

João Pedro Sancho Godinho

Bisfosfonatos e a Osteointegração

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2010/2011

João Pedro Sancho Godinho

Bisfosfonatos e a Osteointegração

Universidade Fernando Pessoa

Porto

2010/2011

João Pedro Sancho Godinho

Bisfosfonatos e a Osteointegração

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

(João Pedro Godinho)

Porto, 2011

Resumo

Os bisfosfonatos são medicamentos inibidores da actividade osteoclástica, utilizados no tratamento de doenças osteodegenerativas como osteoporose, doença de Paget, hipercalemia e em paciente oncológicos com metástases ósseas de tumores sólidos e mieloma múltiplo. Existe uma associação entre a utilização de bisfosfonatos e o aparecimento de osteonecrose dos maxilares (ONM), um efeito adverso caracterizado pelo exposição de osso necrótico e dor na mandíbula e na maxila. A ONM pode-se desenvolver espontâneamente mas está mais frequentemente associada a trauma na zona dos maxilares. A colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos é ainda alvo de debate, não havendo protocolos de actuação neste tipo de pacientes que reunam o consenso da comunidade científica. Foi efectuada uma pesquisa nas bases de dados da PubMed e Blackwell Publishing da qual resultou uma seleção de 54 artigos. Com a realização deste trabalho foi possível compreender como seleccionar os pacientes candidatos à colocação de implantes sob terapêutica com bisfosfonatos, quais os riscos inerentes e definir linhas de orientação para a colocação dos mesmo neste tipo de pacientes.

Abstract

Bisphosphonates are powerful drugs, inhibitors of osteoclastic activity, used in treatment of bone diseases like osteoporosis, Paget's disease and in cancer patients with hyperkalemia, bone metastasis from solid tumors and multiple myeloma . There is an association between bishphosphonates use and the occurrence of osteonecrosis of the jaw (ONJ), an adverse effect characterized by the appearance of necrotic bone and pain in the jaw. ONJ may occur spontaneously but is more frequently associated with local trauma to the jaw. Implant placement in patients treated with bisphosphonates is still matter of debate in the scientific community and there are lack of protocols to act in this kind of patients. A search was carried out in the databases of PubMed and Blackwell Publishing, resulting in a selection of 54 articles. With the accomplishment of this review it was possible to understand which patients under bisphosphonates treatment are eligible for the implant placement, what risks are involved and set guidelines for implant placement in these patients.

Dedicatória

Aos meus pais,

Que sempre me apoiaram em todos os momentos da minha vida e me ajudaram a atingir todos os meus objectivos.

À Rita,

Por estar sempre ao meu lado em todos os momentos e me motivar para continuar e nunca desistir.

Ao meu irmão,

A quem procuro servir de exemplo e espero um dia ve-lo também a atingir os seus objectivos.

À minha avó,

Que cuidou de mim toda a vida e é um exemplo para mim.

Aos meus amigos e familiares mais chegados,

Que sempre me apoiam e estiveram presentes durante todo este meu percurso académico.

Índice

Índice de Abreviaturas.....	ix
Índice de Figuras	xi
Índice de Tabelas.....	xii
Introdução.....	1
Materiais e métodos.....	3
I- Bisfosfonatos	4
I.1- Bisfosfonatos, o que são?.....	4
I.2- Perspectiva histórica	5
I.3- Estrutura química.....	7
I.4- Mecanismo de Acção.....	10
I.5- Indicações	12
I.6- Efeitos adversos	13
II- Metabolismo ósseo	17
II.1- Histologia do tecido ósseo.....	17
II.2- Células ósseas, funções e características	19
II.3- Metabolismo do cálcio.....	23
II.4- Remodelação óssea.....	25
II.4.1- Fases de Remodelação óssea	27
II.5- Osteointegração	28

III- Osteonecrose dos maxilares	31
III.1- Definição de osteonecrose dos maxilares (ONM).....	31
III.2- Etiopatogenia.....	31
III.3- Susceptibilidade da maxila e mandíbula à osteonecrose.....	34
III.4- Factores de risco da osteonecrose	35
III.5- Prevalência	36
III.7- Estratégias de tratamento	40
IV- Bisfosfonatos e a Implantologia.....	41
IV.1- Recomendações.....	42
IV.2- Bisfosfonatos Orais	43
IV.3- Bisfosfonatos Intravenosos	45
IV.4- Análise dos níveis de CTX.....	46
V- Conclusão	48
VI- Bibliografia	50

Índice de Abreviaturas

BF's- Bisfosfonatos

ONM- Osteonecrose dos maxilares

Ca²⁺ - íão cálcio

Mg²⁺ - íão magnésio

ATP- Adenosina trifosfato

GTP- Ganesina trifosfato

PTH- Hormona paratiróideia

FPP- Farnesil difosfato

IPP- Isopentenil difosfato

Fal- Fosfatase alcalina

BLCs- *Bone lining cells*

CFU-GM- Unidades formadoras de colônias de granulócitos- macrófagos

M-CSF- Factor estimulante dos monócitos - macrófagos

OPG- Osteoprotegerina

BMPs- *Bone Morphogenetic Proteins*

BMU- *Basic Multicellular Units*

ADA- *American Dental Association*

AAOMS- *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

CTX- C-telopeptídeo

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura química dos Bisfosfonatos.	7
Figura 2- Estrutura dos bisfosfonatos e a sua potência relativa	9
Figura 3- Morfologia do osteoclasto activo e inactivo.....	11
Figura 4- Interação dos BF's na via do mevalonato.....	12
Figura 5- Sistema Haversiano	18
Figura 6- Sistema de regulação da osteoclastogénese (OPG/RANKL/RANK).....	23
Figura 7- Metabolismo do cálcio.....	24
Figura 8- Fases da remodelação óssea.....	28
Figura 9- Processo de osteointegração	30
Figura 10- Apresentação clínica de osteonecrose	31

Índice de Tabelas

Tabela 1- Bisfosfonatos aprovados para uso clínico	13
--	----

Introdução

Os bisfosfonatos são fármacos com grande capacidade de inibição da actividade osteoclástica. Estes depositam-se na matriz óssea, devido à sua afinidade pelos cristais de hidroxiapatite, 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. (Migliorati C., *et al* 2005)

São utilizados no tratamento e controlo de doenças como a osteoporose e doença de Paget, caracterizadas pela perda de densidade óssea e em pacientes oncológicos que apresentem hipercalemia maligna moderada ou grave, bem como em metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos anti-neoplásicos. A sua eficácia a nível do controlo da dor óssea e diminuição da incidência de fracturas patológicas, ajuda a diminuir consideravelmente a morbidade proveniente das complicações das metástases ósseas em pacientes oncológicos. (Coelho A., *et al* 2010)

O uso prolongado de bisfosfonatos pode ter efeitos secundários indesejáveis, entre os quais a necrose óssea do osso na mandíbula ou maxila. 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 cirúrgicos 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. (Mariotti A., 2008, Caiado G., *et al* 2009)

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, 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.

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.

Deste modo a colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos pode apresentar algumas limitações. É essencial neste tipo de pacientes uma avaliação cuidada 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.

A osteointegração do implante 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 cuidado e considerar alternativas à colocação de implantes.

Este trabalho de revisão bibliográfica tem assim como objectivo compreender os riscos inerentes à colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos e definir quais as indicações e contra-indicações para a colocação dos mesmos. Para isso é necessário compreender os mecanismos de acção dos bisfosfonatos na inibição da reabsorção óssea, bem como as causas da osteonecrose dos maxilares e os fenómenos ósseos que ocorrem após colocação de implantes.

Materiais e métodos

Para a realização deste trabalho foi efectuada uma pesquisa através da base de dados da biblioteca online PubMed e Blackwell Publishing, de artigos publicados desde 2005 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 54 artigos que satisfaziam os requisitos pretendidos para a realização deste trabalho.

Para além desta pesquisa foi também realizada uma pesquisa manual na Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto, Biblioteca do Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca. Desta pesquisa resultou um conjunto de artigos e informações que serviram à realização deste trabalho.

I- Bisfosfonatos

I.1- Bisfosfonatos, o que são?

Os Bisfosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados na prevenção da perda de massa óssea em algumas doenças osteodegenerativas e como medicamentos anti-tumorais em alguns tipos de cancro. Este grupo de fármacos é prescrito a nível mundial e possui uma eficácia comprovada a nível da inibição da actividade osteoclástica. (Ruggiero, S., et al 2009)

Estes são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um composto com alta afinidade de ligação ao cálcio. Assim os BF quando presentes na corrente sanguínea ligam-se aos cristais de hidroxioapatite presentes no osso e aí permanecem depositados até serem fagocitados pelos osteoclastos. (Woo Bin-Sook, *et al* 2006)

Os BF's são compostos altamente polares e como resultado têm uma taxa de absorção intestinal muito baixa, apresentando uma biodisponibilidade de apenas 5% após a sua ingestão via oral. Para permitir uma maior concentração de BF's no osso, estes podem ser administrados via intravenosa. Quando presentes na corrente sanguínea são incorporados na matriz óssea ou são excretados via renal. (Mariotti A., *et al* 2008)

Devido à sua carga negativa e sua estrutura química os BF's podem ficar incorporados na matriz óssea durante cerca de 10 anos. Quando se dá a remodelação óssea os BF's são libertados do osso para o meio ácido, presente nas lacunas ósseas onde se encontram os osteoclastos. É neste ponto que se dá a sua acção de inibição, após serem fagocitados pelos osteoclastos vão inibir a reabsorção óssea através da inibição na via de síntese do colesterol dentro da célula, acelerando a apoptose e interrompendo o ciclo dos osteoclastos. (Mariotti A., *et al* 2008)

I.2- Perspectiva histórica

Os BF' 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 industria 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., 2002)

A descoberta de que os BF's possuíam um efeito inibidor da reabsorção óssea surgiu na década de 60's, em Berna na Suíça por William Neuman e Herbert Fleisch, que investigavam os mecanismos da calcificação induzida pelo colagénico 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 hidroxiapatite 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)

Do outro lado do oceano nos Estados Unidos da América, também os BF's começavam a ganhar destaque devido ao seu potencial. Uma empresa chamada "Procter and Gamble's", 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 hidroxiapatite. 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 hidroxiapatite, 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)

I.3- Estrutura química

Os BF's ,antigamente designados de difosfonatos, são compostos caracterizados por duas ligações C-P (carbono-fosfato), formando um estrutura P-C-P, com um carbono central. Estes são análogos do pirofosfato inorgânico (PPi), com uma diferença estrutural importante , em vez de possuir um átomo de carbono central possui um átomo de oxigénio. (Fleish H., 2000)

Apesar de os BF's serem derivados quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico (PPi) e quimicamente semelhantes, existem algumas diferenças que lhes conferem propriedades específicas. A sua estrutura base consiste na presença de um carbono central não hidrolisável e dois grupos fosfato ligados a esse carbono central. Existe ainda a presença de dois grupos específicos ligados a esse carbono central, grupos R₁ e R₂, que conferem aos BF as suas propriedades principais e os distinguem do PPi. (Drake T. M., *et al* 2008)

Os grupos fosfato presentes nas cadeias laterais conferem uma forte afinidade para com os cristais de hidroxiapatite presentes no osso, enquanto o grupo hidroxil R₁ aumenta a capacidade da molécula se ligar ao cálcio. Estes dois grupos (fosfato e R₁) em conjunto conferem uma especificidade única da molécula para com o tecido ósseo, permitindo que se liguem com eficácia e rapidez ao osso. Esta alta afinidade pelo tecido ósseo permite assim que as concentrações de BF's atinjam altos níveis em todo o esqueleto ósseo. (Drake T. M., *et al* 2008)

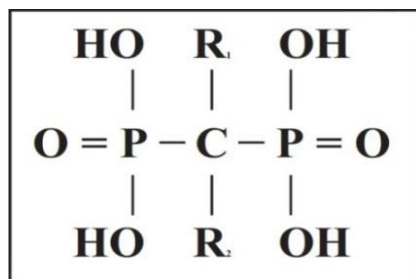


Figura 1- Estrutura química dos Bisfosfonatos. Carbono central com 2 grupos fosfato ligados a cada um dos seus lados. Esta estrutura permite uma grande biodisponibilidade dos BF's para a estrutura óssea. O grupo R1 permite uma maior capacidade de ligação à hidroxiapatite e o grupo R2 aumenta a potência da capacidade antireabsortiva do composto (*In Mariotti A., 2008*)

O outro grupo ligado ao carbono central é o grupo R_2 . Este vai determinar a actividade biológica nas células alvo (osteoclastos), ou seja, a capacidade e potência antireabsortiva óssea da molécula de bisfosfonato. Existem dois tipos de BF's, os que não contêm azoto (primeira geração) e os que contêm azoto (segunda e terceira geração) na sua cadeia R_2 , tendo como principal diferença a sua eficácia/potência antireabsortiva. (Drake T. M., *et al* 2008)

Os BF's que não contêm azoto no grupo R_2 são designados de BF de primeira geração (Etidronato, Clodronato e Tiludronato). Devido à sua estrutura ser mais semelhante à do pirofosfato, estes actuam da mesma forma, incorporando-se nas moléculas recém formadas de adenosina trifosfato (ATP) pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo depois captados pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são citotóxicos para a célula devido à inibição dos vários processos celulares dependentes de ATP e à sua acumulação no interior da célula, vai levar à apoptose da mesma. (Russel G. R., 2006)

Os BF designados de segunda e terceira geração ou azotados (Alendronato, Resedronato, Ibandronato, Pamidronato e Acido Zoledronico) contêm azoto na sua cadeia R_2 . O mecanismo pelo qual este tipo de BF promovem a apoptose das células osteoclásticas é diferente dos de primeira geração. Os BF azotados ligam-se e inibem a acção da farnesil-pirofosfato sintase (FPP sintase) uma enzima chave na regulação da via do ácido mevalonato essencial para a produção de colesterol, esteróis e lipídios isoprenóides. As modificações proteicas pós-translacionais, incluindo as pequenas ligações trifosfato de guanosina (GTP) Rab, Rac e Rho, que desempenham um papel fundamental nas actividades celulares dos osteoclastos são inibidas, levando assim à apoptose da célula. (Drake T. M., *et al* 2008)

Esta geração de BF's que possuem azoto na sua cadeia R_2 foi sintetizada com o objectivo de otimizar o efeito antireabsortivo, sendo os mais potentes aqueles que contêm o átomo de azoto num anel heterocíclico (como o risedronato e zoledronato), podendo ser até 10,000 vezes mais potentes que o etidronato. (Russel G. R., 2006)

A análise da relação estrutura-atividade das moléculas dos BF's permitiu ainda um melhor conhecimento das características espaciais das mesmas e levou a uma melhor compreensão dos seus efeitos. Para que se obtenha uma potência máxima, o átomo de azoto presente na cadeia R₂ têm de estar numa configuração espacial específica e a uma distância precisa do grupo P-C-P. Este principio foi assim utilizado com sucesso para descobrir novas características, essenciais no desenvolvimento de compostos novos mais eficazes.(Russel G. R., 2006)

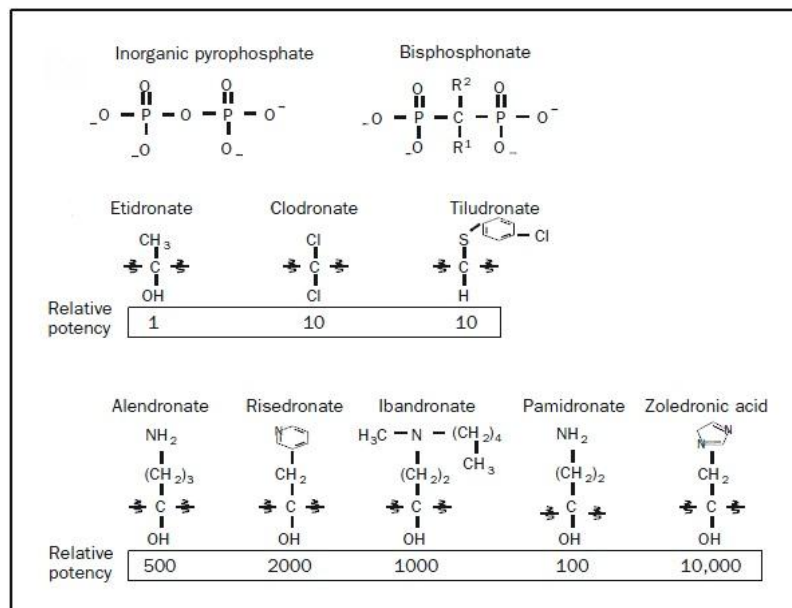


Figura 2- Estrutura dos bisfosfonatos e a sua potência relativa para a inibição dos osteoclastos (*In Drake M., et al 2008*)

Em resumo, a relação entre a estrutura química dos BF e a sua capacidade da inibição da reabsorção óssea depende de duas propriedades da molécula de bisfosfonato. Os dois grupos fosfonato, juntos com o grupo hidroxil na posição R¹, designam a afinidade da molécula pela estrutura mineral presente no osso, permitindo que os BF se depositem com eficácia e rapidez nessas superfícies minerais. Após a molécula de bisfosfonato se ligar ao osso através do grupo R¹, a configuração da estrutura tri-dimensional da cadeia lateral R² (bem como os grupos fosfato) vai determinar a actividade biológica da molécula nas células alvo, sendo esta responsável pela potencia e capacidade de inibição dos osteoclastos. Estas alterações na estrutura moléculas dos BF tem como consequência uma variação na sua afinidade e potência de acção.(Figura 2) (Abdou W. A., et al 2009)

I.4- Mecanismo de Acção

Os BF 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 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)

Os BF podem ser classificados em 2 grupos, com diferentes modos de acção. Os BF's de primeira geração (mais semelhantes ao PPI), 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 moléculas (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 apresentam diferenças entre eles e em termos de efeitos clinicos. (Abdou W. A., *et al* 2009)

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 surge uma característica morfológica 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 hidroxiapatite 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)

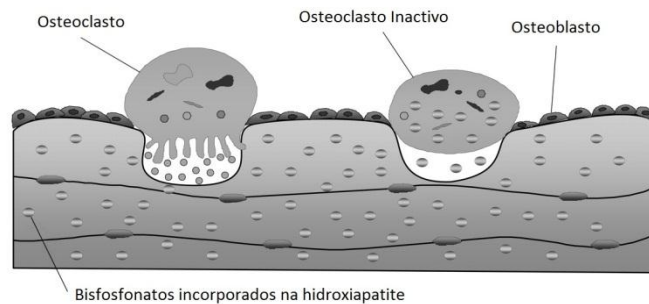


Figura 3- Morfologia do osteoclasto activo e inactivo. (Adaptado:Shanbhag A., (2006) Use of Bisphosphonates to Improve the Durability of Total Joint Replacements. *J Am Acad Orthop Surg.*, 14, 215-225)

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 ou pela perda da função de pequenas GTPases como as Rho e Rac. (Russel G. R., 2006)

Os BF's de primeira geração (etidronato, clodronato e tiludronato), mais semelhantes ao PPI e que não contêm azoto na sua cadeia R_2 , actuam incorporando-se nas moléculas recém formadas de adenosina trifosfato (ATP) pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo posteriormente captados pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são citotóxicos para a célula devido à inibição dos vários processos celulares dependentes de ATP, assim a sua acumulação no interior da célula vai levar à apoptose da mesma. (Drake T. M., *et al* 2008)

O mecanismo de acção dos BF's de segunda e terceira geração (alendronato, pamidronato, zoledronato, risedronato) difere dos de primeira geração devido à presença de azoto no grupo R₂, que lhes confere uma capacidade de inibição da reabsorção óssea, muito superior aos de primeira geração. Estes inibem uma via biossintética designada via do mevalonato, responsável pela produção de colesterol e de lípidos isoprenóides como isopentenil difosfato (IPP), farnesil difosfato (FPP) e geranylgeranyl pirofosfato (GGPP). O FPP e GGPP são necessários na modificação pós-translacional de GTPases como a Ras, Rho e Rac. (Figura 4) (Kos M., *et al* 2008)

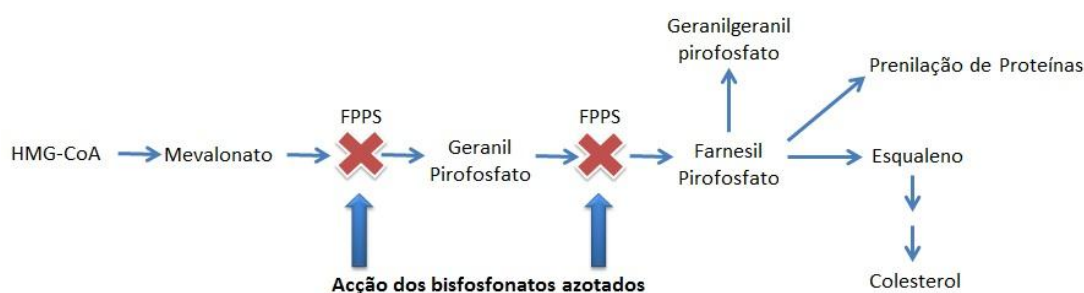


Figura 4- Interação dos BF's na via do mevalonato. (Adaptado: Drake M., *et al* 2008)

As GTPases são proteínas chave na regulação de vários processos celulares importantes no o desempenho e funcionamento dos osteoclastos, incluindo a sua morfologia celular, estrutura do citoesqueleto, formação de vesículas e rearranjo da membrana. Assim uma perturbação neste grupo de enzimas pode consequentemente levar à apoptose da célula. (Kos M., *et al* 2008)

I.5- Indicações

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 diminuírem o risco de fracura por inibição do processo de reabsorção óssea. (Woo S., *et al* 2008)

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* 2008)

Os BF's vieram permitir uma redução significativa de vários tipos de complicações neste tipo de condições como a diminuição de fracturas patológicas, compressão da espinal medula, hipercalémia resultante de doenças malignas e necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequentemente. Os BF's intravenosos vireram ainda permitir uma melhor biodisponibilidade do medicamento na corrente sanguínea e eliminar os efeitos secundários gastrointestinais, normalmente presentes nos BF's orais. Tornaram-se assim numa terapia *standard* no tratamento de pacientes com mieloma múltiplo e metástases ósseas. (Woo S., *et al* 2008)

Na tabela 1 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+

Tabela 1- Bisfosfonatos aprovados para uso clínico (*In* Coelho A., *et al* 2010)

I.6- 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. num artigo publicado em 2009 refere vários desses efeitos adversos possíveis:

1) Efeitos adversos no tracto gastrointestinal - Efeitos como náuseas, vômitos, dôr 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 alenodrato.

2) Toxicidade Renal - Foram relatados vários casos de insuficiência renal associados maioritariamente ao uso de BF's intravenosos no tratamento de hipercalcémia maligna. Muitos dos casos relatados acerca da toxicidade renal foram devido a BF's intravenosos mais recentes como o pamidronato e acido 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 crónica (DRC), mieloma múltiplo, hipercalcémia, 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 risenodrato 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 escleríte, 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 Barret's.

II- Metabolismo ósseo

II.1- Histologia do tecido ósseo

A matriz óssea é constituída por cerca de 35% de material orgânico, essencialmente colagénico, e 65% de material inorgânico sendo os seus principais componentes minerais de cálcio e fosfato. A maior parte destes minerais existentes no tecido ósseo encontram-se em forma de cristais de fosfato de cálcio denominados hidroxiapatite. (Seeley, 2006, p. 178)

O colagénico e os seus componentes minerais são responsáveis pelas principais características funcionais e estruturais do tecido ósseo. O colagénico confere ao osso a flexibilidade enquanto que os componentes minerais lhe conferem a força de compressão e sustentabilidade estrutural. Podemos assim pensar no tecido ósseo como um tecido duro com capacidade de resistência às forças que sobre ele são exercidas e ao mesmo tempo flexível, tornando-o menos frágil e quebradiço. (Seeley, 2006, p. 178)

A matriz óssea encontra-se organizada em finas bainhas ou camadas com cerca de 3 a 7 milímetros de espessura denominadas lamelas. Os osteócitos encontram-se dispostos em camadas, ladeados por lamelas adjacentes e ocupam espaços na matriz denominados lacunas. Possuem prolongamentos citoplasmáticos longos e finos que atingem prolongamentos semelhantes de osteócitos vizinhos. Estes espaços ocupados onde se encontram os seus prolongamentos denominam-se canaliculos.. (Seeley, 2006, p. 178)

Existem dois tipo de osso principais: esponjoso e compacto. O osso esponjoso é constituído por placas ósseas interligadas denominadas trabéculas. Estas são constituídas por várias lamelas com osteócitos que se encontram entre as camadas e as

trabéculas possuem uma camada de osteoblastos na sua superfície. Neste tipo de osso os vasos sanguíneos não penetram nas trabéculas, assim os osteócitos obtêm nutrientes através dos canaliculos. As trabéculas encontram-se orientadas ao longo das linhas de tensão no interior do osso. Se a direção da tensão de suporte de peso se altera ligeiramente o padrão de trabéculas realinha-se com novas linhas de tensão. (Seeley, 2006, p. 178)

O osso compacto é mais denso e possui menos espaços que o osso esponjoso. Neste tipo de osso os vasos sanguíneos penetram na massa óssea e a orientação dos osteócitos e das lamelas são em torno desses vasos sanguíneos. Os canais de Haver são revestidos por endóstio e contêm vasos sanguíneos, nervos e tecido conjuntivo laxo. As lamelas concêntricas são camadas circulares de matriz em torno dos canais de Havers. Um sistema Haversiano consiste num canal de Havers, seus conteúdos, lamelas concêntricas e osteócitos. Num corte transversal este sistema assemelha-se a um alvo: um canal no centro com cerca de 4 a 20 lamelas concêntricas, localizando-se entre elas os osteócitos. Os osteócitos recebem nutrientes e eliminam os produtos da excreção através do sistema de canais no osso compacto. Os vasos sanguíneos do perióstio ou do endóstio entram no osso através dos canais de Volkmann. São canais perpendiculares ao eixo maior do osso e entram no sistema haversiano atravessando as lamelas concêntricas até ao canal de Havers. As superfícies externas do osso compacto são cobertas por lamelas circunferenciais formando placas achatadas que constituem os limites do osso compacto. (Figura 5) (Seeley, 2006, p. 178)

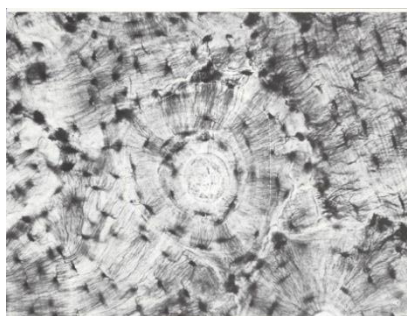


Figura 5- Sistema Haversiano, é possível visualizar os canais de Havers bem como as lamelas e as lacunas onde se encontram os osteócitos. (In http://www.visualhistology.com/products/atlas/VHA_Chpt6_Bone.html)

O tecido ósseo apesar de ser um tecido duro é um tecido vivo, como tal possui células especializadas que actuam na sua formação e remodelação. Os osteoblastos são as células responsáveis pela produção de “novo osso” sintetizando a matriz óssea que posteriormente vai sofrer um processo de mineralização. A partir do momento em que estes ficam rodeados por matriz, dando origem à existência de lacunas, estes passam a denominar-se osteócitos. Esta matriz óssea vai por sua vez ser degradada pelos osteoclastos. Células grandes com vários núcleos e que através de secreções, que incluem ácidos cítrico e láctico, conseguem dissolver os minerais de hidroxiapatite enquanto a colagenase ajuda a dissolver o colagénico. Os osteoclastos desempenham um importante papel na remodelação e renovação óssea. (Seeley, 2006, p. 178)

II.2- Células ósseas, funções e características

É essencial ter um conhecimento acerca do papel, origem e características de cada uma destas células e da interação entre elas para compreender o mecanismo de acção dos BF's. Todas elas estão presentes nos procesos de formação, remodelação e cicatrização óssea existindo uma interação entre todas elas em cada um destes processos.

As células ósseas tanto podem ser encontradas no próprio tecido ósseo, como no tecido conjuntivo e até mesmo na medula óssea, rica em células estaminais. Existem cinco tipos de células capazes de se diferenciarem a partir destas células estaminais: fibroblastos, osteoblastos, condroblastos, adipócitos e mioblastos, dependendo dos sinais moleculares que iniciam a diferenciação destas mesmas células. (Fernandéz I., *et al* 2004)

II.2.1- Osteoblastos

A diferenciação dos osteoblastos a partir de células estaminais é controlada por um grupo de genes designado *Hedgehog family*; entre eles dois dos principais: *Ihh* (*Indian hedgehog*) e *Shh* (*Sonic hedgehog*). Os dois factores mais relevantes na diferenciação osteoblástica são o factor de transcrição *Cbfa1* e as proteínas morfogenéticas ósseas (BMPs, *bone morphogenetic proteins*). (Fernandéz I., *et al* 2004)

Os osteoblastos são células grandes com cerca de 20 a 30 μm , possuem um citoplasma basófilo e com retículo endoplasmático rugoso abundante e complexo de golgi bem desenvolvido. Estes são originados a partir de células estaminais mesenquimais provenientes da medula óssea, endóstio, perióstio e periciclos perivasculares. Os seus processos citoplasmáticos prolongam-se através da matriz de modo a comunicar a rede de osteócitos e outros osteoblastos, estes comunicam entre si através de proteínas ou integrinas transmembranares. Estas agem como ligações entre células ou entre as células e a matriz extracelular, permitindo a passagem de cálcio, citocinas e prostoglandinas. (Fernandéz I., *et al* 2004)

Os osteoblastos são responsáveis pela síntese de matriz óssea, a um ritmo de 2 a 3 μm por dia, e expressam uma enzima característica, a fosfatase alcalina (Fal), que permite a mineralização desta matriz a um ritmo de 1 a 2 μm por dia. Algumas das principais funções dos osteoblastos são: síntese de proteínas de colagénico e não-colagénico na matriz óssea; organização das fibras na matriz extracelular, através da Fal; contribuem para a mineralização de substância osteóide; são mediadores do processo de reabsorção óssea por parte dos osteoclastos, através da síntese de várias citocinas e capacidade de sintetizar factores de crescimento. (Fernandéz I., *et al* 2004)

A vida média de um osteoblasto pode variar entre 1 a 10 semanas e, após este tempo, estes podem entrar em apoptose ou então transformar-se em “bone lining cells” (BLCs), também designadas células de revestimento ósseo, ou em osteócitos (15%). As BLCs são uma forma inactiva dos osteoblastos, são células longas e achatadas e com poucos organelos no seu citoplasma e também podem expressar, tal como os osteoblastos, sialoproteína óssea, osteopontina, osteonectina e fosfatase alcalina, bem como receptores da hormona paratiróide (PTH). Estas permanecem ao longo da superfície endosteal, formando com o endóstio uma camada protectora da superfície óssea, que desempenha um importante papel na remodelação óssea. (Fernandéz I., *et al* 2004)

II.2.2- Osteócitos

Após a matriz óssea estar mineralizada alguns dos osteoblastos ficam “aprisionados” nesta matriz, transformando-se em osteócitos. Estes vão ser encontrados no meio do

osso, e não na superfície óssea como acontece com osteoblastos, osteoclastos e BLCs. Os osteócitos são a célula óssea mais abundante no osso (10 vezes mais em relação aos osteoblastos), tem uma forma de estrela e encontram-se em lacunas, os seus processos citoplasmáticos comunicam entre si através de canalículos, cheios com fluido ósseo extracelular. O contacto entre as células ósseas através destes canalículos permite que haja a passagem de oxigénio e nutrientes de uma célula para outra sem ser necessário que se difundam através da matriz óssea (Fernandéz I., *et al* 2004, Seeley, 2006, p. 178)

Participam também na síntese e mineralização da matriz osteóide, apesar das suas principais funções serem controlar o processo de remodelação óssea, detectar variações mecânicas de pressão e carga, um fenómeno denominado mecanotransdução. Os osteócitos são também o estágio final na linha de maturação dos osteoblastos e não são capazes de se renovarem a eles mesmos. (Fernandéz I., *et al* 2004)

No casos de ocorrer uma trauma ósseo dá-se uma interrupção do suprimento sanguíneo, levando a que haja hipóxia e necrose aos osteócitos que estejam a mais de 0.1 mm de um vaso capilar intacto. (Fernandéz I., *et al* 2004)

II.2.3- Osteoclastos

São as células ósseas mais relevantes neste estudo, visto que os BF's actuam directamente sobre estes após serem fagocitados no processo de digestão/dissolução óssea, interferindo com vários processos intracelulares levando à apoptose dos mesmos e diminuindo de uma forma geral a renovação e remodelação óssea a um nível sistémico. (Fernandéz I., *et al* 2004)

Estas células grandes (100 μ), multinucleadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos, são as responsáveis pela reabsorção do tecido ósseo. Os osteoclastos contêm uma isoenzima tartarato resistente da fosfatase ácida (TRAP), que permite a desfosforilação de proteínas. Possuem também receptores para a calcitonina, que inibe da sua actividade para diminuir os níveis séricos de Ca^{2+} . Esta possui o efeito contrário à hormona PTH. (Nakamura I., 2007, Fernandéz I., *et al* 2004)

Os osteoclastos formam-se a partir de células estaminais hematopoiéticas provenientes da medula óssea conhecidas como unidades formadoras de colônias de granulócitos-macrófagos (CFU-GM), precursores de macrófagos e monócitos. (Fernandéz I., *et al* 2004)

Existem duas características específicas na membrana dos osteoclastos que os torna únicos: a presença de uma zona estriada da membranda, onde ocorre a reabsorção óssea, e uma área da membrana rica em microfilamentos, onde estão presentes integrinas que servem para a célula se fixar à matriz. Assim quando um osteoblasto se desloca para a zona onde vai ocorrer a rebsorção óssea, adere-se a essa zona por meio da sua zonda de membrana estriada e sela a área adjacente com as suas integrinas. As integrinas são selectivas para algumas proteínas presentes na matriz óssea como a sequência Arg-Gly-Asp no colagénio e outras proteínas na matriz osteóide. Neste ponto em que se inicia a reabsorção do osso o pH no meio torna-se ácido, devido aos ácidos segregados pelos osteoclastos (H^+) produzidos pela anidrase carbónica II e enzimas proteolíticas como as colagenases, metaloproteases, catepsina K, glucuronidase, que vão dar início à reabsorção óssea dissolvendo primeiro a matriz orgânica e depois a matriz óssea. (Beker K., 2001, Fernandéz I., *et al* 2004)

No processo de diferenciação dos osteoclastos existe uma outra célula óssea que em grande parte é responsável pelo seu processo de diferenciação, o osteoblasto. O factor estimulante dos monócitos e macrófagos (M-CSF) produzido pelos osteoblastos é essencial nas fases iniciais da osteoclastogénese, para a formação de células gigantes multinucleadas. Apesar do factor M-CSF, a regulação da osteoclastogénese é regulada por três moléculas chave: osteoprotegerina (OPG), uma proteína sintetizada pelos osteoblastos e pelos pré-osteoblasto; RANKL (ligante do receptor activador do factor nuclear kappa β presente na superfície dos osteoblastos e pré-osteoblastos; RANK (receptor activador do factor nuclear kappa β , um receptor da RANKL localizado na superfície da membrana dos osteoclastos e pré-osteoclastos. (Nakamura I., 2007, Fernandéz I., *et al* 2004)

O controlo da diferenciação e estimulação osteoclástica é efectuado pelo balanço entre RANKL e a OPG na linhagem osteoblástica. Alguns compostos estimulantes da osteoclastogénese como 1,25-(OH)₂D₃, prostoglandina E₂ (PGE₂), interleucina (IL-1), PTH e a proteína relacionada com a hormona paratiróide (PTHrP) estimulam a expressão da RANKL na linhagem de células osteoblásticas. Em contrapartida a OPG tem um efeito inibidor da osteoclastogénese, actuando como uma armadilha para a RANKL. Uma deficiência de OPG pode levar a uma osteoporose severa associada a um aumento do número de osteoclastos. A produção desta é estimulada pelo estrogénio, TGF- β e BMPs. (Figura 6) (Nakamura I., 2007, Fernández I., *et al* 2004)

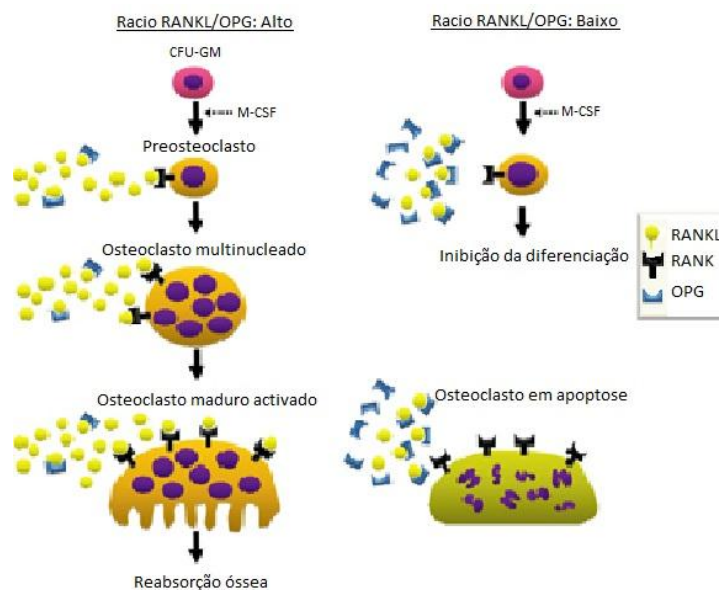


Figura 6- Sistema de regulação da osteoclastogénese (sistema OPG/RANKL/RANK) (Adaptado: Kajihia M., *et al* 2010 Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *Journal of Oral Microbiology*, 2, 5532)

II.3- Metabolismo do cálcio

Os ossos desempenham um importante papel na regulação dos 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, 2006, p.194-195)

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 7) (Seeley, 2006, p.194-195)

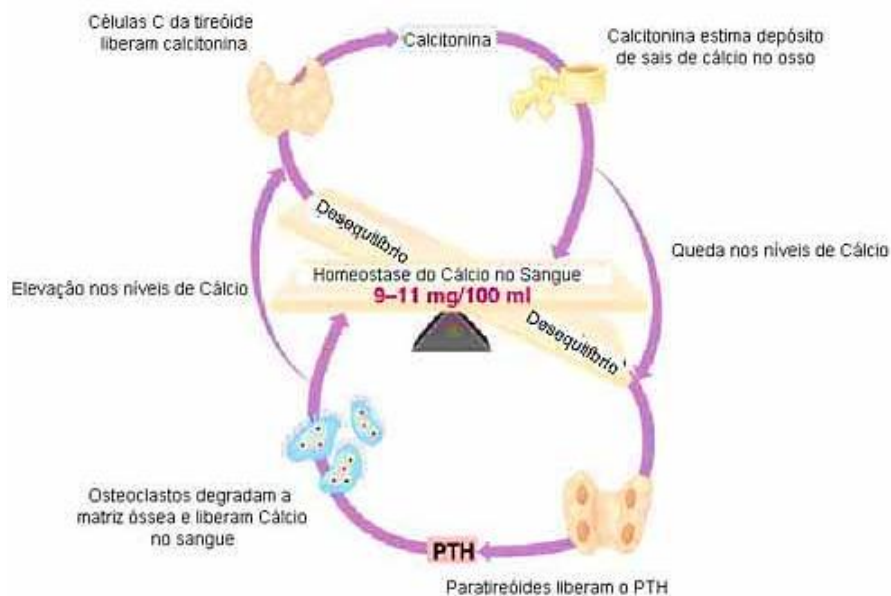


Figura 7- Metabolismo do cálcio (In <http://www.uff.br/WebQuest/pdf/potassio.htm>)

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 7) (Seeley, 2006, p.194-195)

Em termos de variação dos valores do cálcio as mudanças mais rápidas desses níveis são devido aos órgãos 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 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Cerca de um a dois dias a capacidade de reabsorção dos osteoclastos é aumentada e a promoção do aparecimento de novos osteoclastos dá-se após dias ou semanas. (Figura 7) (Baker K., 2001, p.485)

II.4- 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, 2006, p.190-191)

No processo de remodelação óssea cerca de 5% em osso compacto e 20% em osso trabeculado é renovado anualmente. Apesar de o osso compacto representar cerca de 75% do volume total ósseo o índice metabólico no osso trabeculado 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* 2005)

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. Através 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 equilíbrio. (Fernández I., *et al* 2005, Becker K., 2001, p.490)

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, 2006, p.191)

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, 2006, p.190-191)

II.4.1- Fases de Remodelação óssea

Segundo Fernández et al (2005) a remodelação óssea pode ser dividida em cinco fases: repouso, activação, reabsorção, formação e mineralização. (Figura 8)

- 1) Fase de repouso- fase em que o osso se encontra em repouso, ainda não são conhecidos os factores pelos quais o processo de remodelação se inicia.
- 2) Fase de activação- O primeiro fenómeno a ocorrer é a activação da superfície óssea em relação à reabsorção, dá-se a retração das BLCs (*bone lining cells*) e a digestão do endóstio por acção da colagenase. Uma vez exposta a superfície mineralizada do osso atraí os osteoclastos que vêm de vasos sanguíneos adjacentes.
- 3) Fase de reabsorção- Os osteoclastos iniciam a dissolução da matriz óssea e a decomposição da matriz osteóide. Este processo é terminado pelos macrófagos e permite a libertação de factores de crescimento contidos na matriz, factor de crescimento transformador (TGF- β), factor de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e factor de crescimento tipo insulina I e II (IGF-I e II).
- 4) Fase de formação- Simultaneamente nas áreas de reabsorção ocorre o agrupamento de preosteoblastos, atraídos pelos factores de crescimento libertados da matriz que actuam como agentes quimiotáticos e ainda estimulantes para a sua proliferação. Os preosteoblastos produzem uma substância à qual o novo tecido vai aderir e expressa BMPs, responsáveis pela sua diferenciação. Alguns dias depois, os já diferenciados osteoblastos, produzem o material osteóide que vai preencher as áreas onde ocorreu a reabsorção anteriormente.

5) Fase de mineralização- A mineralização começa cerca de 30 dias após a colocação do material osteóide por parte dos osteoblastos, estando terminada após 90 dias no osso trabecular e 130 dias no osso compacto. Após todo este processo inicia-se de novo a fase de repouso.

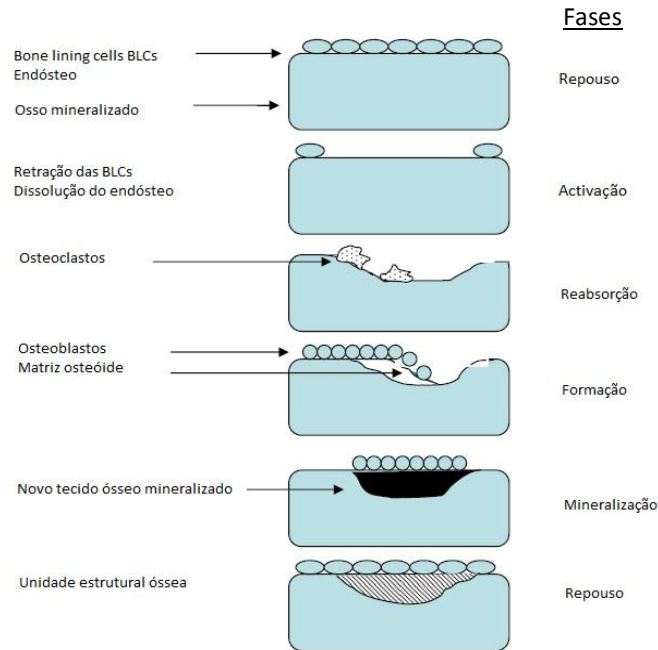


Figura 8- Fases da remodelação óssea (Adaptado: Fernández I., Gracia M., Pingarrón M., Jerez L., (2005). Physiological bases fo bone regeneration II. The remodeling process. *Medicina Oral S. L.*, 11, pp.E151-7).

II.5- Osteointegração

Diversos tipos de implantes têm sido utilizados para substituição de dentes perdidos, incluindo implantes subperiósteos, implantes endósseos com encapsulamento fibroso e implantes endósseos com contacto directo com o osso (osteointegrados). Uma das definições de osteointegração foi proposta por Zarb e Albrektsson, em 1991, (*cit. in Linhe, 2008, p.99*) como “um processo onde se consegue atingir e manter uma fixação rígida, e clinicamente assintomática, de materiais aloplásticos com o osso durante cargas funcionais”. Schroeder *et al* (*cit. in Linhe, 2008, p.99*) usou o termo “anquilose funcional” para descrever a fixação do implante ao osso maxilar e referiu “o novo osso estabelece-se directamente na superfície do implante, isto garantindo que as regras para a colocação atraumática do implante são cumpridas e o implante apresenta estabilidade

primária”. Esta estabilidade primária resulta do contacto ou fricção que é estabelecida a seguir à inserção do implante, entre o osso mineralizado e o implante. (Linhe, 2008, p.99)

O processo de osteointegração inicia-se após a colocação do implante no leito implantar. Após a colocação deste as partes mais periféricas da rosca do implante entram em contacto com o osso, enquanto os espaços entre as espirais, designadas câmaras de cicatrização, são ocupadas por sangue. Este sangue vai posteriormente formar um coágulo sanguíneo onde estão presentes eritrócitos, neutrófilos, monócitos e macrófagos numa rede de fibrina. Após 4 dias de cicatrização o coágulo é em parte substituído por tecido de granulação, contendo células estaminais mesenquimais, componentes da matriz e estruturas vasculares recém formadas (angiogénese). (Figura 9A) (Linhe, 2008, p.104)

Após 1 semana as câmaras de cicatrização são ocupadas por tecido conjuntivo provisório rico em estruturas vasculares e contém inúmeras células estaminais mesenquimais. O número de células inflamatórias neste estadio é relativamente baixo. À volta dos vasos sanguíneos presentes nas câmaras, onde se encontra o tecido mesenquimal, já é visível osso imaturo ou primário. Este aparecimento de osso imaturo, tanto no centro das câmaras de cicatrização como nas áreas em contacto com a superfície de titânio do implante, é considerado como a primeira fase da osteointegração. (Figura 9B)

Passadas 2 semanas já existe uma formação de osso imaturo mais significativa em todos os locais de cicatrização. Nas câmaras de cicatrização são visíveis porções de osso imaturo, aparentemente, a estenderem-se a partir do “osso mãe” já existente, até ao tecido conjuntivo e à superfície de titânio do implante. As áreas do implante que entraram em contacto directo com o osso no momento da colocação e conferiram uma estabilidade inicial, sofreram reabsorção e também estão envolvidas na formação de novo osso após as 2 semanas. (Figura 9C)

Às 4 semanas após a colocação do implante o osso mineralizado recém formado, estende-se da zona onde o osso foi cortado até às câmaras de cicatrização e uma camada

de osso imaturo, cobre a maioria das paredes da câmara de cicatrização. Na zona central da câmara é formada a esponjosa primária, rica em estruturas vasculares e um grande número de células mesenquimais. (Figura 9D)

A fase de remodelação ocorre após cerca de 6 a 12 semanas de cicatrização e a substituição do osso imaturo por osso mineralizado está quase concluída. Nesta fase a maioria das câmaras de cicatrização já estão preenchidas com osso mineralizado. Pode-se observar o tecido ósseo mineralizado em contacto com a superfície do implante, incluindo os sistemas de Havers. (Figura 9E)

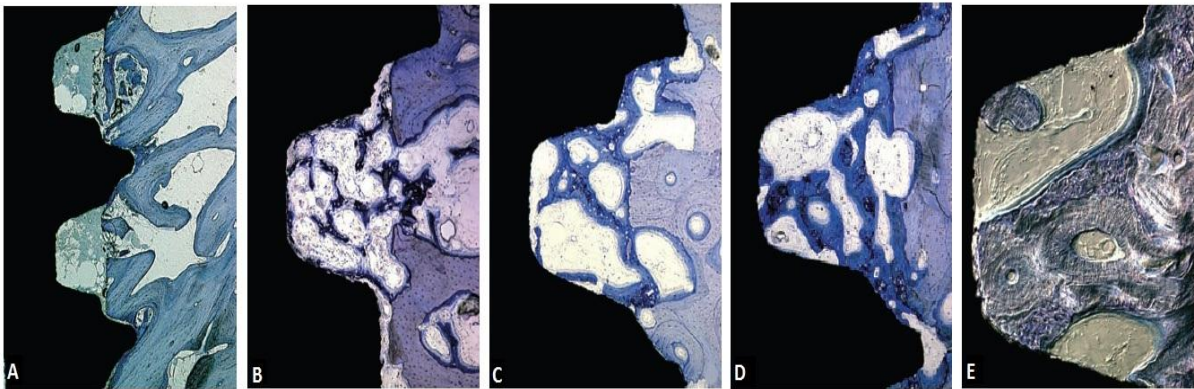


Figura 9- Processo de osteointegração, após colocação de um implante. (Superfície do implante) A) Após a colocação do implante, são visíveis as câmaras de cicatrização com coágulos de sangue. B) Após 1 semana de cicatrização. C) Após 2 semanas de cicatrização. D) Após 4 semanas de cicatrização. E) Após 12 semanas de cicatrização. (In Lindhe, 2008, p.104-107)

III- Osteonecrose dos maxilares

III.1- Definição de osteonecrose dos maxilares (ONM)

A osteonecrose induzida por BF's é uma patologia caracterizada pelo aparecimento de uma inflamação nos tecidos moles e exposição de osso necrótico, na mandíbula ou no maxilar, por um período superior a 8 semanas em doentes, que estão ou já estiveram, a receber bisfosfonatos e sem ter existido história de radioterapia na zona maxilofacial. (Figura 10) (Serra P. M., *et al* 2008)



Figura 10- Apresentação clínica de osteonecrose no bordo lingual da mandíbula. É visível a presença de osso necrótico exposto e inflamação dos tecidos moles. (*In* Mariotti A., 2008)

III.2- Etiopatogenia

O mecanismo pelo qual a ONM (osteonecrose dos maxilares) 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.

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 (VEGF) 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 a medicação antiangiogénica não está associada ao desenvolvimento de osteonecrose. (Kim Y. *et al* 2010, Migliorati C., *et al* 2005)

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) Patogénese 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 (Kim Y. *et al* 2010)

Mesmo assim, medicamentos como a Talidomida contradizem esta hipótese. Apesar de ser um antiangiogénico mais potente que os BF, esta não induz osteonecrose.

4) Patogénese da Osteonecrose – Infecção

Não é claro que a infeção 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. (Kim Y. *et al* 2010)

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)

III.3- 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)

III.4- Factores de risco da osteonecrose

Existem factores que podem elevar a um aumento risco de desenvolver ONM. Kim Y. *et al* (2010) relata alguns desses factores:

- 1) Factores relacionados com a medicação
 - a) Potência dos BF's: Quanto maior a potência anti-reabsortiva do BF's maior o risco de desenvolver ONM.
 - b) Período de tratamento: Quando mais longo o tratamento com BF's, mais alta será a taxa de incidência de ONM.

- 2) Factores locais
 - a) Cirurgia oral: extrações dentárias, cirurgia para colocação de implantes, cirurgia periapical, cirurgia periodontal incluindo perda de osso. A incidência de ONM em pacientes submetidos a algum tipo de cirurgia oral é de 5 a 21 vezes maior aos que não sofreram qualquer tipo de intervenção desse tipo.
 - b) Factores anatómicos: a incidência é duas vezes superior na mandíbula em relação à maxila (2:1); protusões ósseas cobertas por mucosa fina; má higiene oral; consumo de álcool e tabaco.
 - c) Presença de patologias orais: pacientes tratados com BF's intravenosos demonstram uma incidência sete vezes maior de desenvolver ONM quando estão presentes doenças orais inflamatórias.

- 3) Factores demográficos
 - a) Os caucasianos têm maior incidência do que os de raça negra.
 - b) Em caso de pacientes de Idade avançada, malignidade, insuficiência renal crónica, diabetes, terapia antineoplásica, administração de esteróides, a taxa de incidência é maior.
- 4) Factores genéticos
- 5) Factores de prevenção
 - a) É recomendado que os tratamentos dentários necessários sejam efectuados antes do início da medicação intravenosa com bisfosfonatos.
- 6) Co-factores
 - a) A ocorrência de ONM é aumentada em casos de terapia com corticosteróides, diabetes, má higiene oral, ingestão de bebidas alcoólicas, hábitos tabágicos e terapia anticancerígena
 - b) Pacientes medicados com BF's por longos períodos e a quem sejam prescritos glucocorticóides têm um risco de incidência de ONM aumentado. Isto porque os glucocorticóides atenuam a degradação de colagénio tipo 1. Os osteócitos e osteoblastos ligam-se aos locais de degradação do colagénio tipo 1, se esta ligação não ocorrer, dá-se a apoptose destas mesmas células, não degradando o colagénio tipo 1. Ao observar o tecido verificamos que os locais onde ocorreu apoptose dos osteócitos foram preenchidos com minerais. Estes locais preenchidos com minerais são também achados histológicos em tecidos onde tenha ocorrido ONM.

III.5- Prevalência

A maioria dos casos de ONM está associada a uma terapia com BF's de longa duração e, aliada a esta, uma relação entre a dose administrada e o factor tempo. Isto significa que quanto mais tempo um paciente estiver sob a terapia de BF's maior é o risco de desenvolver ONM. A maioria dos casos de ONM que ocorrem são em pacientes que recebem a mais recente geração de BF's, BF's azotados. Numa terapia de longa duração

(mais de 10-15 anos) com BF's azotados verifica-se um aumento da prevalência de casos de ONM. (Sedgizadeh P., *et al* 2009)

Um estudo realizado por Mavrokokki em 2007 relativamente à prevalência da osteonecrose dos maxilares na Austrália, permite-nos ter uma percepção da frequência com que esta surge e em que condições.

Em cento e cinquenta e oito casos de ONM identificados, a maioria dos casos detectados foram em pacientes portadores de doenças malignas ósseas (72%) e o principal factor desencadeante da ONM foi a extração dentária (73%). A frequência de ONM em pacientes com osteoporose, medicados com alendronato via oral semanalmente, foi 1 em 2260 a 8470 (0,01% a 0,04%) pacientes. Se fossem efectuadas extrações a frequência aumentava para 1 em 296 a 1130 (0,09% a 0,34%).

A frequência de ONM em pacientes com doença de Paget é de 1 em 56 a 380 (0,26% a 1,8%). Se forem efectuadas extrações a frequência aumenta de 1 em 7,4 a 48 (2,1% a 13,5%).

A frequência de ONM em pacientes portadores de doenças malignas ósseas, administrados com zoledronato e pamidronato intravenoso, foi de 1 em 87 a 114 (0,88% a 1,15%). Se fossem efectuadas extrações a frequência aumentava para 1 em 11 a 15 (6,67% a 9,1%).

O tempo médio para o inicio do aparecimento de sintomas de ONM após o inicio do tratamento com BF's é de 12 meses para o zoledronato e 24 meses para pamidronato e aledronato. (Mavrokokki T., *et al* 2007)

É difícil de determinar a incidência de ONM na população em geral a quem são prescritos BF, mas em pacientes oncológicos que estejam a receber BF's a taxa de incidência está entre os 6% a 7%. (Krueger D., *et al* 2007)

Um estudo realizado por Cartsos V. em 2008 nos Estados Unidos, analisou 714,217 relatórios médicos, demonstrou uma forte correlação entre a utilização de BF's

intravenosos para tratamento de doentes oncológicos, e o aumento do risco de condições inflamatórias e procedimentos cirurgicos nos maxilares. Em geral pacientes com osteoporose medicados com BF's orais apresentam um risco reduzido de desenvolver complicações ósseas. Pacientes com osteoporose mas medicados com BF's intravenosos apresentam um risco quatro vezes superior de desenvolver ONM aos medicados com BF's orais. (Cartsos V., *et al* 2008)

Segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (2009), a utilização de BF's intravenosos no tratamento de hipercalémia e metástases ósseas, apresenta uma taxa de incidência no aparecimento de ONM entre os 0,8% e os 12%, determinando a sua utilização s como um factor de risco neste tipo de tratamentos. Na utilização de BF's orais, baseado em dados fornecidos pelo fabricante de alendronato Merck©, a taxa incidência de ONM é de 0.7 em cada 100,000 pessoas em relação a cada ano de exposição.

III.6- 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 fístula 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 achados que caracterizam o grau 0, podem ocorrer em pacientes com história prévia ONM de grau 1, 2 ou 3 após cicatrização e sem evidências clínicas de osso necrótico exposto.

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

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

- e) **Grau 3** - Presença de osso necrótico exposto em pacientes com dor referida, infecção e uma ou mais das condições abaixo referidas:
- i. Presença de osso necrótico exposto para além da região do osso alveolar (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

III.7- Estratégias de tratamento

a) Pacientes de risco – pacientes que têm um maior risco de desenvolver ONM, pelo facto de terem recebido tratamento com BF²s, 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 penicilinas. As quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina foram também utilizados com sucesso em pacientes alérgicos à penicilina. 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 cirúrgica. 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 infecção e desaparecimento da dor.

IV- Bisfosfonatos e a Implantologia

A utilização de implantes na maxila e mandíbula é hoje em dia um procedimento de eleição no que refere à reposição da função de dentes perdidos ou ausentes. Nos últimos anos houve um aumento deste número e uma grande maioria dos pacientes em que são colocados implantes são pessoas com mais de 65 anos. Doenças como a osteoporose e outras doenças osteodegenerativas são comuns nesta idade. (Serra M., *et al* 2008)

Apesar de apresentarem uma taxa de sucesso bastante elevada existem algumas condições e limitações, sejam elas sistémicas, funcionais ou anatómicas, que levam à diminuição dessa taxa de sucesso ou até mesmo à contra indicação para a colocação dos mesmos. Os doentes medicados com BF's candidatos à colocação de implantes orais necessitam de um diagnóstico e uma avaliação cuidada antes de considerar a sua colocação. O risco de desenvolver ONM em doentes sob terapêutica com BF's está presente, este efeito secundário pode criar complicações ao paciente podendo mesmo levar à perda dos implantes. Uma anamese e história médica do paciente, uma análise da terapêutica com BF's desse paciente em relação ao tempo, potência, tipo de BF's (não azotados/azotados) e modo de administração, é essencial para avaliar a viabilidade do paciente para ser sujeito à colocação dos implantes.

IV.1- Recomendações

As recomendações da ADA (2008), no que diz respeito à colocação e manutenção de implantes, alertam para a possibilidade de risco de ONM mas não contraindicam a sua colocação. Devido ao facto de a colocação de implantes necessitar de uma osteotomia para a colocação dos mesmos, o plano de tratamento deve ser cuidadosamente elaborado e ponderado. Os pacientes podem estar sujeitos a um maior risco de desenvolver ONM quando existe a colocação de vários implantes ou é necessária regeneração óssea guiada para aumento da crista óssea.

Antes da colocação dos implantes o dentista e o paciente devem discutir riscos, benefícios e opções de tratamento alternativas, que podem incluir tratamento periodontal, endodôntico ou protético. O paciente deve assinar um consentimento informado do tratamento eleito e em como foi informado das outras opções possíveis.

Na manutenção dos implantes o paciente deve ser regularmente seguido e devem ser tomadas medidas para a prevenção da periimplantite. Em pacientes que tenham desenvolvido periimplantite devem ser, inicialmente, usadas medidas menos evasivas e não cirúrgicas para o seu tratamento combinadas com a medicação adequada. Em caso de persistência pode ser necessário uma abordagem cirúrgica dos tecidos à volta do implante ou até mesmo osteoplastia nessa zona.

A colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF's intravenosos é na maioria dos casos contra-indicada. Isto porque é considerado um procedimento cirúrgico invasivo e deve ser evitado nestes pacientes com alto risco de desenvolverem ONM. Por outro lado em pacientes sob terapêutica com BF's orais, na sua maioria receitados para o tratamento da osteoporose, a sua colocação não está contra-indicada, mas são necessárias algumas medidas de precaução. (Madrid C., *et al* 2009)

IV.2- Bisfosfonatos Orais

Existe um consenso geral na comunidade científica no que se refere à colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com BF's orais. Eles não são de todo contraindicados neste tipo de doentes, sendo que na sua maioria estes são prescritos para doentes com osteoporose, como já foi anteriormente referido. Mesmo assim as *guidelines* existentes advertem para algumas precauções antes de se partir para uma opção de tratamento que envolva a colocação de implantes e recomendam os médicos dentistas a considerar opções alternativas. (Madrid C., *et al* 2009)

A colocação de implantes induz uma série de alterações metabólicas à volta da superfície dos implantes, que permite levar à formação de uma ligação entre a superfície do implante com o osso (ostointegração). Se o osso à volta da superfície do implante apresentar uma concentração média ou alta de BF's, este processo de remodelação e renovação do osso estará diminuído, com um subsequente aumento do risco de ONM. Esta situação é diferente no caso de pacientes que já tenham sido submetidos à colocação prévia de implantes e sejam depois sujeitos a terapêutica com BF's. É assim essencial efectuar todos os procedimentos dentários necessários, incluindo a colocação de implantes, antes do início da terapêutica de forma a evitar futuras complicações. (Serra M., *et al* 2008)

Os pacientes sob terapêutica com BF's orais devem ser informados tanto do risco de comprometimento de regeneração óssea como das implicações que estes podem ter. O risco de desenvolver ONM, apesar de este ser pequeno (cerca de 0,7 casos por cada 100,000 pessoas/anos de exposição) estes devem ser informados desta mesma possibilidade. Uma boa higiene oral associada a uma visita regular ao dentista é a melhor maneira de controlar e diminuir o risco de ONM. (Demarosi F., *et al* 2010)

Koka *et al* realizou um estudo em 2009 para avaliar a sobrevivência de implantes em pacientes, em período pós-menopausa e sob terapêutica com BF's orais. Nesse estudo foram avaliados 2 grupos: um em pacientes sob terapêutica com BF's orais (55 pacientes com 121 implantes) e um grupo de pacientes que não estavam sob terapêutica com BF's (82 pacientes com 166 implantes). Os pacientes era todos do sexo feminino,

com idade superior a 50 anos de idade e em período pós-menopausa. Em relação à duração da terapêutica dos BF's, entre os 55 pacientes, encontram-se equalitativamente distribuídos entre os que tomam à menos de 3 anos, entre 3 a 5 anos e à mais de 5 anos. Os resultados em relação às taxas de sobrevivência dos implantes foram excelentes nos dois grupos. No grupo dos pacientes medicados com BF's, 99,17% (120 implantes em 121) e 98,19% no grupo que não medicado com BF's. Não foi registado nenhum caso de ONM neste estudo. Apesar das limitações do estudo, este demonstrou que pacientes sob terapêutica com BF's orais apresentam boas taxas de sobrevivência dos implantes.

Outro estudo realizado por Bell *et al* (2007) em 42 pacientes, maioritariamente do sexo feminino (95%), todos sob terapêutica com BF's antes da colocação dos implantes e muitos deles receberam enxertos ósseos (68 enxertos). Dos 100 implantes colocados apenas 5 falharam, tendo uma taxa de sucesso de 95%. Esta é comparável à taxa de sucesso de 96,5% dos 734 implantes colocados em pacientes que não tomavam BF's. Todos os implantes foram colocados pelo mesmo operador. Nenhum dos pacientes que perderam os implantes revelou sinais da existência de ONM.

Para além destes existem mais estudos acerca da colocação de implantes em pacientes sob a terapêutica com BF's orais, estudos esses que apresentam taxas de sucesso muito semelhantes às conseguidas nestes nos referidos anteriormente.

A AAOMS divide os pacientes que estejam sob terapêutica com BF's orais em dois grupos: pacientes que tomem BF's orais a menos de três anos, não necessitam de descontinuação da medicação com BF's pode-se efectuar a colocação de implantes. O paciente deve ser informado dos riscos potenciais, do risco de desenvolver ONM se continuar com a terapêutica e assinar um consentimento informado. Estes pacientes devem visitar o seu médico dentista regularmente. O médico que prescreveu a terapêutica com BF's de também ser informado, monitorizar o paciente e considerar prescrever uma dose alternativa, suspender a terapêutica ou até mesmo ponderar uma alternativa aos BF's.

Pacientes sob terapêutica com BF's orais à mais de três anos ou menos de três anos mas com toma de corticosteróides associada, a descontinuação da toma de BF's orais 3

meses antes da realização de qualquer tipo de cirurgia ou colocação de implantes, isto para diminuir o risco de desenvolver ONM. Este risco aumenta e se houver comorbidades ou associação com a toma de corticosteróides associada.

Apesar de o risco de ONM ser baixo neste tipo de BF's existem casos relatados de perda de implantes em pacientes com este tipo de medicação. Shin *et al* (2010) relata um caso de uma paciente do sexo feminino, com 67 anos de idade, sob terapêutica com BF's orais (70mg de alendronato, semanalmente) à cerca de 1 ano. Foram colocados dois implantes no primeiro quadrante na zonda do segundo pré-molar e primeiro molar, cerca de um ano antes de se vir a desenvolver ONM na zona onde estavam colocados os implantes, com a consequente perda dos mesmos. Wang *et al* (*cit. in* Madrid C., 2009) relatou também um caso em 2007 de uma mulher de 65 anos, história de terapêutica com alendronato à mais de 10 anos, antes de receber 5 implantes na mandíbula. Durante 10 anos os implantes não apresentaram nenhuma complicação até que surgiu um defeito ósseo à volta de dois dos implantes. Felizmente os defeitos foram corrigidos com técnicas regenerativas ósseas e foi conseguida uma boa regeneração, não havendo a perda dos implantes.

IV.3- Bisfosfonatos Intravenosos

Segundo Serra *et al* (2008), casos em que se esteja a lidar com pacientes sob terapêutica com BF's intravenosos, as indústrias farmacêuticas fabricantes que produzem estes medicamentos, como Zometa® e Aredia®, sugerem aos profissionais da área da súde oral que:

- 1) Seja efectuado um exame oral em doentes que irão ser sujeitos a terapêutica com BF's intravenosos, antes de iniciar o tratamento.

- 2) Evitar procedimentos evasivos durante o período de tratamento.

3) Relatar o aparecimentos de casos de ONM ou outros efeitos adversos, à companhia produtora desse medicamento ou ás autoridades de saúde competentes.

A *Multiple Myeloma Research Foundation* recomenda ,a pacientes sob terapêutica com BF's intravenosos, a utilização de próteses removíveis perfeitamente adaptadas, devem ser considerados e preferidos tratamentos endodônticos para preservar os dentes (em comparação à colocação de implantes dentários, considerados contra-indicados) e a ter uma abordagem preventiva. (Serra M., *et al* 2008)

A terapêutica com BF's intravenosos pode levar a uma supressão da renovação óssea a um ponto onde a capacidade de reparação do osso, face a um trauma, está completamente suprimida. Assim sempre que possível as extações dentárias devem ser evitadas, bem como qualquer tipo de cirurgia oral, incluindo a colocação de implantes. Este tipo de procedimento se necessário deve se efectuado antes do inicio da terapêutica. Em casos em que seja mesmo essencial efectuar a cirurgia, durante a terapêutica devemos informar o paciente dos riscos inerentes à cirurgia e devem ser utilizadas técnicas asépticas, deve ser uma cirurgia o mais atraumática possível e uma deve-se promover uma cicatrização por primeira intenção sempre que possível. (Serra M., *et al* 2008)

A maioria das *guidelines* existentes são consensuais no que toca à colocação de implantes em pacientes em tratamento oncológico que recebem BF's intravenosos. A colocação de implantes é considerada uma cirurgia evasiva e deve ser evitada nestes pacientes de modo a reduzir o risco de desenvolver ONM. (Madrid C., *et al* 2008)

IV.4- Análise dos níveis de CTX

A ideia base para a paragem ou descontinuação da terapia com BF's para a realização de tratamentos cirurgicos mais evasivos ou colocação de implantes, foi baseada na capacidade de determinação dos níveis de telopeptídeo C-terminal no sangue, para determinar o risco de desenvolver ONM. Este fragmento telopetídeo é clivado das

cadeias principais do colagénio pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea, assim, os seus níveis séricos são proporcionais à capacidade reabsortiva dos osteoclastos. Os valores normais de CTX em pacientes sob terapêutica com BF's andam à volta dos 150 pg/ml, em comparação, doentes com osteoporose que não estejam a tomar BF's têm valores de CTX à volta dos 400 pg/ml. (Marx R. *et al* 2007)

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.

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. (Madrid C., *et al* 2009)

V- Conclusão

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 e em doenças oncológicas com metastização óssea em tumores sólidos e mieloma múltiplo.

A osteonecrose dos maxilares (ONM) é um efeito adverso associado à terapêutica com bisfosfonatos. O desenvolvimento desta patologia pode ser despoletado por cirurgias evasivas ou traumas no osso. As extrações dentárias são o factor que maior risco apresenta para o seu desenvolvimento. A dose administrada, potência e tempo de terapêutica com bisfosfonatos, são variáveis que podem aumentar o risco de ONM.

O facto de os bisfosfonatos interferirem com os mecanismos de reabsorção do óssea, 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 colocação de implantes em pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos requer alguma precaução e avaliação clínica do paciente.

Na terapêutica com bisfosfonatos orais os pacientes que tenham sido sujeitos à colocação de implantes apresentam boas taxas de sucesso. O paciente candidato à colocação de implantes deve ser informado do risco de desenvolver ONM e sensibilizado para efectuar uma boa higiene oral e visitas regulares ao dentista, essenciais para controlar e diminuir o risco de desenvolver ONM. Pacientes que tomem bisfosfonatos orais a mais de três anos, pode ser necessário a descontinuação da terapêutica três meses antes da colocação dos mesmos.

Pacientes administrados com bisfosfonatos por via intravenosa, apresentam maior risco de desenvolver esta patologia. Nestes pacientes o médico dentista deve ter uma abordagem conservadora e efectuar todos os tratamentos mais evasivos, se necessários, antes do inicio da terapêutica. A colocação de implantes em pacientes sob este tipo de

terapêutica é contra-indicada, devido ao alto risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares.

A análise dos níveis de CTX pode ser útil no que diz respeito à avaliação do risco de desenvolver ONM e podem ser um ferramenta útil na avaliação da colocação de implantes.

VI- Bibliografia

Abdou, W. M., A. Shaddy A. A. 2009. The development of bisphosphonates for therapeutic uses, and bisphosphonate structure-activity consideration. *Arkivoc Journal*, v.2009 (ix), 143-182

Adornato M., Morcos I., Rozanski J. 2007. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *JADA* 138(7), 971-7

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2009). Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update COMO METER?

American Dental Association (2008). Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy—Expert Panel Recommendations

Becker K., Bilezikian J., Bremner W., Hung W., Kahn C., Loriaux D., Nylén E., Rebar R., Robertson G., Snider R & Wartofsky L. 2001. *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism*. Lippincott Williams & Wilkins, U.S.A.

Bell B. M., Bell R. E. 2008. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 66, 1022-1024

Caldas R., Pontes J., Antunes H. 2008. Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos: Relato de Caso Clínico. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 55(2), 151-155

Carralero J. M., Mino P. P., Fernández P. R., Murcia I. M., Gambín M. M., Guirado J. C. 2010. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 15(1), 65-9.

Cartsos V., Zhu S., Zavras A. 2008. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes. *JADA*, 139(1), 23-30

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, 95-101

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, 185-191

Coleman R., 2008. Risks and benefits of bisphosphonates. *British Journal of Cancer*, 98, 1736-1740

Demarosi F., Carrasi A., Leghissa G. C. 2010. Dental implant treatment in oral bisphosphonates patients using a drug holiday protocol: a prospective study. *Journal of osseointegration*. 3(2), 135-140

Drake, M. T., Clarke, B. L., Khosla, S. 2008. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc.*, 83, 1032-1045.

Edwards B., Hellstein J., Jacobsen P., Kaltman S., Mariotti A., Migliorati C., 2008. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *JADA*, 139(12), 1674-1677

Edwards B., Migliorati C. 2008. Osteoporosis and its implications for dental patients. *JADA*, 139(5), 545-552

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), 355-60.

Ferrer L., Bagán J., Sanjuan V., Bazan S., Garcia R., Soriano Y., Hervas V. 2008. MRI of Mandibular Osteonecrosis Secondary to Bisphosphonates. *American Roentgen Ray Society*, 190, 949-955

Fleish H. 2000. *Bisphosphonates in Bone Disease*. Academic Press, Switzerland

Fleish, H. 1998. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*, 19, 80–100

Fleish, H. 2001. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.*, 4, 30-34

Gil I., Gracia M., Pingarrón M., Jerez L. 2006. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, 47-51.

Gil I., Gracia M., Pingarrón M., Jerez L. 2006. Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 11, 151-7

Goss A., Bartold M., Sambrook P., Hawker P. 2010. The Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Dental Implant Patients: A South Australian Case Series. *J Oral Maxillofac Surg*. 68, 337-343

Guidelines of the Academy of Osseointegration for the Provision of Dental Implants and Associated Patient Care (2010). *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 25(3), 620-627

Jeffcoat M. 2006. Safety of Oral Bisphosphonates: Controlled Studies on Alveolar Bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21, 349-353

Junior C., Casado P., Barboza E. 2007. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *R. Periodontia*, 17(4), 24-30

Júnior M., Fracalossi A., Consolaro M., Consolaro A. 2010. Influence of bisphosphonates on alveolar bone density: a histomorphometric analysis. *Braz Oral Res.*24(3), 309-15

Junquera L., Gallego L., Pelaz A. 2011. Multiple myeloma and bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with dental implants. *Case Reports in Dentistry*, vol. 2011

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, 291-302

Koka S., Babu N., Norell A. 2010. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research* 54, 108–111

Kos M., Luczak K. 2008. Osteonecrosis of the Jaws Associated with Administration of Bisphosphonates. *Adv Clin Exp Med*, 17(5), 575-581

Krueger C., West P., Sargent M., Lodolce A., Pickard A. 2007. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Pharmacother* 41, 276-84

Kumar V., Pass B., Guttenberg S., Ludlow J., Emery R., Tyndall D., Padilla R. 2007. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *JADA*, 138(5), 602-9

Levin L., Laviv A., Arad D. 2007. Denture-related osteonecrosis of the maxilla associated with oral bisphosphonate treatment. *JADA* 138(9), 1218-20.

Lindhe J., Lang N. & Karring T. 2008. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. Blackwell Publishing, United Kingdom

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), 87–95

Mari V., Borges A., Alvarenga R. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. *Rev Port Estomatol Cir Maxilofac*, 50, 229-236

Mariotti A. 2008. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Education* 72(8), 919-929

Marx R., Cillo J., Ulloa J. 2007. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 65, 2397-2410

Mavrokokki T., Stein B., Goss A. 2007. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 65, 415-423

Melo M., Obeid G. 2005 Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. *JADA*, vol.136, 1675-1681

Migliorati C., Casiglia J., Epstein J., Jacobsen P., Siegel M., Woo S. 2005. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *JADA*, vol.136, 1658-1668

Migliorati C., Mattos K., Palazzolo M. 2010. How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *JADA*, 141(5), 562-566

Nakamura H. 2007. Morphology, Function and Differentiation of Bone Cells. *Journal of Hard Tissue Histology*, 16(1), 15-22

Papapetrou P. 2009. Bisphosphonate-associated adverse events. *HORMONES*, 8(2), 96-110

Rodan, G. A., Reza A. A. 2002. Bisphosphonate Mechanism of Action. *Current Molecular Medicine*, 2, 571-577

Ruggiero S. L., Mehrotra B., Rosenberg T. J., Engroff S. I. 2004. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 62, 527-534

Russel G. 2006. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone disease- future prospects. *Long term healthcare*, 9-15

Russel, G. G. 2007. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*, v.2

Russel, R. G. G., Watts N. B., Ebetino F. H., Rogers M. J. 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.*, 19, 733–759

Sáenz J. G., Tarruella S. L., Paredes B. G., Lajusticia L. R., Villalobos L., Rubio E. D. 2007. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: Three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12. 351-6.

Sedghizadeh P., Stanley K., Caligiuri M., Hofkes S., Lowry B., Shuler C. 2009. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. *JADA*, 140(1), 61-66

Seeley R., Stephens T. & Tate P. 2005. *Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill, U.S.A.

Serra M., Llorca C., Donat F. 2008. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 13(12), 755-60

Shin E., Kwon Y., Herr Y., Shin S. Chung J. 2010. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant*, 40, 90-95

Suzuki J. 2009. Dental Surgical Management of patients receiving oral or intravenous bisphosphonates. *Association of Dental Implantology* p. 1-18

Valero A. M., García J. F., Catalá J. C., Rueda C. L. 2010. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 15(1), 52-7.

Weeda L. 2009. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws: A Review and Update. *Journal of the Tennessee Dental Association*, 89, 16-19

Williams K. R. 2004. The Bisphosphonate Story: From Detergents to Bone Disease. *Journal of Chemical Education*, v. 81, n. 10

Woo S., Hellstein J., Kalmar J. 2006. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Ann Intern Med*, 144, 753-761