



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DOS BISFOSFONATOS NOS IMPLANTES  
ORAIS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por  
**Inês Palma Guerreiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

**Junho de 2015**



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA  
SAÚDE EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**INFLUÊNCIA DOS BISFOSFONATOS NOS IMPLANTES  
ORAIS: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho submetido por  
**Inês Palma Guerreiro**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por  
**Mestre Alexandre Santos**

**Junho de 2015**



Dedico este trabalho à minha família, em especial ao meu pai,  
que sempre me apoiou ao máximo na conclusão deste curso  
bem como de todos os meus projetos.



Agradeço a esta instituição pela formação académica que me proporcionou.

Agradeço ao meu orientador, Mestre Alexandre Santos, que nunca hesitou em aceitar-me e esteve sempre pronto a ajudar na concretização deste trabalho.

Ao Tiago, por toda a ajuda e apoio incondicional

À minha família e amigos, em especial ao Pedro, por estarem sempre presentes.



## **Resumo**

O esqueleto é um órgão altamente especializado e dinâmico que passa por remodelação constante, sendo que algumas patologias ósseas, como doença óssea de Paget, doença óssea metastática e osteolítica, hipercalcemia de malignização bem como osteoporose podem requerer tratamento com bisfosfonatos.

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos, considerados análogos estáveis do Pirofosfato inorgânico, inibidores da calcificação ou da reabsorção óssea e tem afinidade pela hidroxiapatite. Podemos classificar os bisfosfonatos em pelo menos dois grandes grupos, os que não contêm nitrogénio e os que contêm nitrogénio, sendo os segundos mais potentes.

A osteonecrose dos maxilares tem sido associada ao tratamento com bisfosfonatos, particularmente ao uso de bisfosfonatos intravenosos para tratamento de doenças malignas. A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma condição que se apresenta como uma área de osso exposto, necrosado, na região maxilofacial.

Ainda existe controvérsia acerca da colocação de implantes dentários em pacientes medicados com bisfosfonatos. A maioria dos estudos já realizados concluiu que os bisfosfonatos não têm qualquer efeito na osteointegração dos implantes. Ainda assim, existem estudos que duvidam do conceito descrito anteriormente e reportaram diferenças significativas nas taxas de sucesso de implantes dentários entre grupos teste e grupos controlo.

Os protocolos de colocação de implantes devem diferir em pacientes medicados com bisfosfonatos por via oral ou por via intravenosa e devem ser realizados exames adicionais, como o CTX. Um programa de higiene oral cuidado bem como consultas de controlo regulares podem ser a abordagem ideal para minimizar os riscos de desenvolver a patologia.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, implantes orais, osteonecrose, maxilares





## **Abstract**

The skeleton is a highly specialized and dynamic organ that goes through constant remodelling. Some osseous pathologies, as Paget's disease, metastatic and osteolytic, malignant hypercalcemia and osteoporosis may require bisphosphonate treatment.

Bisphosphonates are drugs considered inorganic pyrophosphate analogues that inhibit bone calcification and resorption and have high affinity with hydroxyapatite. Bisphosphonates can be separated in two groups, non-containing and containing nitrogen. The least are more potent.

Osteonecrosis of the jaws has been associated with bisphosphonate treatment, specially intravenous taken to treat cancer or bone metastasis. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw is a condition that presents as exposed necrotic bone in the maxillofacial region.

There is some controversy about Implant placement in patients taking bisphosphonates. Most studies conclude that bisphosphonates have no effect in oral implants osseointegration or function. However, some studies doubt this concept and show significative differences in oral implants success rates between study and control groups.

Implant placement guidelines should be different in patients taking oral or intravenous bisphosphonates and additional exams, like CTX, should be prescribed. A good oral program and follow-ups may be the ideal approach to minimize the risks of developing this disease.

**Kew words:** bisphosphonates, oral implants, osteonecrosis, jaw



## Índice

<b>1.Introdução.....</b>	<b>17</b>
<b>2. Desenvolvimento .....</b>	<b>19</b>
<b>2.1.Metabolismo ósseo .....</b>	<b>19</b>
2.1.1. Constituição óssea .....	19
<b>2.2. Bisfosfonatos .....</b>	<b>23</b>
2.2.1.O que são .....	23
2.2.2 Perspetiva histórica.....	26
2.2.3.Mecanismo de ação.....	27
2.2.4. Aplicações clínicas .....	29
2.2.5.Farmacocinética.....	29
<b>2.3. Osteonecrose e os bisfosfonatos .....</b>	<b>31</b>
2.3.1.Características da osteonecrose .....	32
2.3.2.Mecanismos da osteonecrose .....	35
2.3.3.Comorbidades e factores de risco associados a osteonecrose por bisfosfonatos .....	37
2.3.4.Diagnóstico da osteonecrose.....	40
2.2.5. Marcadores bioquímicos.....	41
2.2.6. Protocolos.....	43
2.3.6.Métodos de tratamento da osteonecrose.....	46

<b>2.5. Implantologia e os bisfosfonatos .....</b>	<b>52</b>
2.5.1. Evidencia científica.....	52
2.5.2. Discussão .....	55
<b>3.Conclusão.....</b>	<b>59</b>
<b>4.Bibliografia .....</b>	<b>61</b>

## Índice de figuras

Figura 1- Estrutura química base dos bisfosfonatos.....	24
Figura 2- Estrutura química dos vários bisfosfonatos .....	28
Figura 3 - Potenciais mecanismos de ação para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares.....	36

## Índice de tabelas

Tabela 1 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações parentéricas.....	24
Tabela 2 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações orais. ....	25
Tabela 3 -Prevalência de osteonecrose associada a bisfosfonatos orais e intravenosos.	31
Tabela 4 - Sistema de estádios associados a osteonecrose do maxilar por uso de bisfosfonatos segundo a associação AAOMS (American Association of oral and Maxilofacial Surgeons).....	33
Tabela 5 - Principais marcadores de formação óssea .....	42
Tabela 6 - Principais marcadores de reabsorção óssea.....	42

## **Lista de siglas**

AAOMS- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ATP – Adenosina trifosfato

COLIA- Colagénio tipo I alpha 1

FDPs- Produto de degradação da fibrina

JADA- Journal of American Dental Association

MMP2 – Metaloproteinases da matriz

OPG- Osteoprotegerina

OPN- Osteopontina

PPi- Pirofosfato inorgânico

P- Símbolo químico do fosfato

R<sub>1</sub>- Radical 1

R<sub>2</sub>- Radical 2

RANK – Receptor ativador do fator nuclear

VEGF- fator de crescimento vascular endotelial





## **1. Introdução**

Com o envelhecimento da população, a perda dentária permanece um problema significativo para muitos pacientes. O edentulismo traz problemas estéticos e de falta de função, desarmonia oclusal e ainda problemas de comunicação. Apesar das próteses removíveis e fixas continuarem a fazer parte das opções de tratamento, os implantes começam a ser vistos como uma alternativa mais viável e funcional do que as próteses dentárias convencionais (Yip, Borrell, Cho, Francisco, e Tarnow, 2012).

Algumas contraindicações absolutas à colocação de implantes orais são patologias como enfarte do miocárdio recente, cirurgia cardíaca valvular, supressão imune, discrasias sanguíneas, doença neoplásica ativa em tratamento, utilização de drogas, distúrbios psiquiátricos e, mais recentemente, tratamento com bisfosfonatos intravenosos (Donat, Llorca, e Serra, 2008).

Os bisfosfonatos são medicamentos utilizados há mais de 10 anos e o número de pacientes que os usou ou vai continuar a utilizar está a aumentar. Estes medicamentos são inibidores potentes da reabsorção óssea e têm sido amplamente usados no controlo de metástases esqueléticas, no tratamento primário e secundário da osteoporose ou doença de Paget. Os sinais clínicos da osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos são dor, osso exposto e necrótico e apresenta-se primariamente na mandíbula e, com menos extensão, na maxila (Martin et al., 2010; Montoya-Carralero et al., 2009; Shabestari et al., 2010; Siebert, Jurkovic, Statelova, e Strecha, 2013).

A colocação de implantes e o tratamento com bisfosfonatos são muito comuns em pacientes adultos e há um aumento da preocupação com as consequências de planear implantes dentários em pacientes a tomar bisfosfonatos, principalmente pelos riscos de desenvolver osteonecrose dos maxilares associada a toma de bisfosfonatos. A osteonecrose dos maxilares relacionada com os bisfosfonatos, caracterizada por necrose e exposição óssea na maxila e mandíbula, é reconhecida como sendo uma complicação séria entre pacientes a tomar bisfosfonatos submetidos a procedimentos cirúrgicos orais, entre eles a colocação de implantes dentários (Balaguer-martínez, Peñarrocha-diago, e Bagán, 2009; Madrid e Sanz, 2009; Martin et al., 2010; Siebert et al., 2013).

Os médicos dentistas e os cirurgiões maxilofaciais foram os primeiros profissionais de saúde a reconhecer e reportar o aparecimento de osso exposto que não cicatriza na região maxilofacial em pacientes que estão a tomar bisfosfonatos (Siebert et al., 2013).

O objetivo de criar um protocolo sobre a toma de bisfosfonatos e a cirurgia oral é de reduzir o número de intervenções cirúrgicas de risco e diminuir o tempo entre a cirurgia de colocação de implantes e a reabilitação protodôntica, sem sacrificar as taxas de sucesso da implantologia, uma vez que a qualidade de vida dos pacientes com osteonecrose diminui substancialmente (Montoya-Carralero et al., 2009; Siebert et al., 2013).

## **2. Desenvolvimento**

### **2.1. Metabolismo ósseo**

#### ***2.1.1. Constituição óssea***

O esqueleto é um órgão altamente especializado e dinâmico que passa por regeneração constante. Consiste em células altamente especializadas, matriz de tecido conjuntivo mineralizado e não mineralizado, e espaços que incluem a cavidade para a medula óssea, canais vasculares, canaliculos e lacunas. Uma vez atingida a maturidade, a regeneração óssea continua na forma de uma substituição periódica de osso no mesmo local. Este processo é responsável pela regeneração completa do esqueleto adulto a cada 10 anos. Esta regeneração completa serve para eliminar marcas de stress e fadiga bem como prevenir o envelhecimento precoce (Manolagas, 2015).

O tecido ósseo constitui o principal componente do esqueleto e exerce 3 tipos de funções: mecânica, protetora e metabólica. Função mecânica por ser o elemento de fixação e sustentação dos músculos que permitem a locomoção; função protetora porque promove a proteção dos órgãos vitais; função metabólica uma vez que contribui para a regulação do equilíbrio fósforo-cálcio do organismo (SPM, 2011).

O tecido ósseo é um tipo específico de tecido constituído principalmente por colagénio tipo I impregnado com minerais na forma de cristais de hidroxiapatite. Há vários factores que influenciam na determinação da qualidade óssea incluindo a taxa de “turnover” ósseo, a densidade mineral óssea, o grau de mineralização e a microarquitettura óssea. O processo complexo de renovação óssea inicia-se no nascimento e é mantido toda a vida, sendo que anualmente 20% de tecido ósseo é remodelado (Bandeira et al., 2014).

No tecido ósseo existem quatro tipos de células: osteoblastos, osteoclastos, osteócitos e células de revestimento. A formação óssea através da deposição de matriz proteica (osteóide) faz parte da função dos osteoblastos, o que leva à sua subsequente mineralização. O papel dos osteoclastos é reabsorver osso sendo que quebram a matriz quando o osso necessita de ser remodelado. Os osteoclastos segregam dois tipos de produtos: iões de hidrogénio e variadas enzimas proteolíticas, que levam à destruição

óssea. Os osteócitos existem nas fibras proteicas da matriz óssea e desempenham um papel importante na qualidade do osso, modulam os sinais provenientes de estímulos mecânicos e regulam a apoptose das células ósseas. No entanto, é possível que esteja envolvido na homeostase do cálcio no plasma. As células de revestimento, também denominadas osteoblastos em repouso, formam uma camada contínua de células achatadas que reveste a maior parte da matriz calcificada, situando-se ao longo das superfícies do endosteio (Lin, 1996).

Tanto os osteoclastos como os osteoblastos são gerados através de precursores originados na medula óssea. Os precursores dos osteoblastos são células mesenquimatosas multipotentes, que também se diferenciam em mioblastos, condrócitos e adipócitos, enquanto as células precursoras dos osteoclastos são células hematopoiéticas da linha dos monócitos/macrófagos. O desenvolvimento e diferenciação dos osteoblastos e osteoclastos são controlados por factores de crescimento e citocinas produzidas na medula óssea. Existem ainda hormonas sistémicas bem como sinais mecânicos que exercem efeitos potentes no seu desenvolvimento e diferenciação (Manolagas, 2015; SPM, 2011).

Além das estruturas celulares o tecido ósseo contém matriz extracelular, composta por produtos orgânicos, como fibras de colagénio tipo I e proteínas não colagénicas, proteoglicanos, fosfoproteínas, glicoproteínas e componentes inorgânicos (SPM, 2011).

Este sistema é regulado por vários factores, como por exemplo a osteoproteogénina (OPG), receptor ativador do NF-KappaB(RANK) e o seu ligante (RANKL) formam um sistema regulador focado na reabsorção óssea. Adicionalmente há outros factores que influenciam o turnover ósseo, como a hormona paratiroideia (PTH), 1,25-dihidroxitaminaD (calcitriol), prostaglandina E2 e interleucinas (Bandeira et al., 2014).

Os osteoblastos completamente diferenciados produzem e segregam proteínas que constituem a matriz óssea. Esta matriz é subsequentemente mineralizada sob o controlo das mesmas células. O maior produto dos osteoblastos é o colagénio do tipo I. Os osteoblastos sintetizam o colagénio ósseo em forma de pró-colagénio ou molécula de colagénio, que passa à matriz extracelular, onde é transformado em colagénio tipo I, com fibrilhas interligadas mediante o entrecruzamento da piridolina. O espaço

intracelular contém moléculas que se distribuem em cadeias  $\alpha$  de polipeptídeos, helicoidais triplas, enquanto no espaço extracelular dão lugar a fibras colagénicas sobrepostas, deixando espaço entre as fibras adjacentes. Cada uma das cadeias  $\alpha$  tem diferentes regiões, a região N-terminal, que tem a estrutura típica de uma globulina, a região curta, e a região carboxi-terminal. Os osteoblastos sintetizam outras proteínas que são incorporadas na matriz óssea, nomeadamente a osteocalcina e osteonectina, que constituem 40 a 50% das proteínas não colagénicas do osso (Manolagas, 2015; SPM, 2011).

Os osteoblastos maduros são também responsáveis pela mineralização, ou seja pelo depósito de hidroxiapatite. Os osteoblastos regulam as concentrações de cálcio e fosfato de forma a induzir a formação de hidroxiapatite. É sugerido que a fosfatase alcalina possa ter um papel importante na mineralização, no entanto ainda é pouco claro na literatura. A síntese da matriz determina o volume mas não a sua densidade, sendo que a mineralização altera a densidade ao substituir a água mas sem alterar o seu volume (Manolagas, 2015).

Os osteócitos são osteoblastos que ficam retidos na matriz mineralizada e têm uma morfologia estrelar semelhante à rede dendrítica do sistema nervoso. Os osteócitos são o tipo de células mais abundante no osso, sendo 10 vezes mais encontradas que os osteoblastos. Os osteócitos estão distribuídos ao longo da matriz óssea e comunicam entre si e com outras células através de extensões da sua membrana plasmática (Manolagas, 2015).

Os osteoclastos maduros são células multinucleadas grandes (50 a 100 $\mu$ m de diâmetro) com mitocôndrias abundantes, vários lisossomas e ribossomas. A sua mais marcável característica morfológica é a sua margem desordenada, um sistema de projeções em forma de dedo, cuja função é regular a reabsorção da matriz óssea mineralizada. Esta estrutura complexa é rodeada por uma zona especializada denominada “área livre”, onde o citoplasma tem uma aparência uniforme, e que tem vários filamentos do tipo actina. Esta zona delimita a área de ligação dos osteoclastos à superfície óssea e sela uma área distinta de osso que fica imediatamente por baixo dos osteoclastos e vai eventualmente ser reabsorvida (Manolagas, 2015).

O componente mineral da matriz é dissolvido no ambiente ácido no local de reabsorção, criado por uma bomba de prótons gerida por ATP, localizada na membrana externa. Os componentes da matriz, principalmente o colagénio, são degradados por metaloproteinases e são secretadas pelos osteoclastos catépsinas K, B e L para a área de reabsorção óssea. Os componentes da matriz óssea degradada são endocitados ao longo da membrana dentro das lacunas de reabsorção, sendo transcitados para a membrana oposta ao osso, onde são libertados (Manolagas, 2015).

Tanto os osteoblastos como os osteoclastos sofrem apoptose, tal como maior parte das células de tecidos de regeneração, sendo que o tempo de vida dos osteoclastos é aproximadamente 2 semanas e o dos osteoblastos é 3 meses. A maioria (65%) dos osteoblastos que se encontra no local de formação óssea também sofre lise, sendo que os remanescentes são convertidos a células de revestimento ósseo que recobrem áreas de osso quiescentes ou ficam presos na matriz mineralizada que formando osteócitos (Manolagas, 2015).

Os marcadores de “turnover” ósseo são frequentemente usados em ensaios clínicos e fornecem informação válida acerca da efetividade do tratamento para a osteoporose, refletindo o estado do metabolismo ósseo e a sua resposta ao tratamento, apesar de não serem úteis a estimar a perda óssea por si só (Bandeira et al., 2014).

Os osteoclastos têm como função a reabsorção do tecido ósseo mas também a regulação dos osteoblastos de forma positiva e negativa, enquanto os osteoblastos são responsáveis pela síntese de matriz orgânica e atuam como reguladores da mineralização óssea. No entanto, estes dois processos não são independentes. Num adulto saudável tanto os osteoblastos como osteoclastos pertencem a uma única estrutura temporária, chamada unidade básica multicelular (BMU), com aproximadamente 1-2mm de comprimento e 0,2 a 0,4mm de largura, sendo constituída por uma equipa de osteoclastos à frente osteoblastos à retaguarda, um capilar vascular central, nervos e tecido de conexão associado (Manolagas, 2015; SPM, 2011).

Os osteoclastos aderem ao osso e subsequentemente removem-no através de acidificação e digestão proteolítica. À medida que a BMU avança, os osteoclastos deixam o local de reabsorção e os osteoblastos movem-se de forma a preencher as lacunas e iniciam o processo de formação óssea ao segregar matriz osteoide, que

eventualmente mineraliza e forma novo osso. O tempo de vida de uma BMU é de 6 a 9 meses, muito mais do que o tempo de vida das células executoras. Assim, um suprimento contínuo de novos osteoclastos e osteoblastos dos seus progenitores respectivos na medula óssea é essencial para a origem das BMU e da sua progressão na superfície óssea. Consequentemente, o balanço entre o fornecimento de novas células e o seu tempo de vida são determinantes para o número de cada tipo celular nas BMU e o trabalho desenvolvido por cada tipo de células é crítico para a manutenção da homeostase óssea (Manolagas, 2015).

É reconhecido que o osso mandibular se remodela mais rápido que os outros ossos. O desenvolvimento mandibular é idêntico ao dos outros ossos cranianos, mas distintos dos ossos axiais. A Mandíbula provém das células da crista neural da camada neuroectodérmica em vez da mesodérmica e passa por ossificação intramembranosa em vez de endocondral. Doenças como querubismo, síndrome do tumor mandibular hiperparatiroideio, osteonecrose associada a bisfosfonatos ocorrem apenas na mandíbula. (Matsuura et al., 2014)

## **2.2. Bisfosfonatos**

### ***2.2.1. O que são***

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos, considerados análogos estáveis do Pirofosfato inorgânico, P<sub>Pi</sub> (P-O-P), um regulador fisiológico da calcificação e reabsorção óssea. A estrutura básica P-C-P (imagem 1) dos bisfosfonatos, difere da do P<sub>Pi</sub> na medida em que foi substituído o átomo de oxigênio por um átomo de carbono que faz ponte com os dois resíduos de fosfato e torna os bisfosfonatos quimicamente estáveis e capazes de resistir à incubação com ácidos ou à hidrólise enzimática. A porção P-C-P é a responsável pela afinidade dos bisfosfonatos ao mineral ósseo e permite variações de estrutura alterando os radicais, R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> (imagem 1) no átomo de carbono. (Ezra e Golomb, 2000; R. G G Russell e Rogers, 1999)



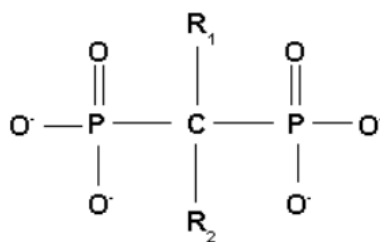


Figura 1- Estrutura química base dos bisfosfonatos. Adaptado de Russell, R, Graham, (2006)

Para que a afinidade por cálcio subsequentemente pelo mineral ósseo, aumentem, a posição  $R_1$  pode ser ocupada por um grupo hidroxilo, ligado ao grupo P-C-P, que funciona como meio de retenção óssea. A estrutura P-C-P é fundamental para que os bisfosfonatos inibam a reabsorção óssea. Para que haja maior potência da ação, é essencial que o Nitrogénio (N) esteja numa configuração espacial precisa e a uma distância crítica maximizada do grupo P-C-P (R Graham G Russell, 2007; R. G G Russell e Rogers, 1999).

Nome Comercial	Nome Genérico	Dosagem	Produtor	Aprovado (Data)	Indicações
Formulações Parentéricas					
<b>Bonefos<sup>®</sup></b>	Clodronato disódico	60 mg/ 1 mL, 1,500-mg dose única	Brayer, Brayer Schering	Canadá (1992), Europa (1985)	Tratamento da doença óssea de Paget; para tratar a hipercalcemia devido a metástases de doenças ósseas, mieloma múltiplo e carcinoma paratiróideio
<b>Boniva IV<sup>®</sup></b>	Ibandronato sódico	3 mg/ 3 mL uma toma	Genetech	Estados Unidos da América (2006), Europa (2006)	Tratamento de osteoporose nas mulheres em pós-menopausa
<b>Prolia<sup>®</sup></b>	Denosumab	60-mg injeção subcutânea a cada 6 meses	Amgen, Thousand Oaks, Califórnia	Estados Unidos da América (2010), Europa (2010)	Tratamento de mulheres em pós-menopausa que tenham osteoporose e que estejam em risco eminente de fractura
<b>XGEVA<sup>®</sup></b>	Denosumab	120 mg em 1,7-mL injeção subcutânea a cada 4 semanas	Amgen	Estados Unidos da América (2010)	Prevenção de complicações ósseas em pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos
<b>Reclast<sup>®</sup> (Estados Unidos da América) Aclasta (Europa)</b>	Ácido Zoledrónico	5 mg em 100-mL solução pronta para infusão	Novartis Pharmaceuticals	Estados Unidos da América (Reclast) (2007), mundialmente (Aclasta) (2005)	Tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa; para aumentar a massa óssea em homens com osteoporose; para tratar e prevenir osteoporose induzida por glucocorticóides em pacientes em tratamento com medicamentos glucocorticóides há pelo menos 12 meses; para tratar a doença óssea de Paget nos homens e nas mulheres.
<b>Zometa<sup>®</sup></b>	Ácido Zoledrónico	4 mg/5 mL frascos de dose única	Novartis Pharmaceuticals	Mundialmente (2001)	Tratamento hipercalcemia de mieloma; para reduzir e atrasar complicações ósseas devido a mielomas múltiplos e metástases ósseas de tumores sólidos, juntamente com medicação contra o cancro

Tabela 1 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações parentéricas. Adaptado de Hellstein et al., (2011)

Nome comercial	Nome Genérico	Dosagem	Produtor	Aprovado (Data)	Indicações
Fórmula Oral					
<b>Actonel<sup>R</sup></b>	Risedronato sódico	5-, 35-, 5- e 150-miligram tablets	Warner Chilcott, Dublin	Mundialmente (1998)	Para prevenir e tratar osteoporose nas mulheres após a menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar e prevenir osteoporose nos homens e nas mulheres causada pelo tratamento de medicamentos esteróides tal como prednisona; para tratar a doença óssea de Paget nos homens e nas mulheres
<b>Atelvia<sup>R</sup></b>	Risedronato sódico	35-mg tablet (1x por semana)	Warner Chilcott	Mundialmente (2010)	Tratamento de osteoporose nas mulheres após a menopausa
<b>Bonefos<sup>R</sup></b>	Clodronato disódico (não comercializado nos Estados Unidos)	400-mg capsulas (Canadá), 800-mg tablets (Europa)	Bayer, Toronto; Bayer Schering, Berlim	Canadá (1992), Europa (1985)	Tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres após a menopausa; para tratar hipercalcemia e osteólise devido a malignização; para reduzir a ocorrência de metástases ósseas do cancro da mama.
<b>Boniva<sup>R</sup></b>	Ibandronato sódico	2.5-mg tablet 1x por dia, 150-mg tablet 1x por mês	Genentech ( um membro de "the Roche Group"), São Francisco Sul, Califórnia	Estados Unidos (2003)	Tratamento e prevenção osteoporose nas mulheres depois da menopausa
<b>Bonviva<sup>R</sup></b>	Ibandronato sódico	150-mg tablet 1x por mês	Genentech	Europa (2004)	Tratamento e prevenção de osteoporose nas mulheres depois da menopausa
<b>Didronel<sup>R</sup></b>	Etidronato disódico	400-mg tablet	Warner Chilcott	Estados Unidos (1983), Europa	Tratamento da doença óssea de Paget; para tratar e prevenir a ossificação heterotópica nas pessoas submetidas a uma cirurgia para substituir a anca ou em pessoas que tiveram uma lesão na medula espinhal.
<b>Etidronate<sup>R</sup> (genérico)</b>	Etidronato	200-, 400-mg tablet	Mylan Farmaceuticas, Morgantown, Virginia Ocidental	Estados Unidos (2003), Europa	Nota: a utilização off-label é usada para tratar e prevenir osteoporose causada pela terapia com corticosteróides; Este medicamento também pode ser usado para tratar elevados níveis de cálcio no sangue que possam ocorrer em alguns câncros.
<b>Fosamax<sup>R</sup></b>	Alendronato sódico	5-, 10-, 35-, 40- e 70-mg tablets	Merck & Co., Estação Whitehouse, Nova Jérсия	Estados Unidos (1995), Europa (1995)	Tratamento e prevenção osteoporose nas mulheres depois da menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar osteoporose em homens e mulheres que estão a ser tratados com medicamentos corticosteróides; para tratar a doença óssea de Paget
<b>Fosamax Plus D<sup>R</sup></b>	Alendronato sódico/cholecalciferol	70-mg tablet ou 70-mg solução oral	Merck & Co.	Estados Unidos (2005), Europa (2005)	Tratamento de osteoporose nas mulheres após a menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose
<b>Alendronate<sup>R</sup> Genérico</b>	Alendronato sódico	5-, 10-, 35-, 40- e 70-mg tablets	Various	Mundialmente (2008)	Tratamento e prevenção de osteoporose nas mulheres depois da menopausa; para aumentar a massa óssea nos homens com osteoporose; para tratar osteoporose em homens ou mulheres que estão a ser tratados com medicamentos corticosteróides; para tratar a doença óssea de Paget
<b>Skelid<sup>R</sup></b>	Tiludronato disódico	240-mg tablets (equivalente ao 200-mg base)	Sanofi-Aventis, Bridgewater, Nova Jérсия	Estados Unidos (1997), Europa	Tratamento da doença óssea de Paget
<b>Aredia<sup>R</sup></b>	Pamidronato disódico	30-, 90-mg vials	Novartis Farmaceuticas, Hanover Este, Nova Jérсия	Mundialmente (2001)	Tratamento de hipercalcemia maligna com ou sem metástases ósseas; para tratar metástases ósseas esteolíticas do cancro da mama e lesões esteolíticas de múltiplas mielomas juntamente com a terapia antineoplástica básica; para tratar a doença óssea de Paget

Tabela 2 - Bisfosfonatos disponíveis em formulações orais. Adaptado de Hellstein et al., (2011)

### **2.2.2 Perspetiva histórica**

Segundo Russell (2006) alguns fluidos corporais, tais como o plasma e a urina, contêm inibidores de calcificação, sendo que os compostos do tipo polifosfatos podem atuar como reguladores naturais da calcificação sob condições fisiológicas. Vários estudos realizados por Fleish, H. e S. Bisaz (1962) demonstraram que o PPI inorgânico, um polifosfato natural produto de varias reações biossintéticas no organismo, é capaz de prevenir calcificações e regular a mineralização óssea. No entanto, os polifosfatos e PPI administrados oralmente eram hidrolisados no trato gastrointestinal e ficavam inativos sendo ineficazes (Russell, R, Graham, 2006).

Na procura de análogos mais estáveis do PPI, que também possuíssem a sua capacidade de anti-mineralização mas resistentes à hidrólise, foram estudadas diferentes classes químicas como P-N-P e P-C-C-P. Foram então descobertos os bisfosfonatos, considerados análogos estáveis do PPI, que é regulador da reabsorção óssea bem como da calcificação (Ezra e Golomb, 2000; Russell, R, Graham, 2006).

De acordo Fleisch, H.A., Russel, R.G.G., Bisaz, S. (1970), tal como o PPI, os bisfosfonatos têm afinidade para o mineral ósseo e previnem a formação e agregação dos cristais de fosfato de cálcio tanto “*in vivo*” como “*in vitro*” mas, ao contrário do PPI, são ativos quando administrados por via oral a ratos “*in vivo*”. Esta foi a propriedade chave para o seu uso futuro no organismo (Russell, 2006).

O passo mais importante para o uso dos bisfosfonatos ocorreu quando se descobriu que, tal como já tinha sido mostrado para o PPI, tinha a nova propriedade de inibir a dissolução dos cristais de hidroxiapatite (Russell, R, Graham, 2006).

Segundo Russell (2006) vários estudos demonstraram que os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos não só em osso “*in vitro*” mas também em animais saudáveis e naqueles com reabsorção óssea mais elevada. A inibição da reabsorção endógena de osso pode ser monitorizada por estudos cinéticos utilizando rádio-cálcio e marcadores bioquímicos de reabsorção óssea (Russell, R, Graham, 2006).

Após ser reconhecido o valor dos bisfosfonatos, os esforços foram na direção de desenvolver compostos com uma atividade de antirreabsorção mais forte sem inibir a reabsorção (Russell, R, Graham, 2006).

### **2.2.3.Mecanismo de ação**

De acordo com Russell (2007), os bisfosfonatos acumulam-se no tecido ósseo e por isso é importante saber o que acontece aquando da administração a longo prazo. Parece não haver progressão do efeito antirreabsortivo com o tempo, o que sugere que os bisfosfonatos presentes no osso estão inativos pelo menos enquanto estão lá submersos, o que também sugere que, dentro dos limites terapêuticos, há pouco risco de haver uma diminuição contínua e progressiva que a longo prazo levaria a fragilidade óssea (R Graham G Russell, 2007).

A base do uso dos bisfosfonatos como inibidores da calcificação ou da reabsorção é a sua afinidade pela hidroxiapatite. Os efeitos bioquímicos dos bisfosfonatos consistem em ligar-se aos cristais de fosfato de cálcio e inibir o seu crescimento, agregação e dissolução enquanto os efeitos “*in vivo*” são mediados por outros mecanismos além da inibição da dissolução dos cristais. Os efeitos biológicos devem-se à sua incorporação no osso que impede a relação direta com osteoclastos e/ou osteoblastos através de vários mecanismos bioquímicos impedindo a atividade osteoclástica (Ezra e Golomb, 2000).

Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea ao serem seletivamente adsorvidos ao mineral ósseo sendo a partir daí incorporados pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos afetam a reabsorção óssea mediada por osteoclastos de diversas formas, incluindo efeitos no recrutamento de osteoclastos, na sua diferenciação e ainda atividade. Uma vez incorporados nos osteoclastos, os bisfosfonatos interferem no seu metabolismo celular e induzem a sua apoptose. Os bisfosfonatos têm uma estrutura muito semelhante ao PPI e por isso é sugerido que os bisfosfonatos incorporados pelos osteoclastos interfiram nos seus processos bioquímicos que envolvem compostos que contêm PPI (R. G G Russell e Rogers, 1999).

Quanto ao modo de ação podemos classificar os bisfosfonatos em pelo menos dois grandes grupos, os que mais se assemelham ao PPI, e não contêm nitrogênio, e os que contêm nitrogênio, sendo os segundos mais potentes. (Russel, 2007) Alguns dos bisfosfonatos presentes no primeiro grupo são o Etidronato e o Clodronato e são metabolicamente incorporados em grupos não hidrolisáveis análogos do ATP. É provável que a acumulação intracelular destes metabolitos dentro dos osteoclastos iniba a sua função e causa a sua apoptose. Em contraste, o segundo grupo que engloba os bisfosfonatos que contêm nitrogênio, como Alendronato e Risendronato, interferem com outras reações metabólicas nomeadamente a via do mevalonato (uma via metabólica dependente do mevalonato que sintetiza Pirofosfato). Podem ainda afetar a sua atividade celular e sobrevivência celular ao interferir com a prenilação (adição de moléculas hidrófobas a uma proteína, que ajudam na ligação entre proteínas) e por isso as funções sinalizadoras das proteínas chave reguladoras (R. G G Russell e Rogers, 1999).

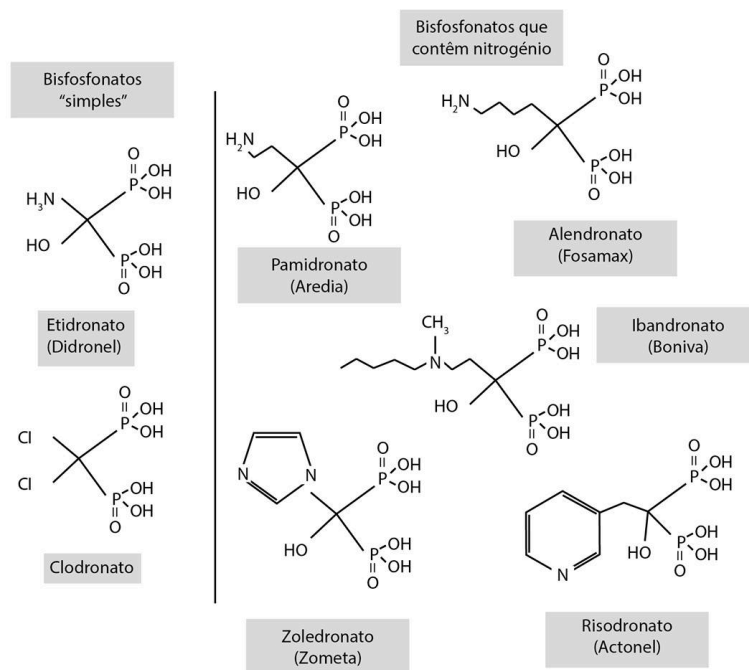


Figura 2- Estrutura química dos vários bisfosfonatos, adaptado de Russell, R, Graham (2006)

#### **2.2.4. Aplicações clínicas**

A aplicação clínica mais importante dos bisfosfonatos é sem dúvida a inibição da reabsorção óssea, permitindo o tratamento de doenças que anteriormente não eram passíveis de serem tratadas. No entanto, as primeiras aplicações clínicas dos bisfosfonatos residiam na sua capacidade de inibir a calcificação. Assim sendo, eram bastante utilizados em pacientes que tinham sido submetidos a substituição total da anca, sendo que inibiam a calcificação heterotópica melhorando a mobilidade. Uma outra aplicação, que surgiu precocemente, foi a obtenção de imagem óssea (bone scanning), na qual os bisfosfonatos são bastante úteis para detetar metástases ósseas. Estes tornaram-se o tratamento de eleição para várias doenças onde a atividade osteoclástica se apresenta como uma importante característica patológica, como por exemplo doença óssea de Paget, doença óssea metastática e osteolítica, hipercalcemia de malignização bem como osteoporose (R. Graham G Russell, 2011).

A osteoporose é uma ameaça para a saúde de mais de 55% da população a cima dos 50 anos de idade, sendo que 80% são mulheres. Apesar do risco de vir a desenvolver osteonecrose, os bisfosfonatos continuam a ser o fármaco de eleição para o tratamento da osteoporose (Yip et al., 2012).

Os fatores de risco para desenvolver osteoporose podem ser divididos em dois grupos: modificáveis e não modificáveis. Os não modificáveis são variáveis como género, idade, menopausa precoce, baixo peso e fatores raciais e hereditários; os fatores de risco modificáveis incluem ingestão insuficiente de cálcio, sedentarismo e abuso de álcool e tabaco (Donat et al., 2008).

#### **2.2.5. Farmacocinética**

Existem duas vias diferentes pelas quais os bisfosfonatos passam do trato gastrointestinal para a corrente sanguínea: transcelular e paracelular. O mecanismo transcelular dá-se por difusão passiva, sendo que os compostos atravessam a membrana de células intestinais. A via paracelular ocorre por absorção através das junções

apertadas entre as células epiteliais. A absorção dá-se parte no estômago mas a maioria ocorre na parte superior do intestino delgado (Ezra e Golomb, 2000).

Além das formas de administração oral e intravenosa, foram descritas a administração nasal, outras formas parentéricas, como intraperitoneal ou subcutânea, implantação local e através de um sistema osteotrópico baseado no pró-medimento (Osteotropic Drug Delivery System). Quando a forma intravenosa é administrada muito rapidamente pode causar falha renal devido à formação no sangue de complexos com cálcio, que são retidos no rim. O sistema de implantação local funciona através da implantação de um dispositivo biodegradável e de libertação controlada de microesferas contendo pamidronato e é usado principalmente para tratar a hipercalcemia na osteólise induzida por tumor. O sistema de libertação osteotrópica baseia-se num sistema de libertação de medicamentos para o osso. Esta abordagem é baseada na adsorção química do medicamento ao componente mineral, hidroxiapatite, e é um sistema de libertação de fármacos que utiliza os bisfosfonatos como transportadores (Ezra e Golomb, 2000).

Os bisfosfonatos orais são caracterizados por baixa absorção intestinal mas têm uma alta seletividade de local bem como boa capacidade de retenção óssea. Cada um dos compostos individuais dos bisfosfonatos está indicados para diferentes doenças (Russel, 2006).

Segundo Lin, (1996) a única forma de excreção dos bisfosfonatos é a via renal. Parte dos bisfosfonatos administrados sistemicamente são absorvidos pelos tecidos ósseos e o restante é eliminado pelos rins. A excreção renal de um medicamento envolve três processos: filtração glomerular, secreção renal tubular e reabsorção do lúmen renal tubular (Lin, 1996).

A excreção biliar também é comum em compostos polares como os bisfosfonatos mas este tipo de excreção predomina em moléculas relativamente grandes e os compostos dos bisfosfonatos têm tamanho moleculares pequenos. Assim, não é esperado que este medicamento sofra excreção biliar (Lin, 1996).

### **2.3. Osteonecrose e os bisfosfonatos**

Em 2003 surge na literatura um artigo relativo à necrose avascular dos maxilares associada a 36 pacientes sob terapia com bisfosfonatos, publicado por Marx (Wang, Weber, e McCauley, 2007).

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma condição que se apresenta como uma área de osso exposto necrosado na região oral. Quando isto acontece, este osso necrosado exposto ao ambiente oral resulta em dor e infecção. A utilização de bisfosfonatos tem sido ligada a osteonecrose dos maxilares, particularmente ao uso de bisfosfonatos intravenosos para tratar doenças malignas. Os bisfosfonatos nitrogenados, desenvolvidos para administração parentérica e de elevada potência, pamidronato e ácido zoledrónico, são os mais associados a osteonecrose (Borromeo, Tsao, Darby, e Ebeling, 2011; Donat et al., 2008; Siddiqi, Payne, e Zafar, 2009).

Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. (2007) concluíram que a prevalência de osteonecrose associada a bisfosfonatos é baixa, de 0,88 a 1,15% em pacientes em tratamento com bisfosfonatos endovenosos mas sobe para 6,67 a 9,1% em pacientes a realizar o mesmo tratamento mas após extrações dentárias. O mesmo estudo reportou uma taxa de osteonecrose dos maxilares de 0,01 a 0,04% em pacientes que tomam bisfosfonatos por via oral, taxa essa que aumenta para 0,09 a 0,34% após extrações dentárias, taxas significativamente mais baixas (Borromeo et al., 2011; Palmela e Salvado, 2010; Richards, 2008).

Via de administração	Indicações	Prevalência de osteonecrose	Prevalência de osteonecrose após exodontias
Endovenosa	Mieloma múltiplo Metástases ósseas Hipercalemia aguda	0,88 a 1,15%	6,67 a 9,1%
Oral	Osteoporose Doença de Paget <i>Osteogenesis imperfecta</i>	0,01% a 0,04%	0,09% a 0,34%

Tabela 3 -Prevalência de osteonecrose associada a bisfosfonatos orais e intravenosos. Adaptado de Palmela e Salvado (2010)



Inicialmente, os casos de osteonecrose por bisfosfonatos foram associados ao uso de formas intravenosas mais potentes de bisfosfonatos que contêm nitrogénio. A necrose induzida por bisfosfonatos orais é um achado clínico raro, menos frequente, menos agressivo, com sintomas mais previsíveis e que reage melhor ao tratamento do que a necrose gerada por bisfosfonatos intravenosos (Siddiqi et al., 2009a).

Em Setembro de 2003, Marx alertou a comunidade dentária para a possível relação entre o tratamento com bisfosfonatos intravenosos e a necrose dos maxilares. Foram avaliados 36 pacientes, a tomar bisfosfonatos por via intravenosa, que apresentavam lesões de osso exposto não reativo a tratamento médico. No ano seguinte, Ruggiero et al. (2004) publicou uma revisão onde 56 casos de osteonecrose associada a bisfosfonatos. Nos 3 anos seguintes, abrangidos pelo mesmo estudo, o número de pacientes que se apresentou no centro médico com lesões necróticas nos maxilares aumentou drasticamente. Este tipo de necrose era tipicamente vista em pacientes submetidos a tratamento com radiação, mas agora surgia em pacientes medicados com bisfosfonatos (Grant, Amenedo, Freeman, e Kraut, 2008).

O risco de desenvolver osteonecrose associada a bisfosfonatos orais aumenta quando o tratamento tem uma duração superior a 12 meses e é ainda maior após 36 meses de tratamento. Ainda assim, existem pacientes com osteonecrose e que iniciaram a terapia recentemente. Quanto aos intravenosos, o risco de osteonecrose aumenta 6 meses após a administração intra venosa (ALMĂŞAN et al., 2011).

### ***2.3.1. Características da osteonecrose***

De acordo com a associação AAOMS (American Association of oral and Maxilofacial Surgeons) as características associadas a um caso de osteonecrose dos maxilares são: tratamento com bisfosfonatos (no momento de aparecimento da lesão ou anteriormente); osso necrótico exposto por mais de 8 semanas na região maxilofacial; sem história de tratamento com radiação na região (Siddiqi et al., 2009).

<b>Em risco</b>	Sem evidência de osso necrótico em pacientes que foram tratados com bisfosfonatos por via oral ou intravenosa
<b>Estadio 0</b>	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados e sintomas clínicos não específicos
<b>Estadio 1</b>	Osso exposto/necrótico em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção
<b>Estadio 2</b>	Osso exposto/necrótico associado a infecção evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto ou com secreção purulenta
<b>Estadio 3</b>	Osso exposto/necrótico em pacientes com dor, infecção, e um ou mais dos seguintes: osso exposto e necrótico que se estende além da região de osso alveolar resultando em fratura patológica, fistula extraoral, comunicação oro antral/oro nasal, osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio maxilar

Tabela 4 - Sistema de estádios associados a osteonecrose do maxilar por uso de bisfosfonatos segundo a associação AAOMS (American Association of oral and Maxilofacial Surgeons) adaptado de Borromeo et al. (2011)

Os sistemas anteriores de estádios desenvolvidos pela AAOMS (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons) não eram precisos porque davam demasiada importância ao grau de dor reportado pelo paciente, que é subjetivo e variável, além de estar relacionado com a infecção secundária e não com o grau de osteonecrose. Assim sendo, a contribuição da dor foi eliminada da determinação de estádios e o grau de osteonecrose é avaliado por quadrantes e através de meios radiográficos para saber a extensão do envolvimento ósseo. No estadio I há envolvimento de 1 quadrante ou menos e não há osteólise além do osso alveolar nem envolvimento do seio maxilar; o estágio II compreende osso exposto em 2 ou mais quadrantes sem evidência de osteólise nem envolvimento do seio maxilar; no estadio III existe qualquer forma de osteonecrose com osteólise além dos alvéolos, existência de fratura patológica ou fistula cutânea ou envolvimento do seio maxilar (Marx, R.E., 2011).

De acordo com Siddiqi et al. (2009) os sintomas podem aparecer espontaneamente ou em locais de onde foram efetuados procedimentos cirúrgicos. Esses sintomas são odontalgia não explicada por causa odontogénica, dor na zona do corpo da mandíbula, na articulação temporomandibular ou no seio maxilar bem como alterações da função neurosensorial. Como achados clínicos podemos encontrar perda dentária não explicada por doença periodontal ou fistulas sem necrose pulpar. É também possível que haja

perda de sensibilidade no território inervado pelo nervo alveolar inferior chamado sinal de Vincent (F. Ata-Ali et al., 2012; Siddiqi et al., 2009).

Radiograficamente podemos observar reabsorção óssea dissociada de doença periodontal, alterações no padrão trabecular ósseo, espessamento do ligamento periodontal e estreitamento do canal alveolar inferior. Estas características pouco específicas caracterizam o estadio 0 e podem ocorrer em pacientes com história de estádios de doença I, II ou III que já tenham cicatrizado e não tenham evidência de osso exposto (Gupta, Gupta, Mandhyan, e Srivastava, 2013).

Microbiologicamente, a biópsia de tecidos mostrou existência de bactérias tais como *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, e espécies *Moraxell* como as mais frequentes encontradas em localizações de exposição óssea. A presença de grânulos sulfúricos em tecidos profundos por baixo da superfície exposta necrótica e da área de drenagem suporta o diagnóstico de actinomyose e a necessidade de profilaxia antibiótica adequada (Marx, Cillo, e Ulloa, 2007).

Bedgoni et al. (2008) analisaram amostras de osso necrótico devido a medicação com bisfosfonatos de 11 pacientes recolhidas numa cirurgia de ressecção óssea. As amostras foram separadas em duas categorias: osso necrosado exposto e não exposto ao ambiente oral. As amostras obtidas de osso exposto à cavidade oral eram caracterizadas por uma grande quantidade de osso não vital, com margens irregulares e lacunas vazias. Osteoblastos, osteoclastos e vasos eram escassos, sem sinal de remodelação óssea. Foi encontrada contaminação fúngica na maior parte das amostras. Pelo contrário, amostras obtidas das zonas de osso necrótico não exposto à cavidade oral eram caracterizadas por tecido fibroso hipervascularizado bem como infiltrado inflamatório nos espaços intratrabeculares. Coexistiam áreas de osso lamelar com lacunas vazias e áreas de osso lamelar que continham osteócitos viáveis e tecido ósseo fibroso. Em todas as amostras os espaços intratrabeculares continham bastantes vasos sanguíneos de diferentes tamanhos e células do tipo osteoclastos destacados da superfície óssea. As margens da ressecção evidenciaram estrutura óssea normal vascularizada em 8 dos 11 pacientes, sendo que nos outros 3 pacientes havia sinais moderados de osteomielite numa das margens da ressecção (Bedogni et al., 2008).

A osteonecrose pode progredir para sinusite maxilar secundária, formação de fistulas intra e extra-orais, sequestros ósseos, parestesia secundária e fraturas patológicas, causando uma taxa de morbidade significativa. A osteonecrose dos maxilares é quase exclusiva da cavidade oral, mais frequente na mandíbula do que na maxila num rácio de 2:1, com exceção de casos reportados no canal auditivo externo, anca, tibia e fémur. A razão para o envolvimento quase exclusivo da mandíbula é controverso uma vez que vários factores podem estar incluídos, como o elevado “turnover” ósseo e por isso maior acumulação de bisfosfonatos neste local, as características anatómicas do osso alveolar, a sua camada fina epitelial, o stress causado pela mastigação, doença periodontal, uma microbiota oral complexa envolvendo a presença de bactérias como as *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas* e *Treponema* e ainda o facto de se tratar de uma zona irrigada por ramos terminais, que não pode ser compensado por perfusão periférica pela gengiva ou tecido periodontal ( Borromeo et al., 2011; F. Ata-Ali, Ata-Ali, Flichy-Fernández, e Bagan, 2012).

De acordo com Siddiqi et al. (2009) foi reportado um caso pouco comum de osteonecrose do canal auditivo externo subsequente à remoção de uma exostose que se desenvolveu num paciente com mieloma múltiplo tratado com bisfosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico e pamidronato). Este caso apresentava sequestros ósseos e melhorou bastante após desbridamento cirúrgico (Siddiqi et al., 2009).

### ***2.3.2.Mecanismos da osteonecrose***

Na tentativa explicar a relação entre os bisfosfonatos e a osteonecrose foram sugeridos diversos mecanismos tais como: isquémia dos tecidos, redução do “turnover” ósseo, inibição da angiogénese, toxicidade óssea, toxicidade de tecidos moles, microfraturas, inflamação e infeção. A osteonecrose resulta provavelmente da incapacidade de osso hipodinâmico e hipovascular de satisfazer a procura de remodelação óssea, havendo uma menor cicatrização do osso maxilar tanto em resposta a uma lesão traumática como em resposta a microlesões fisiológicas naturais da mastigação ou infeção (Shabestari et al., 2010; Siddiqi et al., 2009).

Os mecanismos patogénicos da osteonecrose podem ser classificados em dois tipos: de dentro para fora ou de fora para dentro. No primeiro grupo o factor desencadeante é o redução do “turnover” ósseo, que gera uma corrente sanguínea diminuída, o que leva à necrose das células ósseas e à sua apoptose. Em conjunto com infeção, isto causa o desenvolvimento de áreas de osso exposto que não cicatrizam. No entanto, os dados disponíveis sugerem que é mais provável o mecanismo de fora para dentro, sendo que neste, ao contrário do primeiro tipo, os danos na mucosa precedem uma infeção e, devido ao ritmo do turnover ósseo estar mais lento, tem maior dificuldade na cicatrização gerando necrose óssea (Siddiqi et al., 2009a).

Um estudo animal realizado por Allen e Burr (2008) reportaram que bisfosfonatos orais tomados diariamente num período superior a 3 anos reduzem significativamente o “turnover” ósseo de osso mandibular alveolar intracortical e aumenta a incidência de necrose óssea. Observaram que 25% dos cães medicados com alendronato 0,2mg/kg/dia tinham locais de necrose óssea e 33% dos cães medicados com alendronato 1mg/kg/dia também foram encontradas regiões de matriz óssea necrosada. Estes achados são consistentes com o mecanismo de ação dos bisfosfonatos que contêm nitrogénio. Este estudo evidencia que o uso de bisfosfonatos reduz significativamente o “turnover” alveolar e a cicatrização, processos que potencialmente tornam a maxila e a mandíbula mais suscetíveis a osteonecrose dos maxilares (Allen e Burr, 2008; Yip et al., 2012).

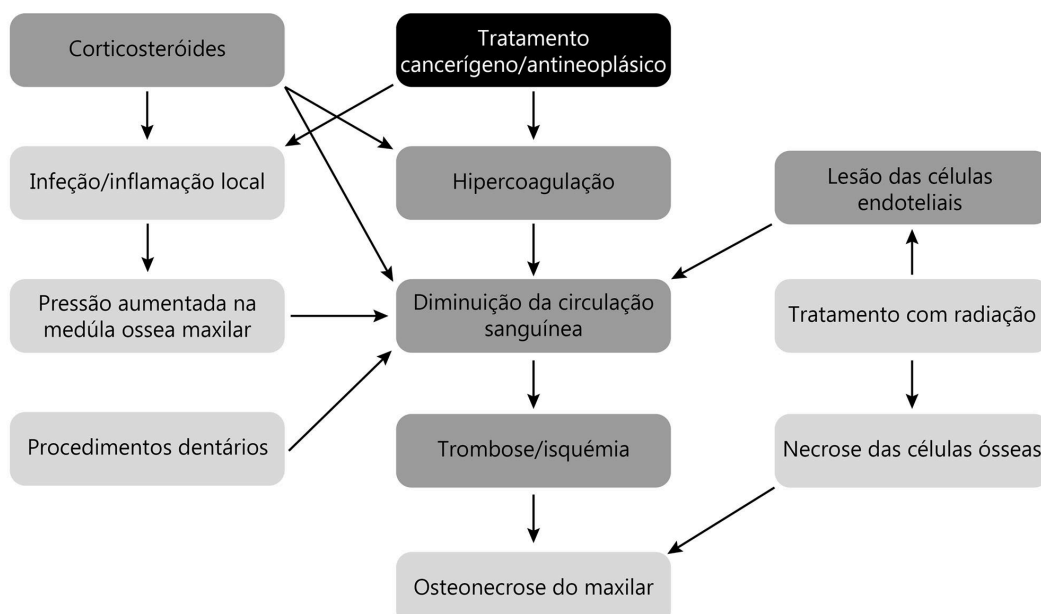


Figura 3 - Potenciais mecanismos de ação para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Adaptado de Ruggiero et al., (2006)

### ***2.3.3. Comorbidades e factores de risco associados a osteonecrose por bisfosfonatos***

A AAOMS (American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons) agrupou os factores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose associada a bisfosfonatos em 3 categorias: relacionados com o medicamento; factores locais; factores sistémicos e demográficos (Siddiqi, Payne, e Zafar, 2009).

Nos factores de risco relacionados com o medicamento podemos considerar o tempo de exposição aos bisfosfonatos uma vez que a medicação é supostamente de longa duração. Na maior parte dos pacientes que tomam bisfosfonatos para a osteoporose o tratamento já ultrapassa os 2 a 3 anos e os casos de osteonecrose aparecem maioritariamente em pacientes cuja duração do tratamento é superior a 3 anos, no caso de bisfosfonatos orais. Quando aparece osteonecrose em pacientes medicados há mais de 7 anos as quantidades de osso exposto são maiores e os sintomas mais severos. Outro factor importante é o tipo de bisfosfonatos utilizado, uma vez que os bisfosfonatos mais potentes, que contêm nitrogénio, administrados por via intra venosa, parecem estar significativamente mais associados a osteonecrose do que os administrados oralmente (Madrid e Sanz, 2009; Marx, R.E., 2011; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

O uso concomitante de prednisona aumenta a preocupação sobre os pacientes medicados com bisfosfonatos para tratar a osteoporose induzida por esteroides. Estes pacientes, na sua maioria mulheres, têm patologias reumatológicas como artrite reumatoide, polimiosite, lúpus sistémico eritematoso e requerem prednisona para tratar estas doenças. Os corticosteróides aumentam a toxicidade dos bisfosfonatos e por isso o risco de desenvolver osteonecrose. A prednisona também acelera o processo de exposição óssea quando o paciente inicia o tratamento com bisfosfonatos e aumenta a severidade dos sintomas (Madrid e Sanz, 2009; Marx, R.E., 2011; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

Os factores de risco locais são o trauma oclusal, abscesso dentário e doença periodontal. O trauma oclusal, mesmo que ligeiro, resulta num aumento da remodelação da lâmina dura e do osso, uma função exercida pelos osteoclastos, o que explica o porquê de 88% dos casos de osteonecrose ocorrer na região molar independentemente de serem bisfosfonatos orais ou intravenosos. Procedimentos dentários invasivos como extrações dentárias, colocação de implantes dentários, cirurgia periodontal, apicectomias, ou

qualquer procedimento cirúrgico que aumente a necessidade de “turnover” ósseo como resultado de trauma são também factores de risco. A presença de tórus mandibular, principalmente se for multilobulado, representa um fator de risco por causa do “turnover” ósseo elevado e da mucosa sobreposta do tórus. Outro factor local importante é a periodontite, um processo inflamatório induzido por bactérias que induz a remodelação ativa de osso alveolar sendo que a reabsorção óssea excede a aposição o que resulta em perda óssea. No entanto, a acumulação de bisfosfonatos no osso alveolar inibe a remodelação e faz com que o osso necrose em vez de reabsorver (Madrid e Sanz, 2009; Marx, R.E., 2011; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V (2005) concluíram que dos pacientes com osteonecrose associada a bisfosfonatos intravenosos 84% tinham periodontite ativa, 29% tinham lesões de cárie, 13% abscessos dentários, e 11% um tratamento endodôntico sem sucesso. Estes processos inflamatórios provocam uma resposta óssea inflamatória que requer reabsorção e nova aposição óssea para manter a viabilidade óssea. A presença de bisfosfonatos no osso impede este processo e resulta em osso necrótico (Marx, R.E., 2011).

Dentro dos factores sistémicos e demográficos encontramos o tabagismo, pacientes com tumores malignos, história de tratamento com metotrexato (um medicamento antifolato utilizado na quimioterapia), doença pulmonar obstrutiva crónica, diabetes, hipertensão, hiperlipidémia, hipercolesterolémia, , hipoproteinémia, falha renal por drogas ou patológica, artrite reumatoide e idade avançada, uma vez que dificultam a cicatrização (Madrid e Sanz, 2009; Marx, R.E., 2011; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

A comorbidade médica mais significativa, no caso de administração de bisfosfonatos por via intravenosa para tratamento de metástases ósseas, é o cancro. O cancro segrega várias citocinas que desregulam a homeostase dos tecidos e regulam o próprio aporte sanguíneo e proliferação celular, além de que maior parte dos pacientes cancerígenos foram tratados com quimioterapia, medicamentos que são citotóxicos mas por si só não causam osteonecrose. Uma vez que os pacientes não expostos a esteroides constituem 55% dos casos que desenvolvem osteonecrose, considera-se que o tratamento com

corticosteróides é comorbido e não a causa da osteonecrose (Madrid e Sanz, 2009; Marx, R.E., 2011; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

O género do paciente é outra das variáveis que pode fazer diferença sendo que a literatura reporta mais casos de osteonecrose nas mulheres, o que reflete o uso dos bisfosfonatos em grande escala indicado para a osteoporose pós menopausa. A anatomia dos maxilares também tem um papel importante verificando-se que a osteonecrose ocorre duas vezes mais frequentemente na mandíbula do que na maxila. Uma má higiene oral também ajuda para a predisponencia de infeções. Apesar do trauma dentário, tal como extrações ou cirurgia dento-alveolar, ser o maior fator de risco precipitante, há casos reportados de aparecimento espontâneo de osteonecrose associada a toma de bisfosfonatos (Madrid e Sanz, 2009; Montoya-Carralero et al., 2009; Siddiqi et al., 2009).

Por fim, a genética também tem um papel importante. Katz et al. (2011) concluíram que polimorfismos nos genes COLIA 1, RANK, MMO2, OPG, OPN, FDPS e VEGF são factores genéticos predisponentes para a osteonecrose em pacientes em tratamento com mieloma múltiplo e em tratamento com bisfosfonatos intravenosos. A avaliação destes genes foi feita com base no seu papel na osteoclastogénese, diferenciação dos osteoclastos, reabsorção óssea, densidade mineral óssea ou osteoporose. Foram avaliados 78 pacientes com mieloma múltiplo e a fazer bisfosfonatos intravenosos tendo 12 deles desenvolveram osteonecrose associada a bisfosfonatos. Os pacientes com polimorfismos  $\geq 5$  nos genes têm uma hipótese de desenvolver osteonecrose de 57% e os com resultados genotípicos a  $< 5$  têm uma probabilidade de 10%. O estudo concluiu que estes 5 genes associados estão significativamente associados a osteonecrose induzida por bisfosfonatos (Katz et al., 2011).

Marx, Cillo e Ulloa (2007) avaliaram 12 pacientes portadores de prótese removível e verificaram que em 7 a prótese foi um dos factores desencadeante da osteonecrose. Assim, o estudo concluiu que as próteses removíveis, parciais ou totais, são factores desencadeantes de osteonecrose e, de acordo com os autores, é imperativo que os pacientes portadores de prótese removível e em tratamento com bisfosfonatos sejam alertados acerca deste risco e sejam avaliados periodicamente (Marx et al., 2007).



Mavrokokki et al. (2007) indicou que a probabilidade de desenvolver osteonecrose dos maxilares é 22 a 115 vezes mais elevada com administração de bisfosfonatos intravenosos do que orais. No mesmo estudo foi também concluído que a osteonecrose foi, em 73% dos casos, desencadeada por uma extração dentária (Mavrokokki, Cheng, Stein, e Goss, 2007).

Hess et al. (2008) reportou que os procedimentos dentários são os factores de risco mais comuns associados a 88,9% dos casos de osteonecrose associada a bisfosfonatos, sendo que 71% dos pacientes estavam medicados com pelo menos um medicamento que afecte o “turnover” ósseo em adição aos bisfosfonatos e 81,3% têm condições sistémicas como hipertensão, hiperlipidémia ou hipercolesterolémia (Hess, Jeter, Benham-Hutchins, e Alberts, 2008).

#### ***2.3.4. Diagnóstico da osteonecrose***

Existem vários métodos auxiliares de diagnóstico para detectar a osteonecrose, ou o risco de a desenvolver, como os que avaliam a atividade metabólica, as imagens não invasivas e os marcadores serológicos. A avaliação da atividade metabólica pode ser feita através de cintigrafia, muito sensível mas pouco específica, que identifica os locais de maior remodelação óssea, e da tomografia emissora de positrões (PET), que utiliza radionuclídeos biológicos emissores de positrões, como o F-fluoro-2-deoxy-D-glicose (FDG), utilizados para formar as imagens do exame. É um indicador não invasivo de processos inflamatórios que deteta neutrófilos e macrófagos ativadas presentes em áreas de inflamação aguda ou crónica, permitindo detetar os locais onde o metabolismo está aumentado (Ferreira, Oliveira, Barroso, Conde, e Parente, 2007; Gupta et al., 2013).

A avaliação da morfologia óssea através de imagens não invasivas é composta por vários métodos, como a ortopantomografia, que faz parte da primeira linha de métodos auxiliares de diagnóstico, embora não seja capaz de definir a linha exata entre o osso saudável e necrótico e possa camuflar lesões precoces. Outro método através de imagens é a tomografia axial computadorizada, sendo que permite obter imagens a três dimensões que permite identificar zonas osteolíticas e osteonecróticas, no entanto não

permite diferenciar zonas malignas de benignas. A ressonância magnética é também um meio útil para ajudar a diagnosticar a osteomielite (Gupta et al., 2013).

### **2.2.5. Marcadores bioquímicos**

Os marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são substâncias que se encontram no sangue e na urina, tendo origem no metabolismo celular ou são produtos da remodelação da matriz e refletem, mas não regulam, a remodelação óssea. Estes marcadores bioquímicos dão-nos informação acerca da atividade osteoblástica e osteoclástica. Existem marcadores de formação e de reabsorção óssea, sendo que os de formação são produtos diretos ou indiretos da atividade dos osteoblastos e que a maioria dos marcadores de reabsorção óssea são produtos da degradação do colagénio. Têm também sido investigadas proteínas não colagénicas como marcadores, como a sialoproteína óssea. Têm aparecido novos marcadores de osteoclastogénese incluindo o RANKL e OPG enquanto a TRACP e a catepsina k indicam o número de osteoclastos (Rodrigues, A. e Caetano-Lopes, J, 2011).

Há uma reflexão do “turnover” ósseo na concentração urinária e serológica de variados parâmetros bioquímicos. A reabsorção óssea pode ser quantificada pela excreção urinária de telopeptídeos de colagénio tipo I quer seja a porção N-Terminal ou C-terminal. Estes telopeptídeos são excretados nos fluidos corporais quando o tecido ósseo se separa durante a remodelação óssea e é útil para mostrar alterações agudas na reabsorção óssea (Bjarnason et al., 2002).

Os marcadores de “turnover” ósseo estão sujeitos a variabilidade biológica, que pode influenciar a interpretação clínica. Estes fatores incluem os efeitos dos ritmos circadianos, cálcio ingerido, crescimento, envelhecimento, hormonas sexuais e género. Foram encontradas variações de 6 a 34% em marcadores de reabsorção e de 5% a 13% para marcadores de formação (Clowes et al., 2002).

Existem vários testes que medem marcadores na urina mas têm falta de fiabilidade. Uma forma de melhorar a precisão e aumentar a utilidade clínica é utilizar testes serológicos tais como o CTX e NTX serológicos (Garnero, Borel, e Delmas, 2001).

<b>Marcador</b>	<b>Fonte</b>	<b>Ação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
Fosfatase alcalina específica do osso	Enzimas na membrana plasmática do osteoblasto	Degradação do pirofosfato inibidor da mineralização	Imunoensaio serológico e plasma EDTA
osteocalcina	Proteínas não colagénicas produzidas por osteoblastos durante a formação óssea e ligadas à hidroxiapatite	Influência a mineralização ósteoide. Funciona como feedback negativo durante o processo de remodelação óssea	Imunoensaio e plasma EDTA
Propéptido aminoterminal do colagénio tipo I	Produto específico da proliferação dos osteoblastos e fibroblastos	Clivagem da proteinase do pro colagénio durante o processo de formação do colagénio tipo I	Imunoensaio, fracção serológica intacta e plasma EDTA

Tabela 5 - Principais marcadores de formação óssea. Adaptado de Bandeira et al. (2014)

<b>Marcador</b>	<b>Fonte</b>	<b>Ação</b>	<b>Tipo de estudo</b>
C-telopectido (CTX)	Isomerização do beta aspartil que ocorre na maturação do colagénio	Clivagem do colagénio tipo I por catepsinas K na reabsorção óssea	Imunoensaio, soro/urina mensurável, EDTA plasma
N-telopectido porção amino-terminal do colagénio tipo I	Colagénio ósseo tipo I	Clivagem do colagénio tipo I por catepsinas K na reabsorção óssea	Imunoensaio, urina, soro, EDTA plasma
Activador do receptor Qappa-B ligando (RANKL)	Produzido por osteoblastos, activado por células B e T	Liga-se ao RANK, que é expressado nos osteoclastos e nos seus percussores, estimulando a sua diferenciação e ativação	Imunoensaio ou formas solúveis no soro
Osteoprotegerina	Secretado por osteoblastos	Receptor RANKL, reduz reabsorção óssea ao ligar-se ao RANK e prevenir osteoclastogense	Imunoensaio serológico
Esclerostina	Secretado principalmente por osteócitos	Antagonista do sinal Wnt, inibe a formação óssea	Imunoensaio serológico ou plasmático

Tabela 6 - Principais marcadores de reabsorção óssea. Adaptado de Bandeira et al. (2014)

O CTX “C-terminal cross linking telopeptide” ou Carboxitelopectídeo de ligação cruzada do colagénio tipo I é um teste serológico que quantifica produtos da degradação do colagénio tipo I e é um marcador do metabolismo ósseo, gerado pela atividade da catepsina k, sendo a taxa da sua libertação do osso reflexo da atividade reabsortiva dos osteoclastos (Marx, R.E., 2011; SPM, 2011).

O CTX serológico reflete o metabolismo ósseo e pode agir como marcador biológico da reabsorção óssea em várias patologias bem como avaliar a eficácia do tratamento antirreabsortivo sendo o marcador serológico mais utilizado para prever o risco de necrose óssea em pacientes medicados com bisfosfonatos orais ou intravenosos (Bagan et al., 2008).

Os autores S. et al., (2009) defendem que pacientes com níveis de CTX < 150 pg/ml estão em risco de desenvolver osteonecrose, uma vez que o “turnover” ósseo está comprometido e se for necessário realizar alguma cirurgia é aconselhada uma pausa no tratamento com bisfosfonatos se 6 a 9 meses para permitir que o valor de CTX aumente e que a cirurgia seja feita em segurança (S. et al., 2009).

os níveis de risco de desenvolver osteonecrose são divididos em 3 com base na análise do CTX: se o CTX < 100 pg/ml existe um risco elevado de desenvolver osteonecrose; se o CTX estiver entre 100 e 150 pg/ml o risco de desenvolver osteonecrose é moderado e se CTX > 150pg/ml o risco de desenvolver osteonecrose é mínimo (Marx, 2011).

### **2.2.6. Protocolos**

Os tratamentos dentários de rotina no geral não devem ser diferentes nos pacientes a fazer tratamento com bisfosfonatos, com exceção dos que envolvem atos cirúrgicos (Borromeo et al., 2011).

Apesar dos tratamentos não diferirem entre pacientes medicados com bisfosfonatos e não medicados, todos os pacientes em tratamento devem ser avisados dos riscos antes de iniciar os tratamentos dentários. A JADA aconselha os médicos dentistas a abordarem alguns pontos quando discutirem os riscos deste tratamento. Um dos pontos a referir é que o tratamento com agentes antirreabsortivos os coloca em risco de desenvolver osteonecrose e que este risco, apesar de reduzido, pode ser minimizado mas não eliminado. Outro facto a referir é que um programa de higiene oral cuidado bem como idas regulares ao médico dentista podem ser a abordagem ideal para minimizar os riscos de desenvolver a patologia. É também de referir que ainda não existe nenhum método que determine com certeza quais os pacientes com maior risco de desenvolver

osteonecrose e que a descontinuação do tratamento pode não baixar o risco e ainda ter um impacto negativo nos resultados do tratamento da baixa massa óssea (Edwards et al., 2008).

Após ser diagnosticada osteonecrose associada aos bisfosfonatos, fatores como o estado da doença subjacente, extensão da lesão, prognóstico, presença ou ausência de dor ou infecção devem ser considerados aquando do planeamento do tratamento. (Woo, Hande, e Richardson, 2005)

Quando aparecem lesões de necrose por mais que 8 semanas sem ter sido feita radiação na cabeça e pescoço ou doenças malignas na mesma área, deve ser feita avaliação uma radiográfica para confirmar o diagnóstico bem como a extensão das lesões (Gupta et al., 2013).

De forma a diminuir o risco de desenvolver osteonecrose associada à toma de bisfosfonatos, os protocolos terapêuticos Australianos sugerem que todos os pacientes devem fazer uma avaliação oral, estabelecer um plano de tratamento e cumpri-lo antes do início do tratamento com bisfosfonatos, incluindo os orais. Os dentes que não forem restauráveis devem ser extraídos e se for necessária cirurgia dento-alveolar deve ser feita antes do início da medicação, sendo que a mesma deve ser atrasada, se a condição sistémica o permitir, até à cicatrização estar completa. As próteses destes pacientes devem ser examinadas e deve haver certeza de que não há trauma na mucosa. Os mesmos devem ser motivados para a importância da higiene oral e avaliação dentária regular, bem como para fazer uma autoavaliação e reportar ao médico dentista qualquer dor ou alteração na cavidade oral (Borromeo et al., 2011; Gupta et al., 2013).

Após o início do tratamento com bisfosfonatos deve ser feita uma revisão da saúde oral a cada seis meses sendo que o esforço deve ir no sentido de manter toda a dentição dando prevalência as endodontias em vez de extrações. Além de manter uma higiene oral impecável, o paciente deve ser aconselhado a não fumar, bem como a diminuir o consumo de álcool (Borromeo et al., 2011).

Os doentes periodontais medicados com antirreabsortivos devem ser tratados de forma não cirúrgica combinada com a reavaliação habitualmente recomendada às 4 ou 6 semanas. Ainda assim, os procedimentos cirúrgicos periodontais não são contra

indicados nestes pacientes sendo que as extrações dentárias constituem um risco de osteonecrose todos os procedimentos devem ser utilizados para evitar a progressão da doença periodontal e subsequente extração dentária (Hellstein et al., 2011).

Em pacientes que estejam a tomar bisfosfonatos por via intravenosa os atos cirúrgicos são desaconselhados e os dentes não restauráveis devem ser mantidos através de tratamento endodôntico. A fundação de pesquisa de Mieloma Múltiplo recomenda que estes pacientes devem usar próteses perfeitamente ajustadas e que os tratamentos endodônticos e restaurações sejam considerados em vez da extração e colocação de implantes, sendo a melhor modalidade de tratamento a prevenção. Se se tratarem de pacientes a tomar bisfosfonatos por via oral a cirurgia não é contra indicada uma vez que o risco de desenvolver osteonecrose é muito menor do que se a administração for via intra venosa. Ainda assim, estes pacientes deverão ser avisados do risco de osteonecrose associada aos bisfosfonatos e devem assinar um consentimento informado (Borromeo et al., 2011; Donat et al., 2008; Gupta et al., 2013).

Nos pacientes medicados com bisfosfonatos por via oral, a FDA não aconselha uma alteração no plano de tratamento, apesar da documentação de casos ocasionais de osteonecrose. No entanto, na presença concomitante de outros fatores de risco, como tratamento prolongado, estes pacientes devem ser avisados da possibilidade de ocorrência de osteonecrose em casos de cirurgia que afete o periósteo ou osso. (Donat et al., 2008)

Apesar da ausência de evidência científica, uma abordagem cirúrgica dento alveolar localizada em pacientes medicados com agentes antirreabsortivos para a osteoporose pode ajudar o clínico a compreender se a capacidade de cicatrização do paciente está ou não adequada. Se estiver, após a cicatrização da cirurgia anterior estabilizar pode avançar para cirurgias mais extensas de mais de um sextante (Hellstein et al., 2011).

O médico dentista deve informar o paciente acerca de quais os tratamentos que este necessita, tratamentos alternativos e em que medida estes tratamentos se relacionam com o risco de osteonecrose, outros riscos associados às varias opções de tratamento bem como o risco de adiar temporariamente o tratamento dentário (Hellstein et al., 2011).

Os protocolos não são ainda consistentes para cessação dos bisfosfonatos após procedimentos invasivos mas se forem bisfosfonatos intravenosos é aconselhável interromper a sua toma e não devem ser retomados até haver cicatrização completa. No entanto, nenhuma decisão deve ser tomada pelo médico dentista sozinho. Este deve consultar o médico que prescreveu os bisfosfonatos e a ponderação de riscos e benefícios deve ser feita em conjunto. Todas as decisões tomadas relativamente à medicação devem ser discutidas com o médico assistente (Borromeo et al., 2011; Hellstein et al., 2011).

Nalgumas circunstâncias, como doença periodontal avançada ou infeção dentária, a realização de procedimentos mais invasivos pode ser necessária. Como medida de prevenção, as extrações devem ser o mais atraumáticas possível e a ferida deve ser encerrada recorrendo ao uso de sutura e deve ser prescrito antibiótico, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Existem ainda dois protocolos Dickinson et al., (2009); Edwards et al., (2008) que aconselham bochechos profiláticos com clorhexidina 0,2%. (Borromeo et al., 2011)

A ADA (American Dental Association) considera que não existe evidência de que o uso de antibióticos seja efetivo na prevenção de osteonecrose e recomenda que “a profilaxia antibiótica após um procedimento cirúrgico deve ser baseada no risco de infeção e não porque o paciente está medicado com bisfosfonatos” (Richards, 2008).

### ***2.3.6. Métodos de tratamento da osteonecrose***

O principal objectivo do tratamento de pacientes com osteonecrose é aliviar os sinais e sintomas da doença causados pelas lesões que, habitualmente, determinam um pior nível de qualidade de vida destes pacientes (Vescovi et al., 2009).

Após ter sido feito o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, os objectivos são dar prioridade e suporte ao tratamento oncológico em pacientes nos quais são administrados bisfosfonatos por via intravenosa, e preservar a qualidade de vida do paciente através do controlo de dor e de infeção secundária bem como prevenção da extensão das lesões e de novas áreas de necrose. A decisão do

tratamento a realizar deve ser tomada em conjunto com o médico assistente. Gupta et al., (2013) e Ruggiero et al., (2006) defendem que as cirurgias dento-alveolares devem ser evitadas pois podem ser um novo foco de osso necrótico exposto, sendo preferível um tratamento mais conservador, com recurso a bochechos com clorhexidina 0,12%, adequado controlo de placa, tratamento com uma associação de amoxicilina e metronidazol para um adequado controlo da infeção ou realização de culturas para determinar qual o tratamento antimicrobiano mais adequado bem como monitorização a cada 3 meses ou menos se houver um agravamento da sintomatologia (Gupta et al., 2013; Ruggiero et al., 2006).

Além do tratamento médico conservador referido anteriormente existem tratamentos alternativos, nomeadamente cirurgia de desbridamento das lesões, tratamento com oxigénio hiperbárico, laser Er:YAG ou Nd:YAG, fatores de crescimento ou ainda tratamento com ozono (Freiberger et al., 2007; Lee, David, e Nishime, 2004; Vescovi et al., 2009; Williamson, 2010; Wutzl, Pohl, Sulzbacher, Seemann, e Ewers, 2012).

De acordo com Mozzati et al. (2014) a cirurgia oral preventiva pode ter a capacidade de prevenir a osteonecrose associada a bisfosfonatos uma vez que, se a cirurgia for efectuada previamente ao início do tratamento com bisfosfonatos, não há traumas após o início do tratamento, os bisfosfonatos não são libertados do osso e não estimulam necrose óssea (Mozzati et al., 2014).

O desbridamento cirúrgico tem sido bastante eficaz a erradicar osso necrótico. No entanto, pode ser difícil obter uma margem cirúrgica com osso hemorrágico devido à influência dos bisfosfonatos. Assim, o tratamento cirúrgico deve ser atrasado ao máximo e reservado a pacientes com o estadio 3 da doença ou em casos de sequestro ósseo bem definido. Porções soltas de sequestros ósseos devem ser removidas sem expor osso saudável. Dentes sintomáticos que se encontrem em osso exposto necrótico podem ser removidos uma vez que é pouco provável que a extração exacerbe o processo necrótico (Gupta et al., 2013).

A cirurgia de ressecção das lesões osteonecroticas só deve ser realizada quando as lesões não respondem a tratamento paliativo e de controlo da infeção, ou seja medicação com analgésicos e antibiótico (amoxicilina 500mg ou clindamicina 450mg), bochechos com clorhexidina 0,02% 2 a 4 vezes ao dia e remoção de sequestros soltos.



Esta cirurgia deve remover lesões de osteonecrose até haver osso compacto e com hemorragia coberto por periósteo e até haver possibilidade de encerramento primário mucoso da ferida. Wilde et al., (2011) concluram que o tratamento cirúrgico traz benefícios aos pacientes com osteonecrose associada a bisfosfonatos mas se a saúde do paciente não o permitir o tratamento conservador é uma boa opção para tratar os sintomas da doença (Markose, Mackenzie, Currie, e Hislop, 2009; Wilde et al., 2011; Williamson, 2010).

Williamson, (2010) realizou um estudo em que avaliou 40 pacientes, 24 medicados com bisfosfonatos intravenosos e 16 com bisfosfonatos orais, que não reagiram ao tratamento conservador. Foi realizado desbridamento cirúrgico nestes pacientes e em todos a cicatrização foi completa, havendo um acompanhamento de seguimento de 4 anos. Os resultados obtidos neste estudo sugerem que casos de osteonecrose que não respondem ao tratamento conservador devem ser tratados cirurgicamente, incluindo o desbridamento de todas as lesões necróticas realizando-se uma suavização das áreas irregulares sendo que o encerramento da ferida cirúrgica deve ser primário e sem tensão, com toma de antibióticos pré (amoxicilina 1g ou clindamicina 600mg) e pós operatoriamente (amoxicilina 500mg ou clindamicina 450mg por um período mínimo de 2 semanas) (Williamson, 2010).

As cirurgias propostas para tratamento dos pacientes no estágio 3 são invasivas e extensas, como osteotomia extensa ou mesmo mandibulectomia com reconstrução, e devem ser executadas sob anestesia geral, sendo que apenas alguns pacientes devem ser submetidos a este tipo de cirurgia. Pelo contrário, cirurgias menos invasivas, como osteotomias mais conservadoras e de lesões menores, devem ser realizadas sob efeito de anestesia local e podem determinar cicatrização completa da mucosa (Vescovi et al., 2009).

Bedogni et al., (2011) realizaram um estudo em 30 pacientes com osteonecrose associada a bisfosfonatos que não reagia a tratamento. Como tratamento pré-cirúrgico foi descontinuado o tratamento com bisfosfonatos a todos os pacientes e foram realizadas 30 sessões de oxigénio hiperbárico em todos os pacientes com a exceção dos pacientes com tumores primários ou metástases que não no osso devido ao risco de exacerbar o seu crescimento. Todos os pacientes foram também expostos a um ciclo de

10 dias intra e pós operatório de sulbactam-amoxicilina 1,5g ou lincomicina 500mg em pacientes alérgicos a penicilina e metronidazol 500mg. Foi feita ressecção cirúrgica com excisão de margens de 1cm além do osso afetado e foi feita reconstrução de defeito com placas de titânio e retalhos de tecidos moles. Houve recorrência da osteonecrose em 3 casos, 1 no osso maxilar aos 3 meses e em 2 casos mandibulares aos 6 meses, sendo a taxa de recorrência de 3,1% aos 3 meses e 9,4% aos 6 meses. Estes 3 pacientes tinham retomado o tratamento com bisfosfonatos antes de reaparecerem sinais de lesões osteonecróticas. Os autores concluíram que se houver uma escolha razoável dos casos a tratar cirurgicamente podem ser obtidos bons resultados melhorando qualidade de vida destes pacientes, sendo que houve uma diminuição súbita da dor em todos os casos após a cirurgia (Bedogni et al., 2011).

Wutzl, Pohl, Sulzbacher, Seemann, e Ewers, (2012) realizaram um estudo em 43 pacientes com osteonecrose e concluíram que houve melhorias significativas em 55,8% dos pacientes após cirurgia para tratar a osteonecrose. Em 32 dos 43 pacientes fizeram sequestrectomia, remoção cirúrgica do sequestro ósseo, e descorticação (curetagem do sequestro) sob anestesia geral, 4 pacientes tinham osteonecrose avançada e necessitaram de ressecção da mandíbula e inserção de uma placa ou dispositivo de osteossíntese. Factores como idade, género, localização na mandíbula ou maxila e duração do tratamento com bisfosfonatos, não demonstraram diferenças significativas nos resultados após cirurgia. Os factores que influenciam o sucesso da cirurgia são a interrupção do tratamento com bisfosfonatos, factor que gerou a osteonecrose e a doença subjacente. Uma pausa de 2 a 8 meses no tratamento com bisfosfonatos traz efeitos benéficos ao nível dos efeitos pós cirúrgicos. O factor desencadeante da osteonecrose é importante uma vez que os pacientes que com osteonecrose após colocação de implantes não obtiveram melhorias tão significativas como comparativamente aos pacientes cujo factor desencadeante foram tratamentos endodônticos, próteses ou cirurgias periodontais. A doença subjacente também é um factor importante uma vez que os pacientes em tratamento com bisfosfonatos para metástases cancerígenas tiveram piores resultados do que os em tratamento para a osteoporose ou mieloma. Os doentes com cancro da mama não obtiveram quaisquer resultados positivos. Os melhores resultados foram obtidos em pacientes com osteoporose. Os esteroides e a quimioterapia deterioram o metabolismo ósseo e esta pode ser a razão pela qual os pacientes com cancro não obtêm melhores resultados,

sendo estes factores de risco adicionais para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (Dimitrakopoulos, Magopoulos, e Karakasis, 2006; Wutzl et al., 2012).

Outro método estudado para tratamento da osteonecrose é o laser de estado sólido Er:YAG (yttrium-aluminium garnet), cujo comprimento de onda é 2,94 µm e produz uma excelente absorção de hidroxiapatite e água que são os maiores componentes ósseos. Este laser atua produzindo vapor de água que expande e assim aumenta a pressão, gerando micro-explosões até que o tecido é removido. Este mecanismo é chamado de ablação mecânica induzida termicamente. Este laser pode ser utilizado em tecidos moles previamente hidratados e em tecidos duros como esmalte e dentina. Vescovi et al., (2009) concluíram que o uso de uma técnica de cirurgia pouco invasiva com o laser ER:YAG pode determinar uma completa cicatrização e redução da componente microbiana, diminuindo a sintomatologia dos pacientes resultando num maior nível de qualidade de vida (Vescovi et al., 2009).

Num estudo realizado por Manfredi, Merigo, Guidotti, Meleti, e Vescovi, (2011) foram analisados 25 pacientes que desenvolveram osteonecrose associada ao tratamento com bisfosfonatos orais para a osteoporose. O tratamento foi discutido com os médicos que os seguiam e optou-se por tratamento cirúrgico após 3 ciclos de antibiótico sem qualquer resposta. As cirurgias foram planeadas de acordo com a extensão da lesão e realizadas sob o efeito de anestesia local. Além do tratamento cirúrgico foi adicionado também terapia de laser de baixa intensidade, com vários comprimentos de onda, como He-Neon, ER:YAG, diódo e Nd:YAG, para ajudar na cicatrização da lesão.

Vescovi et al. (2007) analisaram 19 pacientes com osteonecrose induzida por bisfosfonatos orais ou intravenosos e dividiram-nos em 4 grupos consoante o tratamento realizado: exclusivamente tratamento médico conservador (antibiótico, amoxicilina e metronidazol, e bochechos com clorhexidina), tratamento médico conservador e cirúrgico (sequestrectomia e curetagem óssea), tratamento médico conservador e laser, tratamento médico conservador, cirurgia e laser. O laser utilizado, Nd:YAG com um comprimento de onda de 1064 nm, uma energia de 1,25W, frequência de 15Hz, uma fibra de 320 µm de diâmetro, foi aplicado a uma distância de 1 a 2mm do tecido por 1 minuto durante 5 sessões. De 7 pacientes tratados com antibiótico e cirurgia, 3 cicatrizaram completamente, um dos pacientes com lesões na mandíbula e maxila

obteve cicatrização apenas na maxila. 7 pacientes foram tratados com antibiótico, cirurgia e laser dos quais 6 obtiveram cicatrização total. Este estudo concluiu que ainda existe controvérsia acerca da utilização bioestimulação de tecido induzida por laser pois existe necessidade de relatos uniformes sobre variáveis como o tipo de laser, frequência, duração de aplicação, distancia do tecido e diferenças histológicas entre tecidos tratados. Este estudo sugere haver melhores resultados em pacientes tratados com bioestimulação através de laser do que nos pacientes tratados apenas com tratamento médico conservador e/ou cirúrgico sem utilização do laser (Vescovi et al., 2007).

Outro método de tratamento não cirúrgico é a oxigenoterapia hiperbárica. Neste tratamento o paciente é submetido à inalação de oxigénio puro numa pressão superior à pressão atmosférica, dentro de uma câmara hiperbárica. A oxigenoterapia hiperbárica influencia a atividade de citocinas osteoclastogénicas (Interleucina 6  $\alpha$ , RANKL, TNF) ao produzir oxigénio reativo, uma vez que estas citocinas são sensíveis ao oxigénio e assim suprimem a apoptose dos osteoclastos. Este tratamento é considerado um tratamento coadjuvante eficaz em situações em que a cicatrização está comprometida.

Freiberger et al. (2007) analisaram 16 pacientes com lesões de osteonecrose associada a bisfosfonatos intravenosos. Todos os pacientes foram tratados com oxigénio 100% a uma pressão de 202.65 kPa (2 atm) 2 vezes 2 horas por dia num tempo médio de 37 dias. Imediatamente após o tratamento com oxigénio hiperbárico 44% dos pacientes estavam em remissão com revestimento gengival do osso previamente exposto. Nas consultas de seguimento, 10 em 16 pacientes encontravam-se em remissão ou reportavam sinais e sintomas estabilizados, sendo que os autores concluíram que são necessários mais estudos para otimização deste tratamento e que para os pacientes entrarem em remissão o tratamento com bisfosfonatos tem que ser interrompido (Freiberger, 2009; Freiberger et al., 2007).

Ripamonti, Cislighi, Mariani, e Maniezzo (2011) analisaram a eficácia da utilização de Ozono (O<sub>3</sub>) no tratamento de lesões osteonecróticas associadas a bisfosfonatos em 10 pacientes cancerígenos que não responderam ao tratamento conservador. Antes do tratamento com Ozono todos os pacientes fizeram um pré-tratamento com antibiótico, azitromicina 500mg/dia por 10 dias, e o osso exposto foi desbridado com um

destartarizador com o objectivo de reduzir os componentes infecciosos e favorecer a penetração do gel de O<sub>3</sub> no osso exposto. A aplicação do gel de O<sub>3</sub> foi feita por um médico dentista recorrendo a uma goteira para manter o gel no local que, ao entrar em contacto com a temperatura do corpo humano evapora e liberta o gás de ozono que interage com o tecido ósseo. O protocolo de aplicação consistiu num máximo de 10 aplicações de O<sub>3</sub>, uma a cada 3 dias, sendo que a duração de cada aplicação foi de 10 minutos. Em todos os pacientes o resultado obtido foi positivo com resolução completa da lesão e re-epitelização, após 3 aplicações em 3 pacientes, 4 aplicações em 4 pacientes e 10 aplicações nos restantes 3 pacientes, com um tempo médio de recuperação de 27 dias. Em 80% dos pacientes ocorreu expulsão do osso necrótico, removido com uma pinça anatómica, sem sintomatologia dolorosa ou hemorragia. Em 20% dos pacientes ocorreu ossificação, formação de novo osso, à volta das zonas necróticas. Este estudo concluiu que o gel de O<sub>3</sub> médico deve ser considerado uma opção terapêutica promissora, efetiva, segura e simples para o tratamento de lesões de osteonecrose, embora haja necessidade da realização de mais estudos controlados e com amostras maiores (Ripamonti et al., 2011).

## **2.5. Implantologia e os bisfosfonatos**

### ***2.5.1. Evidencia científica***

Num estudo prospetivo, Siebert et al. (2013) examinaram o risco de desenvolver osteonecrose em pacientes com osteoporose a receber infusões intravenosas anuais de 5mg de ácido zoledrónico. Após colocar 60 implantes orais em dois grupos de 12 pacientes cada, sendo um dos grupos de controlo e o outro dos medicados com ácido zoledrónico, a taxa de sucesso dos implantes foi de 100% em ambos os grupos sendo que não se desenvolveu osteonecrose em nenhum dos grupos (J. Ata-Ali, Ata-Ali, Peñarrocha-Oltra, e Galindo-Moreno, 2014; Siebert et al., 2013).

Um estudo controlado longitudinal realizado por Jeffcoat (2006) avaliou as complicações da colocação de implantes orais em 25 pessoas medicadas com bisfosfonatos por via oral e num grupo controlo também de 25 pessoas, da mesma idade. A conclusão obtida foi que 99,2% dos implantes colocados no grupo de controlo foram

bem sucedidos enquanto a taxa de sucesso no grupo medicado foi de 100%, sendo que não foram observadas diferenças significativas entre os grupos (J. Ata-Ali et al., 2014; Jeffcoat, 2006).

Bell e Bell (2008) realizaram um estudo retrospectivo registou a perda de 5 implantes orais num total de 100 implantes colocados num grupo de 42 pacientes medicados com bisfosfonatos por via oral. A taxa de sucesso dos implantes foi de 95% nos pacientes medicados e de 96,5% nos pacientes não medicados (Bell e Bell, 2008).

Albandar (2008) analisou 115 pacientes a tomar bisfosfonatos por via oral nos quais foram colocados 468 implantes dentários. No decorrer do estudo 72 pacientes foram examinados nas instalações clínicas e não foram encontradas evidências de osteonecrose e 43 foram contactados por telefone ou email e também não reportaram sintomas de desenvolver a doença. As conclusões deste estudo são que a terapia com bisfosfonatos por via oral não afetou significativamente o sucesso dos implantes (Albandar, 2008).

Grant et al. (2008) realizaram uma análise retrospectiva em dois grupos, sendo que o grupo de pacientes medicados com bisfosfonatos era composto por 115 pacientes e o grupo controlo por 1450. No primeiro grupo foi registada a perda de 2 implantes e no segundo 14, sendo a taxa de sucesso em ambos os grupos 99% (Grant et al., 2008).

Por sua vez, Kasai et al. (2009) realizou uma análise comparativa entre 35 implantes orais colocados em 11 pacientes medicados com bisfosfonatos há mais de 3 anos e 161 implantes orais colocados em 40 pacientes não medicados. A taxa de sucesso no grupo de tratamento foi de 86% e no grupo controlo 95%. A conclusão destes autores é de que a taxa de sucesso dos implantes orais é inferior aquando da terapia com bisfosfonatos (Kaisai, Pogrel e Hossaini, 2009)

Cohen et al (2011) analisaram se os pacientes medicados com bisfosfonatos têm maior probabilidade de perder implantes do que pacientes que não tomam este medicamento. O grupo de estudo era composto por 26 pacientes e o controlo por 300. As percentagens de sucesso obtidas foram de 94,1% e de 97,1% nos grupos de estudo e de controlo, respetivamente. Não foram encontradas diferenças significativas embora tenham sido feitas associações significativas entre a exposição de espiras do implante e o uso de

bisfosfonatos (OR=3,25) 13 implantes orais exibem espiras expostas entre 51 implantes colocados (Zahid, Wang e Cohen, 2011).

Memon et al. (2012) registou a perda de 10 implantes orais num total de 153, colocados em 100 pacientes medicados oralmente com bisfosfonatos. A taxa de sucesso da colocação de implantes foi de 93,5% no grupo dos bisfosfonatos e de 95,5% no grupo controlo, composto por 100 pacientes nos quais foram colocados 132 implantes orais (Memon, Weltman e Katancik, 2012)

Yip et al., (2012) avaliaram 1181 implantes e concluíram que há mais falhas de implantes orais em pacientes medicados com bisfosfonatos do que no grupo controlo. Mais especificamente, a probabilidade de mulheres com falha de implantes reportarem o uso de bisfosfonatos orais (9,65%) é 2,5vezes maior do que em mulheres onde não houve falha dos implantes (4,04%). Esta associação foi mais forte na maxila do que na mandíbula. Dentro dos casos de falha de implantes relacionada com causas do implante ou fatores locais, o comprimento, diâmetro e localização foram significativamente associados a falha do implante. O grupo de implantes fracassados tinha uma maior taxa de implantes curtos (< 10mm), bem como um diâmetro maior (4,5 a 5,5mm). (Yip et al., 2012)

Koka et al. (2010) fizeram um estudo comparativo entre 121 implantes colocados em 55 pacientes em tratamento com bisfosfonatos, sendo que em aproximadamente 1/3 dos pacientes o tratamento tinha uma duração maior que 5 anos, e 166 implantes colocados em 82 pacientes não medicados. Não foram observados casos de osteonecrose em nenhum dos grupos, sendo que a taxa de sucesso dos implantes foi de 99,2% no grupo de estudo e 98,2 no grupo de controlo (Hellstein et al., 2011; Koka, Babu, e Norell, 2010).

Madrid e Sanz (2009) reportaram o caso de uma paciente que iniciou o tratamento com bisfosfonatos 28 meses após a colocação de implantes. Após 4 meses uma radiografia panorâmica revelou zonas de osteólise a rodear os implantes e todos tiveram que ser removidos (Madrid e Sanz, 2009).

Wang et al. (2007) reportaram o caso de uma paciente, de 65 anos, que tomava alendronato há 10 anos quando colocou 5 implantes dentários. Após 10 anos sem

complicações, detetaram a formação de um defeito ósseo à volta de 2 implantes. Estes defeitos foram tratados cirurgicamente e com técnicas de regeneração óssea e a cicatrização foi completa e sem complicações (Madrid e Sanz, 2009).

### **2.5.2. Discussão**

J. Ata-Ali, Ata-Ali, Peñarrocha-Oltra, e Galindo-Moreno, (2014) fizeram uma revisão sistemática e meta análise para avaliar se a terapia com bisfosfonatos diminui a taxa de sucesso dos implantes dentários. Os resultados indicam que não há evidência científica de que os bisfosfonatos têm um impacto negativo na taxa de sobrevivência dos implantes orais. Alguns estudos examinaram diretamente o efeito dos implantes dentários em indivíduos com e sem exposição a bisfosfonatos. Apesar de haver casos de osteonecrose espontânea associada a bisfosfonatos, normalmente a osteonecrose é despoletada por trauma local, quase sempre no contexto de procedimentos orais como extrações dentárias e colocação de implantes orais (Bedogni, Bettini, Totola, Saia, e Nocini, 2010; Brooks et al., 2007; Narongroeknawin, Danila, Humphreys Jr, Barasch, e Curtis, 2012; Shin, Kwon, Herr, Shin, e Chung, 2010; Wang et al., 2007; Yarom et al., 2007).

A maioria dos casos reportados de osteonecrose são associados a procedimentos dentários invasivos e a colocação de implantes é considerada um procedimento invasivo. No entanto, revisões sistemáticas atuais revelam um baixo rácio de osteonecrose associada a toma de bisfosfonatos na colocação de implantes comparativamente a outros procedimentos invasivos. A razão para este facto permanece desconhecida, no entanto pode dever-se a diversos fatores, tais como: -não comunicação de falhas de implantes; - condições operatórias mais estéreis; -irrigação frequente do osso no decorrer da cirurgia de colocação de implantes; -uso de antimicrobianos ou mesmo um seguimento mais regular dos pacientes tal como um maior acompanhamento da ferida cirúrgica do que por exemplo em pacientes nos quais foram realizadas extrações (Chadha, Ahmadiéh, Kumar, e Sedghizadeh, 2013).

Ainda existe controvérsia acerca da colocação de implantes dentários em pacientes medicados com bisfosfonatos. A maioria dos estudos já realizados concluiu que os



bisfosfonatos não têm qualquer efeito na osteointegração dos implantes nem na sua posterior função. Ainda assim, existem 2 estudos realizados por Zahid et al (2011) e Kasai et al. (2009) que duvidam do conceito descrito anteriormente e reportaram diferenças significativas nas taxas de sucesso de implantes dentários entre grupos teste e grupos controlo. Ainda assim, os protocolos de colocação de implantes devem diferir em pacientes medicados com bisfosfonatos por via oral ou por via intravenosa e que exames adicionais, como o CTX, e opções de tratamento alternativas, como próteses removíveis ou fixas, devem ser consideradas em pacientes com uma história de tratamento com bisfosfonatos que excede os três anos ou que estejam simultaneamente medicados com prednisona (Albandar, 2008; Chadha et al., 2013; Javed e Almas, 2010; Zahid et al., 2011).

Foi sugerido que todos os pacientes em tratamento com bisfosfonatos e a aguardar a colocação de implantes orais sejam alertados para os possíveis riscos de osteonecrose e subsequente perda do implante. O ideal será assinarem um consentimento informado, um documento assinado pelo paciente em que este dá o seu consentimento para a realização da cirurgia após conhecer as vantagens e os riscos da intervenção, bem como possíveis alternativas (Javed e Almas, 2010; Roberts, 2002).

Entre as várias “guidelines” há um consenso em contraindicar implantes em pacientes com patologia oncológica e que estejam a tomar bisfosfonatos por via intravenosa porque o tratamento com implantes é considerado uma cirurgia invasiva que deve ser evitada nestes pacientes de alto risco de forma a prevenir a osteonecrose dos maxilares associada a toma de bisfosfonatos. Por outro lado, existe consenso em não contraindicar a colocação de implantes dentários em pacientes que tomem bisfosfonatos orais para a osteoporose (Madrid e Sanz, 2009).

A “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons” divide os pacientes a tomar bisfosfonatos orais em dois grupos de risco diferentes, os que estão em terapia há < 3 anos, que podem colocar implantes dentários, e os pacientes que estão a tomar o medicamento há > 3 anos ou estão simultaneamente medicados com corticosteróides, recomendados a fazer uma interrupção da medicação 3 meses antes e após o tratamento cirúrgico se não agravar a patologia do paciente (Madrid e Sanz, 2009).

Fugazzoto et al. (2007) concluíram que a história de bisfosfonatos orais com uma duração média de 3,3 anos não está associada ao desenvolvimento de osteonecrose após colocação de implantes dentários (Fugazzotto, Lightfoot, Jaffin, e Kumar, 2007; Javed e Almas, 2010).

Ainda não é certo se a descontinuação do tratamento com bisfosfonatos, tanto orais como intravenosos, oferece algum benefício a curto prazo na cicatrização após a colocação de implantes ou em diminuir o risco de osteonecrose uma vez que estes se encontram no tecido ósseo até 10 anos após a sua administração ainda que esteja reportado que o efeito dos osteoclastos se encontra diminuído após haver formação óssea sobre os tecidos ósseos que continham bisfosfonatos. Por outro lado, devido a retenção a longo prazo dos bisfosfonatos no osso, é pouco provável que uma interrupção no tratamento prejudique o paciente. Assim, em pacientes em tratamento com bisfosfonatos intravenosos, se a condição sistémica do paciente o permitir e com acordo do médico assistente, uma descontinuação do tratamento a longo prazo deve ser considerada uma vez que traz vantagens na estabilização de lesões osteonecróticas, na redução do risco de aparecimento de novas lesões e na redução dos sintomas clínicos (Javed e Almas, 2010; Madrid e Sanz, 2009).



### **3. Conclusão**

É importante a realização de uma história clínica completa por parte dos profissionais clínicos para que saibam quais os medicamentos que os pacientes tomam e as suas interações bem como efeitos adversos e os cuidados a ter, nomeadamente na realização de cirurgia para colocação de implantes.

A associação entre a medicação com bisfosfonatos, quer oralmente ou por via intravenosa, não pode ser negligenciada e os clínicos têm que estar alerta para os possíveis riscos quando tratam pacientes medicados com bisfosfonatos.

Para a associação do tratamento com bisfosfonatos e implantologia, a duração, via de administração, a dosagem bem como o tipo de medicamento têm um papel importante no potencial aparecimento de osteonecrose associada a bisfosfonatos.

Investigações recentes sugerem que os médicos dentistas devem estar alertas para o risco aumentado da possibilidade de falha dos implantes associada a toma de bisfosfonatos. Há recomendações para que o tratamento com bisfosfonatos seja interrompido 3 a 6 meses antes da cirurgia para a colocação dos implantes bem como vários meses após a cirurgia para ajudar na cicatrização.

Ainda assim, são necessárias mais investigações para avaliar se uma pausa na terapia com bisfosfonatos é realmente benéfica para a cicatrização após a colocação de implantes tal como para avaliar os riscos e benefícios desta pausa em relação ao risco de progressão da osteoporose na ausência de terapia com bisfosfonatos.

Para obter e manter osteointegração dos implantes colocados, as indicações e contra indicações devem ser cuidadosamente balanceadas, sendo a seleção de pacientes um factor chave no planeamento do tratamento.

Os pacientes em tratamento com bisfosfonatos podem ser divididos em 3 grupos:

-medicados com bisfosfonatos orais < 3 anos, nos quais não há contra indicação para a colocação de implantes dentários;

-medicados com bisfosfonatos orais < 3 anos mas simultaneamente com corticoides, nos quais há recomendação para uma interrupção do tratamento se a patologia sistémica o permitir;

-medicados com bisfosfonatos orais > 3 anos, onde também se aconselha interrupção da medicação se possível;

-medicados com bisfosfonatos intravenosos, nos quais a cirurgia deve, se possível, ser evitada e devem ser tidas em consideração hipóteses alternativas de reabilitação;

O impacto da terapia com bisfosfonatos na osteointegração dos implantes e no seu sucesso a longo prazo continua a ser uma área interessante para futuras investigações.

#### 4. Bibliografia

- Albandar, J. M. (2008). Oral bisphosphonate therapy may not significantly compromise dental implants success. *The Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 8(4), 229–31. <http://doi.org/10.1016/j.jebdp.2008.09.007>
- Allen, M. R., e Burr, D. B. (2008). Mandible matrix necrosis in beagle dogs after 3 years of daily oral bisphosphonate treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(5), 987–94. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.038>
- ALMĂȘAN, H. A., BĂCIUȚ, M., Rotaru, H., Bran, S. B., ALMĂȘAN, O. C., e BĂCIUȚ, G. (2011). Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates . Discussion over 52 cases, 52(4), 1233–1241.
- Ata-Ali, F., Ata-Ali, J., Flichy-Fernández, A. J., e Bagan, J. V. (2012). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 4(1), e60–5. <http://doi.org/10.4317/jced.50649>
- Ata-Ali, J., Ata-Ali, F., Peñarrocha-Oltra, D., e Galindo-Moreno, P. (2014, November). What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. *Clinical oral implants research*. <http://doi.org/10.1111/clr.12526>
- Bagan, J. V., Jiménez, Y., Gómez, D., Sirera, R., Poveda, R., e Scully, C. (2008). Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology*, 44(11), 1088–1089. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.012>
- Balaguer-martínez, J., Peñarrocha-diago, M., e Bagán, J. V. (2009). Bisphosphonates and dental implants : Current problems, 14(7).
- Bandeira, F., Costa, A. G., Soares Filho, M. A., Pimentel, L., Lima, L., e Bilezikian, J. P. (2014). Bone markers and osteoporosis therapy. *Arquivos Brasileiros de*

*Endocrinologia e Metabologia*, 58(5), 504–513. <http://doi.org/10.1590/0004-2730000003384>

- Bedogni, A., Bettini, G., Totola, A., Saia, G., e Nocini, P. F. (2010). Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(7), 1662–6. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2010.02.037>
- Bedogni, A., Blandamura, S., Lokmic, Z., Palumbo, C., Ragazzo, M., Ferrari, F., ... Nocini, P. F. (2008). Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 105(3), 358–64. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.08.040>
- Bedogni, A., Saia, G., Bettini, G., Tronchet, A., Totola, A., Bedogni, G., ... Blandamura, S. (2011). Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology*, 47(5), 420–4. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.024>
- Bell, B. M., e Bell, R. E. (2008). Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(5), 1022–4. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.040>
- Bjarnason, N. H., Henriksen, E. E. G., Alexandersen, P., Christgau, S., Henriksen, D. B., e Christiansen, C. (2002). Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone*, 30(1), 307–313. [http://doi.org/10.1016/S8756-3282\(01\)00662-7](http://doi.org/10.1016/S8756-3282(01)00662-7)
- Borromeo, G. L., Tsao, C. E., Darby, I. B., e Ebeling, P. R. (2011). A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, 56(1), 2–9. <http://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01283.x>
- Brooks, J. K., Gilson, A. J., Sindler, A. J., Ashman, S. G., Schwartz, K. G., e Nikitakis, N. G. (2007). Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report

- of 2 new cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 103(6), 780–786. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.10.010>
- Chadha, G. K., Ahmadieh, A., Kumar, S., e Sedghizadeh, P. P. (2013). Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. *The Journal of Oral Implantology*, 39(4), 510–20. <http://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-11-00234>
- Clowes, J. a., Hannon, R. a., Yap, T. S., Hoyle, N. R., Blumsohn, a., e Eastell, R. (2002). Effect of feeding on bone turnover markers and its impact on biological variability of measurements. *Bone*, 30(6), 886–890. [http://doi.org/10.1016/S8756-3282\(02\)00728-7](http://doi.org/10.1016/S8756-3282(02)00728-7)
- Dickinson, M., Prince, H. M., Kirsa, S., Zannettino, a, Gibbs, S. D. J., Mileskin, L., ... Joshua, D. E. (2009). Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. *Internal Medicine Journal*, 39(5), 304–16. <http://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2008.01824.x>
- Dimitrakopoulos, I., Magopoulos, C., e Karakasis, D. (2006). Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35(7), 588–93. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2006.02.022>
- Donat, F., Llorca, C., e Serra, M. (2008). Oral implants in patients receiving bisphosphonates : A review and update, 13(12), 755–760.
- Edwards, B. J., Hellstein, J. W., Jacobsen, P. L., Kaltman, S., Mariotti, A., e Migliorati, C. a. (2008). Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 139(12), 1674–1677. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0110>
- Ezra, A., e Golomb, G. (2000). Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 42, 175–195. [http://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00061-2](http://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00061-2)



- Ferreira, D., Oliveira, a., Barroso, a., Conde, a., e Parente, B. (2007). Tomografia emissora de positrões: Indicações no cancro do pulmão – Experiência prospectiva de um serviço. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, 13(1), 35–51. [http://doi.org/10.1016/S0873-2159\(15\)30336-6](http://doi.org/10.1016/S0873-2159(15)30336-6)
- Freiberger, J. J. (2009). Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(5 Suppl), 96–106. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.003>
- Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., Chhoeu, A. H., Kraft, K. H., Boneta, O., Moon, R. E., e Piantadosi, C. a. (2007). Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65(7), 1321–7. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.03.019>
- Fugazzotto, P. a, Lightfoot, W. S., Jaffin, R., e Kumar, A. (2007). Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *Journal of Periodontology*, 78(9), 1664–9. <http://doi.org/10.1902/jop.2007.060514>
- Garnero, P., Borel, O., e Delmas, P. D. (2001). Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clinical Chemistry*, 47(4), 694–702.
- Grant, B. T., Amenedo, C., Freeman, K., e Kraut, R. a. (2008). Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(2), 223–230. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.09.019>
- Gupta, S., Gupta, H., Mandhyan, D., e Srivastava, S. (2013). Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 4(2), 151–8. <http://doi.org/10.4103/0975-5950.127643>

- Hellstein, J. W., Adler, R. a., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., ... Ristic, H. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *The Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243–1251. <http://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>
- Hess, L. M., Jeter, J. M., Benham-Hutchins, M., e Alberts, D. S. (2008). Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *The American Journal of Medicine*, 121(6), 475–483.e3. <http://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.01.047>
- Javed, F., e Almas, K. (2010). Osseointegration of Dental Implants in Patients Undergoing Bisphosphonate Treatment: A Literature Review. *Journal of Periodontology*, 81(4), 479–484. <http://doi.org/10.1902/jop.2009.090587>
- Jeffcoat, M. K. (2006). Safety of Oral Bisphosphonates : Controlled Studies on Alveolar Bone, 349–353.
- Kasai, T., Pogrel, M.A. e Hossaini, M. (2009). The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. *Journal of the California Dental Association* 37:39–42.
- Katz, J., Gong, Y., Salmasinia, D., Hou, W., Burkley, B., Ferreira, P., ... Moreb, J. S. (2011). Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(6), 605–11. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.02.002>
- Koka, S., Babu, N. M. S., e Norell, A. (2010). Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *Journal of Prosthodontic Research*, 54(3), 108–11. <http://doi.org/10.1016/j.jpor.2010.04.002>
- Lee, C. Y. S., David, T., e Nishime, M. (2004). Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of 2 cases, 371–382.
- Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), 75–85. [http://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](http://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)

- Madrid, C., e Sanz, M. (2009). What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*, 20(SUPPL. 4), 87–95. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x>
- Manfredi, M., Merigo, E., Guidotti, R., Meleti, M., e Vescovi, P. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 40(3), 277–84. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2010.11.002>
- Manolagas, S. C. (2015). Birth and Death of Bone Cells : Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis, 21(January), 115–137.
- Markose, G., Mackenzie, F. R., Currie, W. J. R., e Hislop, W. S. (2009). Bisphosphonate osteonecrosis: a protocol for surgical management. *The British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 47(4), 294–7. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.01.007>
- Martin, D. C., O’Ryan, F. S., Indresano, a T., Bogdanos, P., Wang, B., Hui, R. L., e Lo, J. C. (2010). Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(3), 508–14. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.055>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., e Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Marx, R. E. (2011). Oral and intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. 2nd edition. Illinois, EUA: Quintessence books.
- Matsuura, T., Tokutomi, K., Sasaki, M., Katafuchi, M., Mizumachi, E., e Sato, H. (2014). Distinct characteristics of mandibular bone collagen relative to long bone

- collagen: relevance to clinical dentistry. *BioMed Research International*, 2014, 769414. <http://doi.org/10.1155/2014/769414>
- Mavrokokki, T., Cheng, A., Stein, B., e Goss, A. (2007). Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65(3), 415–23. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.061>
- Memon, S., Weltman, R. L., e Katancik, J. A. (2012). Oral Bisphosphonates: Early Endosseous Dental Implant Success and Crestal Bone Changes. A Retrospective Study, 27(5).
- Montoya-Carralero, J., Parra-Mino, P., Ramirez-Fernandez, P., Morata-Murcia, I., Mompean-Gambin, M., e Calvo-Guirado, J. (2009). Dental implants in patients treated with oral Bisphosphonates: A bibliographic review. *Medicina Oral Patología Oral Y Cirugía Bucal*, 15(1), e65–e69. <http://doi.org/10.4317/medoral.15.e65>
- Mozzati, M., Maggiora, M., Scoletta, M., Vasta, a, Canuto, R., e Muzio, G. (2014). Preventive oral surgery before bisphosphonate administration to reduce osteonecrosis of the jaws. *Oral Diseases*, 20(8), 809–14. <http://doi.org/10.1111/odi.12215>
- Narongroeknawin, P., Danila, M., Humphreys Jr, L., Barasch, A., e Curtis, J. R. (2012). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Changes*, 29(6), 997–1003. <http://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.08.021>.Secreted
- Palmela, P., e Salvado, F. (2010). *Guidelines para cuidados de saúde oral em doentes oncológicos*.
- Richards, D. (2008). Guidelines for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Evidence-Based Dentistry*, 9(4), 101–102. <http://doi.org/10.1038/sj.ebd.6400608>

- Ripamonti, C. I., Cislighi, E., Mariani, L., e Maniezzo, M. (2011). Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncology*, 47(3), 185–90. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>
- Roberts, L. W. (2002). Informed Consent and the Capacity for Voluntarism, (May), 705–712.
- Ruggiero, S., Gralow, J., Marx, R. E., Hoff, a. O., Schubert, M. M., Huryn, J. M., ... Valero, V. (2006). Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *Journal of Oncology Practice*, 2(1), 7–14. <http://doi.org/10.1200/JOP.2.1.7>
- Russell, R. G. G. (2007). Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl , S150–S162. <http://doi.org/10.1542/peds.2006-2023H>
- Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*, 49, 2–19. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
- Russell, R. G. G., e Rogers, M. J. (1999). Bisphosphonates: From the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25(1), 97–106. [http://doi.org/10.1016/S8756-3282\(99\)00116-7](http://doi.org/10.1016/S8756-3282(99)00116-7)
- Russell, R., Graham, G. (2006). Bisphosphonates: From bench to bedside. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068(0), 367–401. <http://doi.org/10.1196/annals.1346.041>
- Fedele, S., Kumar, N., Davies, R., Fiske, J., Greening, S., e Porter, S., (2009). Dental management of patients at risk of osteochemonecrosis of the jaws: A critical review. *Oral Diseases*, 15(8), 527–537. <http://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01581.x>
- Shabestari, G. O., Shayesteh, Y. S., Khojasteh, A., Alikhasi, M., Moslemi, N., Aminian, A., ... Treister, N. S. (2010). Implant placement in patients with oral

- bisphosphonate therapy: a case series. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, 12(3), 175–80. <http://doi.org/10.1111/j.1708-8208.2009.00150.x>
- Shin, E.-Y., Kwon, Y.-H., Herr, Y., Shin, S.-I., e Chung, J.-H. (2010). Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 40(2), 90–95. <http://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.2.90>
- Siddiqi, A., Payne, A. G. T., e Zafar, S. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 108(3), e1–8. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.04.027>
- Siebert, T., Jurkovic, R., Stelova, D., e Strecha, J. (2013). Immediate Implant Placement in and a Patient With Osteoporosis Undergoing Patient Using Bisphosphonate Therapy: 1- Year Preliminary Prospective Study. *The Journal of Oral Implantology*. <http://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-13-00063>
- Sociedade Portuguesa da Menopausa (2011). Qualidade óssea. Madrid: Quodem, S.L.
- Vescovi, P., Manfredi, M., Merigo, E., Meleti, M., Fornaini, C., Rocca, J.-P., e Nammour, S. (2009). Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers in Medical Science*, 25(1), 101–13. <http://doi.org/10.1007/s10103-009-0687-y>
- Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Fornaini, C., Nammour, S., e Manfredi, M. (2007). Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *The British Journal of Oral e Maxillofacial Surgery*, 45(8), 628–32. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2007.03.016>
- Wang, H.-L., Weber, D., e McCauley, L. K. (2007). Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *Journal of Periodontology*, 78(3), 584–94. <http://doi.org/10.1902/jop.2007.060239>
- Wilde, F., Heufelder, M., Winter, K., Hendricks, J., Frerich, B., Schramm, A., e Hemprich, A. (2011). The role of surgical therapy in the management of

- intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, 111(2), 153–63. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.015>
- Williamson, R. a. (2010). Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(3), 251–5. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.11.014>
- Woo, S.-B., Hande, K., e Richardson, P. G. (2005). Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates, 99–102.
- Wutzl, A., Pohl, S., Sulzbacher, I., Seemann, R., e Ewers, R. (2012). Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, (February), 194–200. <http://doi.org/10.1002/hed>
- Yarom, N., Yahalom, R., Shoshani, Y., Hamed, W., Regev, E., e Elad, S. (2007). Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporosis International*, 18(10), 1363–1370. <http://doi.org/10.1007/s00198-007-0384-2>
- Yip, J. K., Borrell, L. N., Cho, S.-C., Francisco, H., e Tarnow, D. P. (2012). Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *Journal of Clinical Periodontology*, 39(4), 408–14. <http://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2012.01854.x>
- Zahid, T. M., Wang, B.-Y., e Cohen, R. E. (2011). Influence of bisphosphonates on alveolar bone loss around osseointegrated implants. *The Journal of Oral Implantology*, 37(3), 335–346. <http://doi.org/10.1563/AAID-JOI-D-09-00114>