

Patrícia Maria da Costa Reis

OSTEONECROSE DOS MAXILARES  
POR BISFOSFONATOS

FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
BELO HORIZONTE

2010

Patrícia Maria da Costa Reis

# OSTEONECROSE DOS MAXILARES POR BISFOSFONATOS

Monografia apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial.

Orientador: Prof. Dr. Evandro Guimarães de Aguiar.

Co-Orientadores: Prof. Dr. Marcelo Drummond Naves.

Prof. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha.

Faculdade de Odontologia – UFMG

Belo Horizonte

2010

Ficha catalográfica.

**Ata de aprovação.**

Dedico a conclusão desta etapa a meus pais por todos os esforços sem medida. Obrigado, vocês me deram tudo!

“... Ando devagar porque já tive pressa e levo esse sorriso porque já chorei demais... Hoje me sinto mais forte, mais feliz quem sabe... Só levo a certeza de que muito pouco eu sei, ou nada sei...”

Almir Sater

## AGRADECIMENTOS

A Deus por todos os momentos de luz e sabedoria.

Aos meus pais Paulo e Grêcia, exemplos de vida, pela dedicação, amor e apoio incondicional em todos os passos.

Ao Cristiano amor de vida, pelo carinho, pelo incentivo constante, por estar durante toda caminhada sempre ao meu lado.

A minha irmã Aline pelas alegrias compartilhadas e pelo amparo sempre.

A minha amiga Addah pelos ensinamentos e por acreditar.

A meu orientador, Prof. Dr. Evandro Guimarães de Aguiar, meu respeito e admiração, muito obrigado pela paciência, por me ensinar a aprender a aprender, por me fortalecer nos momentos de fragilidade.

Ao meu querido Prof. Marcelo Drummond Naves, meu co-orientador, obrigado pelas oportunidades, pela dedicação, por me incentivar mais e mais na jornada pela especialidade.

Ao Amigo e Prof. Vladimir Reimar Augusto de Souza Noronha, meu muito obrigado por tudo desde muitos, sabe que sem sua ajuda, esta jornada não seria a mesma e a concretização deste trabalho seria impossível.

Obrigado aos funcionários do Hospital Odilon Behrens, pela acolhida em especialmente ao Dr Luís Augusto Lima, chefe do Serviço de Odontologia, e a toda equipe por mim muito querida. Muito obrigado por tudo.

A todos os professores da Faculdade de Odontologia, da Universidade Federal de Minas Gerais, com que tive a oportunidade de conviver, obrigada pela divisão constante do saber.

Aos todos os colegas de curso pelas experiências trocadas.

A todas as secretárias do Colegiado de Pós-graduação, são vocês que fazem funcionar.

Aos pacientes que também muito nos ensinam pela paciência e compreensão de nosso aprendizado.

Agradeço a todos que me motivaram nessa jornada.

## SUMÁRIO

1. Lista de Tabela .....	11
2. Lista de Figuras .....	12
3. Lista de Abreviações e Siglas .....	13
4. Resumo .....	14
5. Abstract .....	15
6. Introdução .....	16
7. Objetivo .....	18
6.1 Objetivo Geral .....	18
6.2 Objetivo Específico .....	18
8. Metodologia .....	19
9. Revisão de Literatura .....	20
8.1 Bisfosfonatos .....	20
8.1.1 Histórico .....	20
8.1.2 Conceito .....	21
8.1.3 Química .....	23
8.1.4 Classificação .....	23
8.1.5 Indicações de Tratamento .....	24
8.1.6 Posologia .....	27
8.1.7 Mecanismo de ação .....	29
8.1.8 Efeitos Adversos .....	32
Osteonecrose .....	33
8.2.1 Histórico .....	33
8.2.2 Conceito .....	34
8.2.3 Etiologia .....	34
8.2.4 Fatores de risco .....	36
8.2.5 Classificação .....	39
8.2.6 Indicações de Tratamento .....	41
Abordagem Odontológica .....	43
8.3.1 Abordagem em Clínica .....	43
8.3.2 Abordagem em Exodontia .....	44
8.3.3 Abordagem em Endodontia .....	44
8.3.4 Abordagem em Ortodontia .....	45
8.3.5 Abordagem em Periodontia .....	45
8.3.6 Abordagem em Implantodontia .....	45

8.3.5 Abordagem em Fraturas Bucomaxilofacias.....	46
10. Discussão .....	48
11. Relato de caso clinico .....	50
12. Considerações .....	51
13. Referências Bibliográficas .....	52

## 1. LISTA DE TABELA

Tabela 1: Correlação dos bisfosfonatos e suas cadeias substituintes e potências anti-reabsortivas .....	22
Tabela 2: Bisfosfonatos disponíveis para comercialização no Brasil .....	28
Tabela 3: Fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos .....	35
Tabela 4: Estágios da osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos .....	38

## 2. LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Cadeia química do pirofosfato e do bisfosfonato .....	22
Figura 2: Embalagem comercial genérico do Alendronato .....	23
Figura 3: Embalagem comercial do Pamidronato Aredia® .....	23
Figura 4: Embalagem comercial do Etidronato Tidronel® .....	24
Figura 5: Embalagem comercial do Ácido Zoleidrônico Zometa® .....	24
Figura 6 Quadro clinico de osteonecrose por uso de bisfosfonatos .....	50
Figura 7: Aspecto radiográfico .....	50

### 3. LISTA DE ABREVIACOES E SIGLAS

Bisfosfonatos .....	Bfs
Osteonecrose .....	ON
Osteonecrose dos maxilares .....	ONM
Osteoporose .....	OP
Mieloma Múltiplo .....	MM
Intravenosa .....	IV
Via Oral .....	VO
Insulin-like growth factor .....	IGF
Fator de crescimento do hormonio insulina	
Transformer growth factor .....	TGF
Fator de crescimento transformador	
American association of oral and maxilofacial surgery .....	AAOMS
Associação Americana dos cirurgiões orais e maxilofaciais	
American association of endodontics .....	AAE
Associação Americana dos endodontistas	
Analogue triphosphate ctitotoxic .....	ATP
Análogos citotóxicos trifosfato	
Sistema nico de saúde .....	SUS

#### 4. RESUMO

Bisfosfonatos são drogas sintéticas atuantes na inibição da reabsorção óssea. Esta terapia é relevantemente utilizada e disponibilizada por anos. Apesar da importante aplicabilidade, considerações sobre seus efeitos adversos devem ser feitas. Estudos sugerem a associação entre o uso dos bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose em maxila e/ou mandíbula. A osteonecrose é uma doença avascular, que resulta na desordem óssea sucedida por necrose, sendo seu diagnóstico evidenciado pela presença de sinais e sintomas. Este trabalho tem como objetivo o levantamento científico da correlação do uso de bisfosfonatos e o aparecimento da osteonecrose em maxilares, elucidando os cuidados odontológicos necessários, adjuntos a esta terapia, através de uma revisão da literatura atual. Por tratar-se de uma condição nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. A terapêutica para a osteonecrose é variável e as são descritas múltiplas abordagens, entretanto ainda não mostrando total eficácia, sendo considerado apropriado completa avaliação e acompanhamento odontológico concomitantemente com esta terapia, melhorando o nível da qualidade de vida desses pacientes.

## 5. ABSTRACT

### Bisphosphonates associated to Osteonecrosis of the jaw

Bisphosphonates are synthetic drugs used for inhibiting osseous diseases. Although the important applicability, consideration of its adverse effects must be made. Studies suggest the association between the use of bisphosphonates and the occurrence of osteonecrosis of the jaws. Osteonecrosis is an avascular illness, that results in osseous disorder succeeded by necrosis, being the diagnosis evidenced by presence of signals and symptoms. This study has the aim to survey the scientific correlation between the use of bisphosphonates and the appearance of osteonecroses in the jaws, elucidating the necessary dentistry care, associated to this therapy, through a revision of current literature. For being about a new condition, it does not have a based therapeutically protocol in evidences. Osteonecroses therapy is changeable and the multiple boarding not show total effectiveness. However, have being considered appropriate complete evaluation and dentistry accompaniment concomitantly with this therapy, improving the level of the quality of life of these patients.

## 6 . INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (Bfs) são drogas sintéticas que atuam na inibição da reabsorção óssea. Sabe-se que a terapia dos Bfs é relevantemente utilizada para uma gama de condições em pacientes portadores de alguma disfunção óssea, e que o uso destes aumentam a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

Apesar da importância da aplicabilidade destas drogas há de se levar em consideração os efeitos adversos oriundos desta terapia.

Estudos sugerem a associação entre o uso dos bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose (ON) em maxila e/ou mandíbula, apesar de não ser possível provar definitivamente esta associação. A osteonecrose é uma doença avascular, que resulta na desordem óssea sucedida por necrose, podendo ser induzida por drogas, mas o mecanismo específico de seu desenvolvimento é desconhecido até o presente. Sabe-se que cerca de 50% da dose administrada desta droga acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo ali por meses, até que ocorra a reabsorção.

Alguns estudos veem mostrando que na grande maioria dos casos o aparecimento da osteonecrose precede de uma extração dental associada a esta terapia, tal qual, que pacientes com mais de seis meses de uso prolongado dos bisfosfonatos são classificados na faixa de maior risco para o desenvolvimento da osteonecrose. Pacientes com osteonecrose desenvolvem dor intensa, disfagia, dificuldade em se alimentar e de manter a higiene bucal, podendo vir a perder seguimento ósseo por agravamento do quadro, contribuindo significativamente para a baixa de sua qualidade de vida.

Atualmente, diversos tratamentos para osteonecrose são estudados, tais como antibioticoterapia, laserterapia, terapia hiperbárica, dentre outros, mas ainda há uma dificuldade em se obter bons resultados e prognósticos.

Todavia, vem sendo considerada apropriada à completa avaliação e adequação odontológica prévia a terapia quando possível e o acompanhamento odontológico, ininterrupto, concomitantemente ao uso de bisfosfonatos, para que possa se prevenir essas alterações ósseas e se obter maior controle clínico das condições da cavidade bucal, melhorando assim o nível da qualidade de vida desses pacientes.

## 7. OBJETIVO

### 7.1 Objetivo Geral

Este trabalho tem como objetivo o levantamento científico através de revisão de literatura sobre osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos.

### 7.2 Objetivo Especifico

7.2.1 Através de revisão de literatura avaliar a correlação do uso de bisfosfonatos e o aparecimento da osteonecrose;

7.2.2 Através de revisão de literatura avaliar os fatores de risco para o aparecimento da osteonecrose;

7.2.3 Através de revisão de literatura avaliar as abordagens propostas em procedimentos odontológicos, elucidando os cuidados odontológicos necessários, adjuntos a esta terapia.

## 8. METODOLOGIA

Este trabalho compreende em uma revisão de literatura com pesquisa em base de dados PUBMED, COCHRANE, SCOPUS, sobre osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos e o relato de um caso clínico. Foram utilizados os seguintes descritores osteonecrose dos maxilares, bisfosfonatos, abordagem odontológica em bisfosfonatos, implantes e bisfosfonatos, doenças ósseas.

## 9. REVISÃO DE LITERATURA

### 8.1 Bisfosfonatos

#### 8.1.1 Histórico

A síntese pioneira dos bisfosfonatos ocorreu em 1865 na Alemanha, por Menschutkin. Sendo que as suas primeiras utilizações foram para propósitos industriais, como anticorrosivos, emolientes, anti-sedimentação e como um aditivo para limpar canos de água e óleo e prevenir a formação do carbonato de cálcio. (Graham, et al.,1973; Rodd, 2001)

Na década de 60, o suíço Fleisch e seus colegas notaram que o pirofosfato, o mais simples fosfato condensado, como também os mais longos, polifosfatos, levavam cristais de fosfato para o cálcio impedindo a formação de cristais e dissolução in vitro. Mais tarde, eles mostraram que o pirofosfato inibia a calcificação, mas se tornam incapazes de inibir a calcificação em experimentos in vivo, quando administrados por via oral, devido a sua degradação no trato gastrointestinal, entretanto sua descoberta o tornava apto a propor que este componente poderia ser um regulador biológico da calcificação e descalcificação. Após três décadas de pesquisas comprovou-se que eram efetivos no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio, bem como na mineralização e reabsorção óssea, iniciando-se sua utilização terapêutica, todavia desde os anos 90, os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos. (Graham, et al.,1973; Rodd, 2001; Carvalho et al., 2008; Consolaro & Consolaro, 2008)

No Brasil, o sistema único de saúde (SUS) já disponibiliza o medicamento para alguns casos de disfunções ósseas. (Sousa & Jardim Junior, 2008)

### 8.1.2 Conceito

Os bisfosfonatos são substâncias químicas sintéticas, análogos químicos da substância endógena, denominada ácido pirofosfórico, que no organismo é encontrado como pirofosfato, um produto normal do metabolismo humano e inibidor natural da reabsorção óssea. (Bamias et al., 2007; Carter et al., 2005)

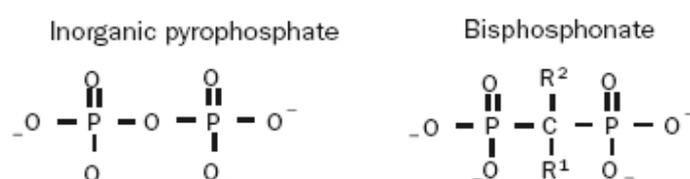
### 8.1.3 Química

Os Bisfosfonatos sofreram algumas modificações estruturais na qual um átomo de carbono substituiu o átomo central de oxigênio e deu origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade e que agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. (Nase & Suzuki, 2006; Gegler et al., 2006; Fernandes et al., 2005; Vasconcelos et al., 2004)

Na figura 1 podemos observar essa modificação, que fez com que os bisfosfonatos se tornassem mais resistentes à degradação enzimática, e possuísem uma meia-vida biológica maior, suficiente para influenciar o metabolismo ósseo e se tornar um potente inibidor da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. (Fernandes et al., 2005; Vasconcelos et al., 2004)

A fórmula química básica dos bisfosfonatos com seus característicos átomos de carbono permite, trocando a cadeia lateral do átomo de carbono, a síntese de um grande número de variações de bisfosfonatos. Mesmo pequenas mudanças na estrutura dos vários bisfosfonatos afetam suas características físicoquímicas e biológicas. Cada componente deveria ser considerado individualmente em termos de características físicoquímicas, biológicas, terapêuticas e toxicológicas. (McClung, 2006)

Fig. 1: Cadeia química pirofosfato e bisfosfonato



Diferentes substituintes ligados ao carbono central dão características únicas para cada fármaco, cadeias denominadas genericamente R1 e R2. O grupo R1 uma cadeia curta, confere propriedades químicas e farmacocinéticas, além de fornecer alta afinidade pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 uma cadeia longa, determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológica, onde se pode melhor visualizar o referido na tabela 1. (Fernandes et al., 2005; Ferreira Junior et al., 2007)

Tab. 1: Correlação dos bisfosfonatos e cadeia substituintes e potências anti-reabsortiva.

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH <sub>3</sub>	~1
Pamidronato	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	~100
Alendronato	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	>100-<1000
Neridronato	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH <sub>2</sub>	~100
Olpadronato	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	>100-<1000
Ibandronato	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	>1000-<10000
Risedronato	OH	CH <sub>2</sub> -3-piridina	>1000-<10000
Zoledronato	OH	CH <sub>2</sub> -imidazol	>10000

\*Fonte: Fernandes, C. et al., 2005.

Apesar do organismo ser possuidor de pirofosfato, o mesmo, não apresenta grande capacidade de agir inibindo a reabsorção óssea e não pode ser utilizado como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois apresenta baixa resistência e sofre uma rápida hidrólise enzimática. Devido às necessidades se desenvolveu um análogo com ações similares, porém mais resistentes. (Bamias et al., 2007; Fernandes et al., 2005; Vasconcelos et al., 2004)

Os bisfosfonatos interferem na remodelação óssea acelerada e desordenada, regulando-a em níveis funcionais aceitáveis e compatíveis com a estrutura óssea. Os bisfosfonatos não são drogas que paralisam a remodelação óssea, mas sim regulam-na. (Badros et al., 2006; Gridelli, 2007)

### 8.1.3 Classificação

Esses medicamentos podem ser divididos em dois subgrupos dependendo da presença ou não de nitrogênio e são denominados de aminados e não aminados. (Gridelli, 2007)

Os bisfosfonatos do grupo não aminados, ou não nitrogenados, são aqueles cuja formulação não apresenta amina, sendo o etidronato representante desta categoria; e os bisfosfonatos aminados, ou nitrogenados, são aqueles que contêm grupo amina em sua formulação, são altamente potentes, sendo eles o alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoleidrônico e ibandronato. (Fernandes et al., 2005; Woo et al., 2006; Barni et al., 2006)

Os não nitrogenados quando metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula (apoptose). Os nitrogenados após serem reabsorvidos pelos osteoclastos, parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, substância responsável por guiar a síntese do colesterol; sendo que a interrupção deste mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido provocando com isso a apoptose, afetando diretamente a reabsorção óssea. (Wang et al. 2007 citado por Ferreira Junior et al. 2007; Merigo et al. 2006)

Em relação à geração, os bisfosfonatos possuem três gerações, a primeira geração compreende os não-aminobisfosfonatos e inclui o etidronato, a segunda compreende os aminobisfosfonatos, como o clodronato, o alendronato e o pamidronato, e a terceira geração compreende os aminobisfosfonatos que possuem uma cadeia cíclica, sendo seus representantes o risedronato e o ácido zoleidrônico ou zoledronato. As propriedades anti-reabsortivas dos bisfosfonatos aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga. (Gegler et al., 2006)

As figuras 3, 4, 5 e 6 exemplificam alguns dos Bfs e suas embalagens comerciais.



Fig. 2: Alendronato



Fig. 3: Pamidronato



Fig 4: Etidronato



Fig. 5: Acido Zoleidronico

#### 8.1.4 Indicações de Tratamento

Durante a última década, onde se teve um grande avanço desta terapia, se teve também um aumento significativo na indicação dos bisfosfonatos, sendo os mais potentes os preferencialmente utilizados. (Bamias et al., 2007)

Os bisfosfonatos têm sido disponibilizados por anos e é comumente prescrito para uma gama de condições onde haja alguma disfunção óssea. São amplamente empregados no tratamento de câncer de mama e próstata, em tratamentos de hipercalcemia induzida por tumor, tratamento da dor óssea, redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo, tratamento da doença de Paget óssea, tratamento da osteoporose pós menopausa, alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita, prevenção da perda óssea causada por tratamento com glicocorticóides, aumento da densidade óssea na fibrodiasplasia, e ainda em artrite reumatóide, disfunções renais e inibição do crescimento de parasitas. (Rodd, 2001; Gegler et al., 2006; Fresco et al., 2006; Fernandes et al., 2005; Carter et al., 2005; Vasconcelos et al., 2004; Gnant et al., 2007)

Woo et al. (2006), em um estudo de revisão de trabalhos publicados entre o período de 1996 a 2006, onde se referia a indicação de bisfosfonatos, constatou que dos casos indicados para a terapia, em média 94% utilizaram pamidronato ou ácido zoleidrônico, aminobisfosfonatos.

A doença óssea metastática surge com maior frequência dos carcinomas de mama, pulmão, rim, próstata e tireóide; localizando-se mais comumente nas vértebras, arcos costais, na pelve e no fêmur, é responsável por mais de 99% dos tumores malignos que acometem o osso. O uso de bisfosfonatos visa a redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas e no tratamento de pacientes com câncer de mama e próstata. (Meohas et al., 2005; Bagán et al., 2007; Barni et al., 2006)

Segundo Farias (2005), a hipercalcemia associada à malignidade é descrita em 20 a 30% dos pacientes com câncer em alguma etapa da doença e está associada a mau prognóstico. A hipercalcemia causada pelo câncer é comumente

classificada em: 1) hipercalcemia osteolítica local, decorrente da intensa reabsorção óssea osteoclástica nas áreas em torno das células malignas na medula óssea; 2) hipercalcemia humoral maligna, causada pela secreção do peptídeo relacionado ao paratormônio (PTHrP) pela neoplasia maligna; 3) hiperparatireoidismo ectópico; 4) produção de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D pelo tumor. Doença de Hodgkin, linfomas de células B, linfomas de células T e linfoma de Burkitt podem acarretar hipercalcemia. Outras malignidades hematológicas podem levar à hipercalcemia, como a leucemia linfocítica crônica, a leucemia aguda e a leucemia crônica mielogênica, especialmente na fase blástica. Os bisfosfonatos intravenosos são os medicamentos mais eficientes em controlar a hipercalcemia, uma vez que bloqueiam a osteólise osteoclástica, pelo seu reconhecido efeito apoptótico e antiproliferativo sobre os osteoclastos. e também possuem efeito anti-tumoral, diminuindo as metástases ósseas.

O mieloma múltiplo é uma malignidade caracterizada pelo acúmulo de plasmócitos na medula óssea. É a segunda malignidade hematológica mais comum em adultos e ainda considerada incurável. Quase todos os pacientes com mieloma múltiplo sofrem destruição óssea progressiva, resultando em dor óssea intratável, fraturas patológicas, hipercalcemia e compressão da medula espinhal. (Farias, 2005; Mehrotra & Ruggiero, 2006)

A osteólise causada pelo mieloma múltiplo é mediada pela produção de citoquinas na cavidade medular, que estimulam os osteoclastos adjacentes a reabsorver o osso; por outro lado, o microambiente ósseo favorece o crescimento das células de mieloma múltiplos, que estimularão ainda mais a reabsorção osteoclástica, fechando o círculo vicioso. Bisfosfonatos vem provando benefícios no tratamento em pacientes com mieloma múltiplo, atuando no tratamento da dor óssea e redução significativas de complicações esqueléticas. (Farias , 2005; Mehrotra & Ruggiero, 2006, Bagán et al., 2007)

A osteoporose é o resultado de baixo pico de massa óssea acrescida da perda fisiológica que ocorre em todos os indivíduos. A doença, tipicamente feminina, maior incidência na 4ª e 5ª década de vida, causa um tipo de degeneração óssea para o qual não há cura, só paliativos. Os sintomas iniciais e mais perceptíveis são perda de altura e forte dor nas costas. Com os ossos enfraquecidos, as vítimas da

osteoporose podem sofrer fraturas graves, recomenda-se que entre 30 e 40 anos seja feito um exame de Densitometria Óssea, para verificar se já há indícios dessa patologia e para avaliações e comparações futuras. O tratamento mais empregado é a reposição hormonal, onde a administração de hormônios sintéticos reduz os riscos de fratura em até 70%, entretanto quando usados por muito tempo, aumentam a probabilidade do desenvolvimento de câncer de mama e de colo do útero. Os bisfosfonatos agora também são indicados para o tratamento da osteoporose pós menopausa, com o intuito do reequilíbrio ósseo e redução de complicações. (Ferreira Junior et al., 2007)

O uso de bisfosfonatos é restrito na faixa etária pediátrica devido à sua ação ainda não totalmente estabelecida no crescimento esquelético. Entretanto, alguns estudos avaliaram a eficácia dos bisfosfonatos em crianças com osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática e osteoporose secundária. Recomenda-se que o uso de bisfosfonato em crianças seja restrito a centros especializados, o tratamento pode ser salutar em crianças com histórico de fragilidade óssea ou presença de fraturas porém seus efeitos a longo prazo ainda são desconhecidos. (Silva et al., 2010)

O uso dos bisfosfonatos têm resultado em uma redução estatisticamente significativa de complicações esqueléticas, incluindo fraturas patológicas, compressão do canal medular, hipercalcemia por doenças malignas e a necessidade da radioterapia e cirurgia óssea subsequente. (Woo et al., 2006)

Recentemente o pamidronato vem sendo utilizado na terapia da displasia fibrosa, por ser uma patologia que afeta preferencialmente pacientes jovens o seu uso é indicado em casos mais graves, mas não há um protocolo a ser seguido, podendo sua administração variar de meses a anos. (Sousa & Jardim Junior, 2008)

#### 8.1.6 Posologia

Dentre os Bfs, destaca se o alendronato (10 mg), que é um bisfosfonato aminado de uso oral, que é um Bfs mais usado no tratamento da osteoporose, com finalidade de aumentar a densidade óssea e diminuir fraturas patológicas. Dentre os bisfosfonatos venosos destacam se o pamidronato (90mg), de segunda geração, e

zolendronato (4mg) de terceira geração, os quais podem e veem sendo associados com frequência, entretanto protocolos de uso não são bem definidos. (Sousa & Jardim Junior, 2008)

Atualmente duas vias de administração são utilizadas quando se trata da terapia com uso dos bisfosfonatos, podendo ser oral ou intravenosa, sendo que a maioria dos pacientes, em torno de 90%, realiza seu tratamento por via intravenosa. (McClung, 2006)

O alendronato, residronato e o ibandronato são os Bfs nitrogenados mais utilizados via oral (VO), sendo o pamidronato e o zolendronato utilizados via intravenosa (IV). (Miglioratti, et al., 2005)

Os bisfosfonatos intravenosos têm demonstrado uma biodisponibilidade satisfatória, induzindo menores efeitos adversos gastrointestinais, resultando assim em uma melhor aderência do paciente ao tratamento. (Woo et al., 2006)

O fármaco, quando administrado por via oral, sofre pouca absorção, sendo esta afetada pela alimentação, particularmente pelo leite, ainda pode se relatar maiores efeitos adversos gastrointestinais. (Gegler et al., 2006; Woo et al., 2006)

Fernandes *et al.* (2005), também cita a interferência da alimentação na absorção do fármaco, sendo ainda que Gertz *et al.* citado por Fernandes *et al.* (2005), sugere, devido a esse fator, que a administração do fármaco seja feita 30 minutos antes da primeira alimentação do dia, quando da administração por via oral.

Na tabela 2, um esquema dos Bfs comercializados no Brasil, elucidando nomenclatura genérica, nomenclatura comercial, categoria do medicamento, com relação a presença ou não de amina em sua formulação, ou seja, se nitrogenado ou não nitrogenado, potência da medicação, comparado ao fármaco de primeira geração, o etidronato e por fim as vias de administração disponíveis para cada fármaco.

Tab.2 : Bisfosfonatos disponíveis para comercialização no Brasil.

<b>CARACTERÍSTICA DOS BISFOSFONATOS DISPONÍVEIS NO BRASIL*</b>				
Nome Genérico	Nome Comercial	Nitrogenado	Potência**	Via
Etidronato	Didronel	Não	1x	EV
Tiludronato	Skelid	Não	10x	VO
Clodronato	Bonefos	Não	10x	EV/VO
Pamidronato	Aredia	Sim	100x	EV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteonan Osteotrat Bonalen Endromax Minusorb	Sim	500x	VO
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	1.000x	EV/VO
Risedronato	Actonel	Sim	2.000x	VO
Zoledronato	Zometa	Sim	10.000x	EV

Fonte: Ferreira Junior CD, et al., 2007.

\*liberados pela FDA \*\* potencia quando comparado ao etidronato tendo como referencia o 1ºelemento.

### 8.1.7 Mecanismo de ação

Esses fármacos são pouco lipofílicos, sendo assim, fracamente adsorvidos pelo trato gastrointestinal. Em geral, desaparecem rapidamente do plasma, sendo

metade capturada pelos tecidos ósseos, acumulando-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes sítios por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção, e o restante excretado pelos rins, sem sofrer modificações. (Gegler et al., 2006; Vasconcelos et al., 2004; Fernandes et al., 2005; Woo et al., 2006)

O tecido ósseo adulto é caracterizado pela presença de fosfato e cálcio, em cristais de hidroxiapatita, que incorporam outros íons e sais minerais. (Ferreira Junior et al., 2007)

Como descreve Fernandes et al. (2005), o tecido ósseo contém três tipos de células: osteoblastos, osteoclastos e osteócitos. Os osteoblastos formam os ossos por deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização. A função dos osteoclastos é a reabsorção óssea. Essas células destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado. O terceiro tipo de células, os osteócitos, encontram-se localizados profundamente nas fibras protéicas da matriz óssea estando, provavelmente, envolvidos na homeostase do cálcio plasmático.

Os mecanismos pelos quais os bisfosfonatos atuam na reabsorção óssea em nível celular ainda é desconhecido, mas envolvem provavelmente a inibição da formação e/ou recrutamento de osteoclastos a partir de células precursoras imaturas, inibição da ativação de osteoclastos, inibição da atividade de osteoclastos maduros e/ou indução de apoptose. A apoptose, ou morte celular programada, talvez seja a via normal de morte dos osteoclastos, sendo seu tempo de vida estimado em torno de duas a quatro semanas, com base em estudos histológicos. (Carter et al., 2005, Vasconcelos et al., 2004, Almazrooa & Woo, 2009)

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos, além de estimularem a atividade osteoblástica. Com o decréscimo da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento como TGF- $\beta$  e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea. Inibição semelhante ocorre sobre as células endoteliais. Células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose. Diminuição da formação de tubos capilares e conseqüente redução do número de vasos sanguíneos, também, foram observadas. (Gegler et al., 2006; Carter et al., 2005; Meohas et al., 2005)

Hansen et al. (2006), levanta que a existência de um efeito inibidor do ciclo celular dos queratinócitos, pode estar relacionado na origem da perda da integridade estrutural da mucosa oral, atuando como patologia de segunda linha associados aos bifosfonatos, contribuindo para as exposições de osso alveolar e/ou basal.

Estudos in vitro e em modelos experimentais mostram que os Bfs inibem a angiogênese, diminuindo a formação do tubo capilar e do fator de crescimento endotelial como relata Fournier et al., 2002 citado por Sousa & Jardim Junior, 2008.

A remodelação óssea com o uso dos bisfosfonatos não envolve os elementos dentários, apesar do íntimo contato há apenas 250 micrometros, devido a proteção pela camada cementoblástica. Na superfície radicular, os cementoblastos não apresentam receptores para os mediadores químicos promotores do *turnover* ósseo, como o paratormônio, a calcitonina, fatores de crescimento dentre outros. Sabe-se que a remodelação os tecidos dentários não é constante como ocorre com o tecido ósseo, os íons minerais e outros componentes dos tecidos dentários duros uma vez incorporados a estrutura, não mais são removidos; os dentes, ao contrário dos ossos, não atuam como reservatório mineral ou protéico no organismo humano. (Consolaro & Consolaro, 2008)

Os bisfosfonatos acumulam em sítios de atividade de formação óssea, tornando-os mais resistentes a dissolução pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos são drogas de grande afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, portanto, facilmente incorporados à estrutura óssea corpórea, persistentes, não sendo degradados. Sabe-se que cerca de 50% da dose administrada desta droga acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo ali por meses, até que ocorra a reabsorção. (Bamias et al., 2007; Fernandes et al., 2005; Woo et al., 2006)

Segundo Woo et al. (2006), avalia-se que a densidade óssea mineral aumenta no primeiro ano de terapia em torno de 2 a 6%, onde o aumento inicial é provável consequência da profunda remodelação óssea. Estima-se que a meia-vida dos bisfosfonatos varia em torno de 1 a 12 anos, Souza & Jardim Junior (2008) citam uma variação de 120 dias para o zolendronato, 300 dias para o pamidronato há 12 anos no caso do alendronato.

Os bisfosfonatos também possuem efeito em outras células além dos osteoclastos, incluindo células tumorais. Estudos recentes revelam que os bisfosfonatos possuem efeitos anti-tumoral em diferentes tipos de neoplasias e que o mecanismo de ação destas drogas também pode ser diverso. Análises *in vitro* indicam ação citostática, podendo agir induzindo apoptose nas células tumorais, inibindo a proliferação celular, inibindo a adesão de células tumorais a matriz extracelular e a invasividade celular ou as metástases ósseas, interferindo no processo metastático, tendo assim um efeito anti-proliferativo direto, porém as evidências *in vivo* veem sendo demonstradas em menor escala. (Vasconcelos et al., 2004; Farias , 2005; Woo et al., 2006; Merigo et al.,2006)

O mecanismo exato pelo qual os bisfosfonatos promovem a inibição dos osteoclastos, assim como inibem a adesão de células tumorais à matriz óssea permanece desconhecido. (Carneiro et al., 2006; Vasconcelos et al., 2004; Farias , 2005)

Segundo Vasconcellos *et al.* (2004), uma das explicações seria que durante o uso dos bisfosfonatos ocorre a inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclasto, que conjuntamente diminui a liberação pelo osso de fatores de crescimento promotores de tumor e retardam a progressão de metástases ósseas. Como resultado, não só a osteólise é reduzida, mas também ocorre uma redução no número e no tamanho de tumores no osso.

Segundo Consolaro & Consolaro (2008), os bisfosfonatos contribuem no controle de um *turnover* ósseo acelerado. Entretanto Woo et al. (2006) considerou que o uso prolongado dos bisfosfonatos podem vir a suprimir a ação do *turnover* ósseo, a um ponto tal que os microdefeitos ósseos fisiológicos não consigam ser reparados e se tornem acumulados e persistentes. Todavia, alguns estudos citados pelo mesmo autor, alertam que os benefícios do uso prolongado dos bisfosfonatos devem ser pesados com o potencial negativo dos efeitos de supressão do metabolismo ósseo.

#### 8.1.5 Efeitos Adversos

Os efeitos adversos associados ao uso dos bisfosfonatos são infreqüentes. Entretanto, algumas reações adversas de notória importância, veem sendo reportados na literatura, sendo que o aumento espetacular do uso dos bisfosfonatos, na década passada pode ter modificado e elevado o perfil dessas reações.(Wyngaert et al., 2006)

A associação entre o uso dos bisfosfonatos e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias prévias. (Markiewicz et al., 2006)

Os efeitos adversos mais conhecidos dos bisfosfonatos, não relacionados com necrose óssea, incluem segundo Fresco et al. (2006), distúrbios gastrintestinais, que podem variar de náuseas e dores abdominais a graves como úlcera péptica, a quadros de esofagite erosivas e, ocasionalmente ainda, distúrbios de paladar, segundo Dimopoulos et al. (2006)

Green et al. (2010) sugere um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer esofágico com o uso dos bisfosfonatos orais, não variando com o tipo de Bfs prescritos, mas alterando o risco de acordo com o tempo de administração.

Segundo Woo et al. (2006), os bisfosfonatos orais podem causar lesões em mucosa oral, provavelmente devido a seu contato com a mucosa durante a ingestão.

Também foi relatado como reações adversas, de maneira mais rara, a depressão óssea marrom e trombocitopenia.(Carter et al., 2005)

## 8.2 Osteonecrose

### 8.2.1 Histórico

O primeiro reconhecimento desta patologia ocorreu em 2003, por um relato de cirurgias maxilofaciais, de exposições ósseas necróticas em pacientes tratados

com terapia endovenosa de bisfosfonatos.(Mehrotra & Ruggiero, 2006; Wutzl et al., 2008)

A partir de então diversos relatos de casos e revisões de literatura a respeito do tema veem sendo publicados e ainda profissionais da saúde veem sendo notificados da necessidade de cuidados adicionais com esses fármacos e a precaução quanto ao risco do desenvolvimento deste quadro.

Em 2004 a Novartis®, laboratório farmacêutico responsável pela fabricação do pamidronato (Aredia®) e ácido zoleidônico (Zometa®), um dos Bfs mais comercializados, notificou profissionais alertando sobre o quadro e em 2006 publicou uma atualização de dados sobre o quadro, envolvendo todos os bisfosfonatos, onde apresentavam recomendações em prevenção diagnóstico e tratamento.(Carvalho et al., 2008)

### 8.2.2 Conceito

A osteonecrose um grave efeito colateral secundário é uma doença avascular dos maxilares resultante de necrose óssea da área afetada e exposição ao meio bucal, que tem sido associada ao uso de bisfosfonatos. (Gegler et al., 2006)

### 8.2.3 Etiologia

Múltiplas etiologias estão associadas à osteonecrose dos maxilares, segundo Almazrooa & Woo (2009) a vasta etiologia, inclui medicações sistêmicas, mais comum seu aparecimento seguido do uso de bisfosfonatos, infecção, trauma, efeito tóxico direto, dentre outras etiologias, sendo ainda citado na literatura associação a protocolos de quimioterapia por Merigo et al. (2006) e também hipovascularização óssea por Ferreira Junior et al. (2007).

Os profissionais devem obter uma história da doença minuciosa quando da avaliação de quadros de osteonecrose, para sua diferenciação, devido ao mesmo poder ser originado de diversos fatores. (McClung, 2006)

A osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos é uma complicação rara e de difícil manejo. A possível contribuição de outros agentes envolvidos no tratamento permanece indeterminada. (Wyngaert et al., 2006; Melo et al., 2005)

Badros et al. (2006), observou em pacientes com mieloma múltiplo tratados com bisfosfonatos uma propensão nove vezes maior para o desenvolvimento da osteonecrose nos que fizeram extrações dentárias quando comparados aqueles que não haviam realizado extrações dentárias e ainda um aumento de 9% no risco de desenvolver osteonecrose a cada década de envelhecimento dos pacientes. Na correlação de osteonecrose e bisfosfonatos, concluiu que cada ano vivido com o mieloma múltiplo aumentou em 57% o risco de desenvolver osteonecrose.

Miglioratti et al. (2005), relatou que a grande maioria dos casos diagnosticados como osteonecrose ocorreu em pacientes tratados com o ácido zoleidrônico ou pamidronato de forma endovenosa.

Todavia, outros agentes químicos, tais como corticosteróides, glucocorticóis, agentes antiogênicos, assim como o cigarro, veem sendo associados como fatores de risco adicional para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos. (Woo et al., 2006)

#### 8.2.4 Fatores de risco

Os fatores predisponentes mais associados à osteonecrose dos maxilares induzida por uso de bisfosfonatos são tipo e dose total do bisfosfonato utilizado, história prévia de trauma associado, cirurgias orais prévias e infecções orais. Estudos envolvendo larga escala de pacientes demonstraram que em média sua maioria foram iniciados por uma extração dentária. (Fresco et al., 2006; Rincón et al., 2007)

A incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de reparação e remodelação óssea decorrentes de stress fisiológico, trauma iatrogênico, procedimentos cirúrgicos ou infecções dentárias, tem contribuído para o seu aparecimento como fatores locais. (Carvalho et al., 2008)

A osteonecrose é relativamente comum na mandíbula, média de 65%, sendo que sua incidência é duas vezes maior, o que pode estar relacionado a particularidades como a microbiota oral, a maior variação da densidade óssea da mandíbula, o que poderia interferir na microcirculação, bem como um outro fator contribuinte seria a dificuldade de cicatrização por parte da vascularização da mandíbula através de artérias terminais, já que a hipóxia tecidual inibe a síntese de colágeno, a proliferação fibroblástica e o estímulo à vascularização. (Gnant et al., 2007; Sousa & Jardim Junior, 2008)

Melo e colaboradores (2005), relatam também a interferência de doenças periodontais infecciosas, neste processo.

Em um trabalho publicado por Fresco et al. (2006), onde foram analisados 246 casos, constatou-se que está mais frequentemente associado a mulheres em sua sexta década de vida. Woo et al., em um estudo realizado em 2006, relatou que a proporção fica 3:2.

Soulafa et al. (2009), relata que bisfosfonatos amidos apresentam risco maior para o desenvolvimento de osteonecrose do que os bisfosfonatos não amidados e ainda que paciente que fazem uso da terapia por indicação oncológica apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de osteonecrose em torno de 3 a 7%.

A maior frequência de mieloma múltiplo e de carcinoma da mama nas mulheres podem também explicar a maior frequência de osteonecrose neste sexo. (Carvalho et al., 2008)

Segundo Khamaisi et al. (2008) citado por Carvalho et al. (2008) a existência de fatores sistêmicos, como diabetes mellitus e doença vascular periférica, podem ser predisponentes ao risco de desenvolver osteonecrose quando em associação a bisfosfonatos.

Segundo Bamias et al. (2007), a verdadeira incidência de ONM é desconhecida e tem sido estimada em aproximadamente 0.7 por 100.000 pessoas por ano.

Purcel & Boyd (2005), em uma sequência de relatos de 13 casos associaram uma maior prevalência de osteonecrose dos maxilares em pacientes em terapia intravenosa.

A osteonecrose dos maxilares é particularmente relevante em paciente idosos, que é a população em maior indicação desta terapia, ainda tendo em vista que esta população está mais propensa a transtornos dentários do que a população jovem. (Gridelli, 2007)

A tabela 3 elucida os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, em relação ao fármaco, quanto aos fatores locais e quanto aos fatores gerais.

Tab. 3: Fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.

Em relação ao fármaco.	Quanto à potência do bisfosfonato	Bfs. de 3ª geração
	Quanto à duração da terapia	Pacientes em uso por mais de 3 anos
	Quanto à associação a outros fármacos	Corticóides
Fatores locais.	Cirurgias dento-alveolares	Durante terapia
	Anatomia Local	Mandíbula
	Trauma local	Uso de prótese
	Doenças Orais Concomitantes	Doença periodontal
	Idade	Paciente a partir da 6ª década

Fatores Gerais.	Sexo	Pacientes Mulheres
	Raça	Caucasianos
	Sistêmico	Alterações Vasculares/Diabetes

Fonte: AAOMS

#### 8.2.4 Classificação

É considerado quadro de osteonecrose, segundo a American Association of Oral and Maxilofacial Surgery (AAOMS), quando apresentam todas as seguintes características (1) Prévio ou contínuo tratamento com bisfosfonatos; (2) Osso necrótico exposto por mais de 8 semanas; (3) Sem histórias de radioterapia envolvendo o complexo maxilofacial.

Mehrotra & Rugiero (2006) consideraram que a chave para o manejo em osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos é a prevenção.

Estudos indicam o aumento da indicação da associação entre o uso dos bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose em maxila e /ou mandíbula. (Carneiro et al., 2006)

O diagnóstico da osteonecrose é eminentemente clínico e evidenciado pela presença de sinais e sintomas. (Woo et al., 2006, Merigo et al., 2006)

Os sinais e sintomas achados na maioria dos pacientes são dor intensa nos maxilares, área necrótica óssea exposta, de coloração branco-amarelada, com bordas irregulares, que usualmente se desenvolveu do sítio de extração, ainda sendo relatado úlceras teciduais dolorosas, nas margens da exposição óssea, presença de coleção purulenta, previamente a exposição necrótica, inchaço regional e fistulas extra orais. Com relação aos dentes que estão localizados em sítios ósseos afetados estes apresentam mobilidade e queixa álgica intensa.(Fresco et al., 2006; Bamias et al., 2007; Pereira et al., 2009)

Sinusite dos seios maxilares pode ser a sintomatologia inicial nos pacientes com envolvimento dos seios maxilares. Quando o feixe neurovascular é afetado por inflamação ou infecção envolta do osso necrosado, parestesia e anestesia podem manifestar. (Merigo et al., 2006)

Achados radiográficos podem ser negativos em casos iniciais. Entretanto, alguns investigadores notam mudanças sutis, tais como espessamento do ligamento periodontal, esse achado é indistinguível da doença periodontal crônica, um fator de predisposição para a osteonecrose. (Woo et al., 2006)

Todos os pacientes devem realizar uma tomada radiográfica panorâmica, para que se possa através desta eliminar outras patologias, pois biópsias devem ser evitadas ao máximo, sendo apenas indicada quando da hipótese de metástase, para sua confirmação ou exclusão. (Migliorati et al., 2005)

Segundo a AAOMS, a osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos pode ser classificada em três estágios de acordo com sinais e sintomas manifestados, conforme tabela 4.

Tab. 4: Estágios de osteonecrose dos maxilares

Estágio 1: Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro assintomático e não apresentam evidências de infecção.
Estágio 2: Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro sintomático e evidências de infecção.
Estágio 3: Osso necrótico exposto, em pacientes que apresentam quadro sintomático, infeccioso, associado a um ou mais quadros seguintes: fratura patológica,

fistula extra oral e/ou osteólise com extendendo a borda inferior da mandíbula/seio maxilar.

Fonte: AAOMS

### 8.2.5 Indicações de Tratamento

A terapêutica em osteonecrose é variável e as múltiplas abordagens incluem o uso de analgésicos sistêmicos, debridamento cirúrgico, uso prolongado de antibióticos e oxigenioterapia hiperbárica, com ainda em experiência limitada e controversa.(Melo et al., 2005; Migliorati et al., 2005)

Por tratar-se de uma condição nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências. Na literatura, há relatos de ressecções ósseas marginais ou segmentares, seqüestrotomia, uso de oxigênio hiperbárico e antibioticoterapia, mas nenhum mostrando total eficácia, porém o uso de antibióticos por um longo período parece apresentar os melhores resultados.(Purcel & Boyd, 2005; Nase & Suzuki, 2006)

Segundo a AAOMS (American Association of Oral and Maxilofacial Surgery), o manejo com quadros de osteonecrose dos maxilares por uso de bisfosfonatos deve ser realizado de acordo com a classificação estabelecida, devendo ser iniciada a abordagem com tomada radiográfica panorâmica.

No estágio 1 preconiza-se o uso de antisséptico bucal, clorexidina 0,12%, não estando indicada intervenção cirúrgica, já no estágio 2 uso de analgésicos sistêmicos, uso de antisséptico bucal, clorexidina 0,12%, associado a terapia antibiótica, podendo ser realizados os procedimentos de debridamento superficial, sequestrotomia e tentativa de recobrimento tecidual; no estágio 3 uso de analgésicos sistêmicos, uso de antisséptico bucal, clorexidina 0,12%, associado a antibioticoterapia e debridamento cirúrgico, com solução do quadro de infecção e dor, proporcionando maior tempo de paliativo.(AAOMS, 2006; Wutzl et al., 2008)

A maioria dos microorganismos isolados nesta patologia apresentam sensibilidade a penicilina. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxicilina e eritromicina vem sendo utilizadas com sucesso naqueles pacientes que apresentam reação a penicilina. Em alguns casos refratários os pacientes podem necessitar de uma antibioticoterapia de combinação com efeito potencializador por longo tempo ou até via endovenosa.(AAOMS, 2006)

Terapia hiperbárica não vem apresentando eficácia comprovada, além do acesso mais restrito e custo elevado dessa terapia. A oxigenoterapia hiperbárica, para muitos autores, ainda tem ação controversa, uma vez que não é uniformemente efetiva em diminuir a progressão do processo de osteonecrose avascular. (Bamias et al., 2005; Almazrooa & Woo, 2009; Sedghizadeh et al., 2008)

Intervenções cirúrgicas são contra indicadas por alguns autores, visto ter uma grande potencial de finalizar em uma exposição óssea ainda maior e perdas de seguimentos ósseos.(Carter et al., 2005)

Existem evidências de recorrências da necrose óssea, com exposição do tecido ao ambiente bucal em outras áreas de maxila e mandíbula, 6 meses após intervenções cirúrgicas. ( Sousa & Jardim Junior, 2008)

Carter et al. (2005) considera o tratamento da dor o passo mais importante no manejo em osteonecrose, enfatizando a não extração dental caso paciente ainda dentado, pois está poderia promover futuras exposições ósseas, causando mais dor e sofrimento.

É importante considerar a possibilidade de substituição do medicamento, porém o estado geral do paciente, seu bem-estar e a relação risco-benefício devem ser avaliados por uma equipe multidisciplinar.(Woo et al., 2006; Pereira et al., 2009)

Não há evidências suficientes para se apoiar ou se opor a interrupção da terapia com bisfosfonatos, uma vez desenvolvido a osteonecrose, pois ainda não se está claro quais serão os efeitos desta, se acarretará em alteração da morbidade e/ou mortalidade desses pacientes.(Almazrooa & Woo, 2009) Estudos veem

mostrando que a interrupção do uso do bisfosfonato não tem um grande impacto na progressão do processo. Em alguns pacientes, a necrose óssea não apenas persistiu, como também se desenvolveu em outros sítios.(Woo et al., 2006, Gegler et al., 2006)

### 8.3 Abordagem Odontológica em Pacientes em Uso de Bisfosfonatos

#### 8.3.1 Abordagem Clínica

Para toda e qualquer abordagem odontológica o que vale ressaltar é que os bisfosfonatos não atuam para impedir, acabar ou desregular a remodelação óssea, mas sim para modular, controlar ou re-equilibrar o binômio reabsorção-neoformação óssea. (Wutzl et al., 2008; Sáenz et al., 2007)

Não há na literatura um protocolo terapêutico baseado em evidências, entretanto o profissional que atende pacientes em uso desta terapia deve ter em mente as seguintes recomendações:

- Informar pacientes e suas famílias sobre o cuidado oral necessário.
- Notificar o paciente a informar o aparecimento de qualquer problema oral ou de quaisquer procedimentos odontológicos.
- Controle radiográfico de estrema importância

Os elementos dentários devem ser avaliados de sua condição e prognóstico de manutenção em um momento prévio a terapia. Exodontias prévias a terapia, tem sua indicação em dentes onde o diagnóstico não está claro, e há dúvidas quanto se será mantido subsequente, onde devem ser reduzidas as alveoloplastias. O recomendado se segue no mínimo 1 mês antes do início do uso do bisfosfonato se IV ou VO até no máximo durante os 6 primeiros meses de terapia. Seguindo um protocolo farmacológico para exodontias alveolares padrão, no qual se intenciona a minimização de perdas estruturais e redução de processos inflamatórios e álgicos.

Um exame criterioso deve ser realizado em pacientes desdentados que fazem uso de próteses dentárias totais, onde se possa conferir adaptação e ajuste e estabelecer orientações de boa higiene nas mesmas e cuidados adjacentes, além de manter uma revisão sistemática da cavidade bucal em um período de 3 em 3 meses.(Rincón et al., 2007)

Segundo protocolo estabelecido pela AAOMS, durante o tratamento com bisfosfonatos é recomendado que o paciente visite um dentista pelo menos uma vez por ano, para que sejam realizados monitoramentos regulares de sua saúde oral, detectando e tratando, caso ocorra lesões de cárie e doenças periodontais ainda em uma fase inicial. Recomenda-se evitar exodontias e prosseguir com obturações e tratamento endodôntico sem risco, eliminar focos de placas e bolsas periodontais, evitando o risco de uma necessidade de exodontia futura. Dentes não passíveis de restauração podem ser tratados pela remoção da coroa e tratamento endodôntico das raízes remanescentes, optando pela não intervenção em pacientes sob terapia com bisfosfonatos intravenoso. Deve se evitar as lesões de fricção (traumatismos crônicos), em atenção especial as próteses dentárias, com o objetivo da eliminação de áreas de trauma em mucosas, especialmente em região lingual.

### 8.3.3 Abordagem em Exodontia

Em caso de exodontia durante a terapia onde seja absolutamente necessário, em casos onde a permanência do elemento contribui como foco de infecção, devido as cirurgias bucofaciais serem situações que aumentam o risco do desenvolvimento de osteonecrose. Devem ser tomadas as seguintes recomendações execução menos traumática possível e sutura do alvéolo para facilitar o cicatrização. Não há evidencias suficientes de que o uso de antibioticos é efetivo na prevenção de ostenecrose, seu uso é baseado no controle do risco de infecção. Segue se um protocolo de administração de Amoxicilina/Ácido clavulânico 875mg - 3 vezes ao dia ou Clindamicina 300 mg - 4 vezes ao dia, iniciando dois dias antes da extração, e durante dez dias após a extração, seguido de bochechos antissépticos de 0.12% chlorexidina, duas vezes por dia por 15 dias. A possibilidade para suspender temporariamente o tratamento dos bisfosfonatos (2-3 meses antes do procedimento, até o cicatrização da lesão), pode ser adotada mas incumbe ao médico, desde que

não haja nenhuma evidência do não benefício para tal interrupção. (Bagán et al., 2007; Almazrooa & Woo, 2009)

### 8.3.2 Abordagem em Endodontia

Segundo a American Association of Endodontis, quanto às implicações endodônticas de tratar pacientes usuários de bisfosfonatos, recomenda atenção para os fatores de risco para a doença e a realização de procedimentos preventivos como controle de cáries, tratamentos periodônticos, conservadores, restauradores e, se necessário, tratamento endodôntico, entre outras providências.

### 8.3.6 Abordagem em Ortodontia

Segundo Consolaro & Consolaro (2008), as características do sucesso de um tratamento ortodôntico, passam pelos critérios de restabelecimento funcional, obtenção da harmonia estética mínimo dano estrutural, ausência de desconforto, duração breve do tratamento, estabilidade de resultados.

Rinchuse et al. (2007) citado por Sousa & Jardim Junior (2008) decorre a respeito de que o impedimento da movimentação dentária em pacientes em uso de bisfosfonatos é devido a inibição dos osteoclastos e da diminuição da microcirculação, limitando a remodelação óssea.

Os trabalhos referentes à movimentação dentária induzida relacionada a animais e pacientes sob administração de bisfosfonatos - se considerarmos o tipo de bisfosfonatos, a posologia, a via de administração, o tempo experimental e o modelo de movimentação dentária induzida - não afirmam e nem revelam qualquer evidência de que o uso destas drogas contra-indicam o tratamento ortodôntico simultâneo. (Consolaro & Consolaro, 2008)

A proposta seria de sempre deixar o paciente ciente das conseqüências que podem surgir durante o tratamento devido a terapia associada.

### 8.3.4 Abordagem em Implantodontia

A alocação do implante dentário induz uma série de alterações metabólicas em torno do mesmo, sendo que a preparação do sítio cirúrgico com osteotomias contribui para um risco aumentado para o desenvolvimento de osteonecrose. (Serra et al., 2008)

O manejo em implantodontia previamente a terapia deve ser realizado com cautela, pesando o risco benefício, durante a terapia se terapia intravenosa maior risco para o desenvolvimento de osteonecrose, deve se evitar, dando preferências por terapias alternativas, se terapia oral e condição sistêmica favorável atuar com ponderação. (Fernández et al., 2009)

Segundo Abtahi et al. (2010), em um estudo realizado sobre a alocação de implantes realizado com 5 pacientes edentulos, visualizou a formação óssea em torno do implante sem sinais de atividade de reabsorção ou necrose óssea em um período de observação clínica e radiográfica de 6 meses.

Em 20% dos estudos clínicos analisados por Fernández et al. (2009), não foram observadas diferenças estatisticamente significantes com relação a osteointegração em implantes em pacientes com ou sem o uso de bisfosfonatos.

Se em terapia com bisfosfonatos por via intravenosa os implantes dentários estão contra indicados pela maioria na literatura. Se em terapia com bisfosfonatos por VO, por menos de 3 anos, e não apresenta nenhum fator de risco clínico adjuvante, pode ser realizado implantes dentários sem alteração no tratamento cirúrgico convencional, pode ser descontinuado o uso ou não de acordo com o clínico responsável, para a realização de implantes, por 30 dias antes de procedimentos cirúrgico, devendo ser reiniciado após a etapa de cicatrização local. Se em terapia via oral, por mais de 3 anos, deve ser descontinuado o uso em acordo com o clínico responsável, para a realização de implantes, por 3 meses antes de procedimentos cirúrgico, devendo ser reiniciado até que a cicatrização total ocorra. (AAOMS, 2006, Fernández et al., 2009)

Woo et al. (2006), considerou que o uso prolongado dos bisfosfonatos podem vir a suprimir a ação do *turnover* ósseo, a um ponto tal que os microdefeitos ósseos fisiológicos não consigam ser reparados e se tornem acumulados e persistentes.

A Manutenção de implantes devem seguir com rigorosos acompanhamentos, incluindo metodos mecanicos para se prevenir peri-implantites, se o quadro for instalado devem ser considerados abordagens não cirúrgicas sendo que métodos farmacologicos devem ser lançados. Caso o quadro não se solucione revisão cirurgica dos tecidos margeantes ao implante pode se fazer necessária. (Aspenberg, 2009)

### 8.3.5 Abordagem em Fraturas Bucomaxilofacias

O desenvolvimento de novas técnicas cirúrgicas minimamente invasivas representou grande avanço no tratamento das fraturas nos últimos anos, melhorando sua evolução e resultando em recuperação funcional precoce. Embora seja aceito na literatura que os bisfosfonatos atuam fundamentalmente suprimindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos, estudos recentes sugerem que eles poderiam beneficiar a consolidação de fraturas. (Guarniero et al., 2007)

Bagán et al. (2007) e Almazrooa & Woo (2009), em seus estudos semelhantes, com outras drogas, correlacionam melhora das propriedades estruturais em casos de fraturas. Com base na literatura e nos resultados dos estudos, pode se inferir que ainda existem controvérsias sobre tal, já que vários autores demonstraram haver inibição da consolidação óssea em pacientes em uso de bisfosfonatos a longo prazo.

Guarniero et al. (2007), realizou estudos em tibias de 20 coelhos grupo I em uso de ibandronato e grupo II não, a análise comparativa dos resultados da densitometria óssea dos calos formados nos locais das osteotomias dos coelhos do grupo I e II demonstrou não haver diferenças entre os mesmos, já na histomorfometria, foi observada maior percentagem de tecido ósseo e menor percentagem de fibrose, nos coelhos que receberam ibandronato de sódio, não havendo diferença na percentagem de cartilagem formada. Os resultados obtidos demonstram que a utilização do ibandronato não foi capaz de suscitar aumento da densidade mineral óssea, porém ocorreu sensível aumento na percentagem relativa de osso, o que sugere um efeito positivo para a consolidação óssea

## DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares ocorre, mais provavelmente, da inabilidade de um quadro clínico de estrutura óssea hipovascularizada e hipodinâmica, em resposta a demanda de reparação e remodelação óssea; tendo a sugestão de que os relatos descritos nos maxilares atribui ao fato da comunicação da estrutura óssea com a microbiota oral e o trauma regional constante. (Ruggiero et al., 2004)

O conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos tem fundamental importância na escolha das drogas a serem empregadas, pois o manejo de pacientes, sob terapia medicamentosa, pode ser dificultado pela ocorrência de reações adversas. Portanto sendo importante o trabalho multidisciplinar, podendo acarretar, muitas vezes, troca ou suspensão do medicamento, por mais complexo a associação da manifestação com o fármaco administrado, em função da diversidade de medicamentos usados por alguns pacientes. (Gegler et al., 2006)

Um entendimento mais profundo e completo sobre os mecanismos pelos quais os BFs influenciam o potencial metastático ou induzem a apoptose podem sugerir possibilidades terapêuticas novas e seletivas. (Vasconcelos et al., 2004)

Como a expectativa de vida da população veem aumentando, o número de pacientes idosos com câncer veem crescendo concomitantemente. Por

conseqüência a indicação de terapias com bisfosfonatos veem acompanhando esta necessidade.(Gridelli, 2007)

Os pacientes que recebem bisfosfonatos, que apresentem osteonecrose ou não, devem ser orientados por um cirurgião buco maxilo facial, o qual deverá confirmar o diagnóstico e proceder com o tratamento do paciente, evitando procedimentos invasivos.(Bamias et al., 2007)

O tratamento da osteonecrose induzida pelos Bps representa um desafio aos profissionais envolvidos, devido a dificuldade encontrada no tratamento, entretanto a ênfase especial deve ser dada a prevenção. (Bagán et al., 2006)

Caso requeiram intervenções dentárias, devem ser observados de perto e preferencialmente em um momento antes do início da terapia. Uma vez iniciada a terapia os pacientes devem ter acompanhamentos e monitoramentos regulares de sua saúde oral, sendo que, diante de qualquer sintoma referido à mandíbula devem ter exames de imagem realizados e, se confirmado o quadro, ter a terapia com bisfosfonatos interrompida. (Carter et al., 2005; Melo et al., 2005)

Estudos sugerem com veemência a forte relação fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose, entre os quais podemos citar as extrações dentárias e infecções bucais, assim como a administração do medicamento via intravenosa, como as principais associações. (Dimopoulos et al.,2009)

Deve se levar em consideração que o impacto de fatores locais sistêmicos e condições médicas precisam ser melhor determinadas.(Woo et al., 2006)

A importância da anamnese, onde se pode obter dados de extrema relevância e notoriedade para a formulação do planejamento e conduta do tratamento odontológico, alguns dados com uso da medicação da categoria de bisfosfonatos, enfatizando sua categoria, o tempo de uso, dosagem e indicação clínica, assim como, alterações sistêmicas associadas, relatório do médico responsável, índices de saúde bucal, presença de focos de infecção ou lesões bucais associadas, procedimentos odontológicos prévios a abordagem inicial, traumático ou não,

determinação de período, se profissional habilitado, adquirir contato profissional, dentre outras informações de suma importância.

## CASO CLINICO

Paciente DS, sexo feminino, leucoderma, 58 anos, em uso de terapia com ácido zoleidrônico, há 1 ano, por quadro de câncer de mama. Paciente desdentada total superior, com relato de exodontias prévias a terapia, sem especificação de data, em uso de próteses totais superiores. Ao exame clínico apresentava exposição óssea em maxila a direita, em região de pré-molares, edema e hiperemia local, ausência de supuração, conforme figura 9. Ao exame radiográfico nota-se rarefação óssea discreta em região de maxila direita, em região de pré molares, com íntimo contato com o seio maxilar direito, a esquerda nota-se raiz residual próxima a região de tuber maxilar. A intervenção proposta para o quadro exposto foi orientação de bochechos com clorexidina 0,12% e antibioticoterapia com uso de clindamicina 300 mg de 6 em 6 horas, seguido o protocolo, apresentando melhora clínica do caso.

Figura 10: Aspecto radiográfico

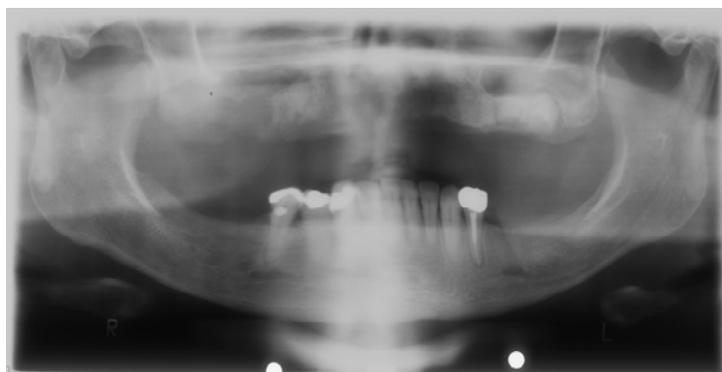


Figura 9: Quadro clínico inicial de osteonecrose por uso de bisfosfonatos



## CONSIDERAÇÕES

Com o aumento das indicações de uso dos bisfosfonatos percebe-se a real necessidade de se continuar pesquisando seus efeitos adversos, principalmente a osteonecrose, um quadro clínico até então sem uma propedêutica eficaz, contribuindo para a piora da qualidade de vida desses pacientes, assim como os mecanismos de desenvolvimento desse quadro suas relações com outros fatores.

As orientações ao paciente sobre a associação do fármaco e alterações bucais são fundamentais, devido ao quadro de risco de desenvolvimento de osteonecrose.

A anamnese é de suma importância, uma chave para a obtenção de dados de extrema relevância e notoriedade para a formulação do planejamento e conduta do tratamento odontológico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, *et al.* *Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.* Journal of Clinical Oncology vol. 23 (4), 8580-87, 2007.
2. Journal of American Dental Association. *Bisphosphonate medications and your oral health.* Journal of American Dental Association vol. 137, 1048, 2006.
3. Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, *et al.* *Bisphosphonate - Associated Mandibular Osteonecrosis.* American Journal Neuroradiology vol. 27, 1096-97, 2006.
4. Gegler A, Cherubim K, Figueiredo MAZ, *et al.* *Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos.* Revista Brasileira de Cancerologia vol. 52 (1), 25-31, 2006.
5. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, *et al.* *Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid.* Haematologica The Hematology Journal vol. 91 (7), 968-71, 2006.
6. Nase JB & Suzuki JB. *Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment.* Journal of American Dental Association vol. 137, 1115-19, 2006.
7. Wyngaert TV, Huizing MT, Vermorken JB. *Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy?* Annals of oncology vol. 17, 1197-1204, 2006.

8. Fresco RE, Fernández NP, Urizar JM. *Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaw: review of the literature before 2005*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 11, 456-461, 2006.
9. Purcell PM & Boyd IW. *Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw*. MJA vol. 182 (8), 417-18, 2005.
10. Markiewicz MR, Margarone JE, Campbell JN, et al. *Bisphosphonate - associated osteonecrosis of the jaw. A review of recurrent knowledge*. Journal of American Dental Association vol. 136, 1669-74, 2005.
11. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. *Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas*. Química Novavol. 28 (2), 274-280, 2005.
12. Carter G, Goss AN, Doecke C. *Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association*. MJA vol. 182 (8), 413-15, 2005.
13. Meo has W, Probstner D, Vasconcellos RAT, et al. *Metástase óssea: revisão de literatura*. Revista Brasileira de Cancerologia vol. 51 (1), 43-47, 2005.
14. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. *Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica*. Revista Brasileira de Cancerologia vol. 50 (1), 45-54, 2004.
15. Melo AC, Bastos M, Bastos MR, et al. *Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo – patologia secundária ao uso do pamidronato*. Revista Brasileira de Hematologia vol. 27 (3), 221-222, 2005.
16. Gnant MFX, Mlineritsch B, Ebengreuth GL, et al. *Zoledronic acid prevents cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women receiving adjuvant endocrine therapy for hormone-responsive breast cancer: a report from the Austrian breast and colorectal cancer study group*. Journal of clinical oncology vol. 25, 820-828, 2007.
17. Woo SB, Hellstein J, Kalmar JR. *Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw*. Annals of international medicine vol. 144 (10), 753-761, 2006.
18. American Association of Endodontics [www.aae.org](http://www.aae.org).
19. Guarniero R, Sanches Vaz CE, Santana PJ, et al. *Avaliação do efeito do ibandronato na consolidação de fratura: estudo experimental em coelhos*. Revista Brasileira de Ortopedia Ag., 2007.
20. Farias MLF. *A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos*. Arq Bras Endocrinol Metab vol. 49 (5), 816-823 Out., 2005.

21. Mehrotra B & Ruggiero S. *Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw*. American Society of Hematology 2006.
22. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws*. Sept, 2006.
23. Consolaro A. *Dentes mais resistentes à reabsorção dentária: a perspectiva dos bisfosfonatos*. R Clin Ortodon Dental Press, Maringá vol. 4 (4), ago./set. 2005.
24. Bagán J, Blade J, Cozar JM et al. *Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonate*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 336-40, 2007.
25. Almazrooa SA & Woo SB. *Bisphosphonate and nonbisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw - A review*. <http://jada.ada.org> JADA vol. 140 Jul., 2009.
26. Melo MD, Obeid G. *Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy Strategies for prevention and early recognition*. <http://jada.ada.org> JADA, vol. 136, dec., 2005.
27. Rincón IH, Rodríguez IZ, Tambay MC et al. *Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 267-71, 2007.
28. Gridelli C. *The Use of Bisphosphonates in Elderly Cancer Patients*. [www.TheOncologist.com](http://www.TheOncologist.com) The Oncologist vol. 12, 62–71, 2007 .
29. Badros A, Weikel D, Salama A et al. *Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors*. Journal of Clinical Oncology vol. 24 (6), feb. 2006.
30. Wutzl A, Biedermann E, Wanschitz F et al. *Treatment Results Of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Of The Jaws*. Head & Neck Sept., 2008.
31. Consolaro A & Consolaro MF M-O. *Bisfosfonatos e tratamento ortodôntico*. Rev. Clín. Ortodon. Dental Press vol. 7 (3), jun./jul., 2008.
32. Pereira FA, Pereira JC, Preira CAA et al. *Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos*. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço vol. 38 (4), 283 - 286, out/nov/dez., 2009.

33. Liu L, Igarashi K, haruyama N et al. *Effects of Local Administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats.* European Journal of Orthodontics vol.26, n.5, 469-473, 2004.
34. ADA Division of Communications. *Bisphosphonate medications and your oral health.* <http://jada.ada.org> JADA vol. 137, jul, 2006.
35. Sáenz JAG, Tarruella SL, Paredes BG et al. *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, 2007.
36. Consolaro A & Consolaro MF M-O. *Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários.* R Dental Press Ortodon Ortop Facial vol. 13 (4), 19-25, jul./ago., 2008.
37. Barni S, Mandala M, Cazzaniga M, et al. *Bisphosphonates and metastatic bone disease.* Annals of Oncology vol.17 (2), 91–95, 2006.
38. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB et al. *Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos.* Rev. Bras. Hematol. Hemoter vol. 30 (6), 501-504, 2008.
39. Merigo E, Manfredi M, Meleti M et al. *Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases.* Acta Biomed 77; 109-117, 2006.
40. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J et al. *Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis.* <http://jada.ada.org> JADA, vol. 136 dec., 2005.
41. Silva ECC, Terreri MTRA, Castro TCM et al. *Linhas escleróticas metafisárias em crianças e adolescentes em uso de alendronato.* Rev Bras Reumatol vol. 50 (3), 283-90, 2010.
42. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, et al. *Update recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy.* JADA, vol.139, 1674-77, dec., 2008.
43. Serra MPM, Llorca CS, Donat FJS. *Oral implants in patients receiving bisphosphonates; a review and update.* Med Oral Patol Oral Cir Bucal December vol. 13 (12), 755-760 2008.
44. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A et al. *Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy.* J Oral Maxillofac Surg. Vol. 66(4), 767-75, 2008.

45. Fernández AJF, Martínez JB, Diago MP, Bagán JV. *Bisphosphonates and dental implants: Current problems*. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. Jul vol. 1 (14), 355-60, 2009.
46. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants An overview. *Acta Orthopaedica* vol. 80 (1), 119–123, 2009.
47. Green J, Czanner G, Reeves G. *Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort*. BMJ vol. 341, 2010.
48. McClung M. *Bisphosphonates review article*. Arq Bras Endocrinol Metab vol 50 (4), ag., 2006.
49. Graham R, Russel RG, Smit R. *Diphosphonates experimental and clinical aspects*. The Journal of Bone and Joint Surgery vol. 55 B (1), feb., 1973.
50. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho D, et al. *Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos intravenosos em doentes oncológicos*. Acta Med Port vol. 2, 505-510, 2008.
52. Hansen T, Kunkel M, WEebwe A, et al. *Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis*. J Oral Pathol Med vol. 35, 155-160, 2006.
53. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ESP. *Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia*. R. Periodontia vol. 17 (4), 2007.
54. Sousa FRN & Jardim Junior EG. *Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos*. Pesq. Bras. Odontoped. Clin Integr vol. 3 (8), 375-380, 2008.
55. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. *Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxila: a pilot study*. Int. J. Oral Maxillofac. Surg vol. 39, 673-677, 2010.
56. Soulaifa A, Almazrooa SA, Woo SB. *Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review*. J Am Dent Assoc vol. 140, 864-875, 2009.
57. Rodd C. *Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: efficacy and safety issues*. Peritoneal Dialysis International vol. 21 (3), 2001.