

Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico

Alessandro Biscaro

Influência dos bisfosfonatos na Implantodontia

CURITIBA

2012

Alessandro Biscaro

Influência dos bisfosfonatos na Implantodontia

Monografia apresentada ao
Instituto Latino Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico,
como parte dos requisitos para obtenção do título
de Especialista em Implantodontia

Orientadora: Profa. Rogéria Acedo Vieira

Co-Orientadora: Profa. Érika de Souza Romanini

CURITIBA

2012

Alessandro Biscaro

Influência dos bisfosfonatos na Implantodontia

Presidente da Banca (Orientadora): Profa. Rogéria Acedo Vieira

BANCA EXAMINADORA

Profa. Érika de Souza Romanini

Profa. Dra. Marcela Claudino da Silva

Aprovada em: 04/07/2012

Dedicatória

Dedico esta Monografia aos meus pais, **Aguinaldo Antonio de Schincariol Biscaro e Santa Olgo Volpato Biscaro**, por serem muito importantes em minha vida

A minha esposa **Ana Claudia Jacomin Biscaro** que, através do nosso amor, é minha grande companheira e sempre apóia minhas decisões. Ao meu filho **Pedro Jacomin Biscaro**, por fazer a vida valer muito a pena. Aos meus irmãos **Aguinaldo Biscaro e Daniela Biscaro** por sempre me incentivar, e aos demais familiares, pelo convívio motivador.

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Professora Rogéria Acedo Vieira que de forma serena, séria e responsável objetivou e se fez presente em todas as etapas desta monografia, e por ser um grande exemplo de caráter.

À professora Érika de Souza Romanini, pelo nosso convívio em sala de aula e na clínica, pelo seu apoio constante, pelo carinho e compreensão junto a todos os alunos deste curso de Especialização.

À Luciana Cardoso da Cunha, pela sua paciência e dedicação na correção de nossas Monografias.

Ao ILAPEO, seus professores e colaboradores.

Aos amigos e colegas, pelo incentivo e pelo apoio constantes, especialmente aos meus colegas de clínica, Rafael de Oliveira e Clarissa dos Santos Pohlmann, meu mais profundo agradecimento.

Sumário

Listas

Resumo

1. Introdução	11
2. Revisão de Literatura	13
3. Proposição	42
4. Artigo científico	43
5. Referências	54
6. Anexos	56

Listas de Figuras

Figura 1- Estrutura química do Pirofosfato e dos Bisfosfonatos	18
Figura 2- Estrutura química dos bisfosfonatos	19
Figura 3- Mecanismos celulares e bioquímicos de ação dos bisfosfonatos	22

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Bisfosfonatos e suas respectivas potências anti-reabsortiva	17
--	----

Lista de Abreviaturas

BFs - Bisfosfonatos

PPi - Pirofosfato Inorgânico

ATP - Adenosina Trifosfato

GTP - Guanosina Trifosfato

ONM - Osteonecrose dos Maxilares

PTH - Hormônio Paratireóide

FPP - Farnesil Difosfato

FPPsintase - Farnesil Difosfato Sintase

ADA - American Dental Association

GTPase - Enzima Hidrolase

RNA - Ácido Ribonucleico

IL-1 - Interleucina-1

IL-3 - Interleucina-3

IL-6 - Interleucina-6

IL-11 - Interleucina-11

TNF-alfa – Tumor Necrosis Factors (Fator de Necrose Tumoral)

BMP – Bone Morphogenetic Protein (Proteína Morfogenética óssea)

PDGF - Platelet-derived Growth Factor (Fator de Crescimento Derivado de plaquetas)

RANK - Receptor do ativador do fator nuclear Kappa Beta

RANKL - Ligante do receptor do ativador do fator nuclear Kappa Beta

UMB - Unidade Unicelular Básica

CTx - C-Telepeptídeo

Resumo

Os bisfosfonatos foram introduzidos na classe médica como medicamentos inibidores de doenças osteodegenerativas como a doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose e para terapia em pacientes que apresentam metástases de neoplasias sólidas e mieloma múltiplo. São capazes de modificar o remodelamento ósseo, levantando questões sobre a influência em procedimentos cirúrgicos na área da Implantodontia. Há uma relação entre o uso de bisfosfonatos e o surgimento da osteonecrose dos maxilares (ONM), patologia esta relativamente recente, que interfere gravemente na qualidade de vida pela exposição de osso necrótico e dor na mandíbula e maxila, produzindo morbidade significativa ao doente afetado. A instalação de implantes dentais em pacientes que fazem terapia com bisfosfonatos ainda é um assunto controverso. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre o uso de bisfosfonatos na Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea, bem como pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, o que requer medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de práticas invasivas.

Palavras-Chave: Difosfonatos; Osteonecrose; Implantes Dentários.

Abstract

Bisphosphonates have been introduced in medical drugs as inhibitor osteodegeneratives diseases such as Paget's disease, hypercalcemia of malignancy, and osteoporosis therapy in patients with metastatic solid tumors and multiple myeloma. Such drugs can modify the bone remodeling, raising questions about the influence of surgical procedures in the field of implantology. There is a relationship between bisphosphonates use and the onset of osteonecrosis of the jaw (ONJ), this relatively new disease, which seriously interferes with the quality of life by exposure of necrotic bone and pain in the mandible and maxilla, producing significant morbidity to the patient affected. The installation of dental implants in patients receiving therapy with bisphosphonates is still controversial. This paper aims to review the literature on the use of bisphosphonates in dentistry, mainly because it is a possible alternative to reduce loss and increase bone density, as well as the possibility of the occurrence of osteonecrosis of the jaws, which requires therapeutic measures and preventive practices.

Keywords: Bisphosphonates, Osteonecrosis, Dental Implants.

1. Introdução

A descoberta e o desenvolvimento dos Bisfosfonatos (BFs) como principal classe de medicamentos para o tratamento de doenças ósseas tiveram início na década de 1960. São considerados análogos quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico (PPi), com grande capacidade de inibir a reabsorção óssea através da inibição da atividade de osteoclastos (EZRA & GOLOMB 2000; RUSSEL, 2011).

Devido a grande afinidade pelos cristais de hidroxiapatita, depositam-se na matriz óssea, sendo fagocitados pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção. A observação de que PPi e BPs não podiam apenas retardar o crescimento, mas também a dissolução de cristais de hidroxiapatita solicitou estudos sobre sua capacidade para inibir a reabsorção óssea (EZRA & GOLOMB 2000; RUSSELL & GRAHAM 2011).

O BFs inibem a reabsorção óssea por serem seletivamente absorvidos às superfícies minerais ósseas, onde após sua fagocitose, interferem na ação de reabsorção dos osteoclastos. Através de estudos e da síntese de BPs mais potentes, tornou-se aparente que os efeitos físico-químicos eram insuficientes para explicar seus efeitos biológicos e que ações celulares deveriam estar envolvidas. Somente na década de 1990 é que suas ações bioquímicas foram elucidadas. A descoberta dos efeitos biológicos dos BPs tem a sua origem em estudos do mecanismos de calcificação e do papel do pirofosfato (CREMERS & PAPAPOULOS 2011; RUSSELL & GRAHAM 2011).

São empregados no controle de doenças caracterizadas pela perda da densidade mineral óssea, como a doença de Paget e a osteoporose, bem como em conjunto com medicamentos antineoplásicos em pacientes oncológicos que apresentem hipercalcemia maligna, tumor de mama entre outros (EZRA & GOLOMB 2000).

O uso prolongado pode apresentar efeitos adversos indesejáveis como a osteonecrose de mandíbula ou maxila. O desenvolvimento desta patologia pode levar a graves complicações pondo em risco a saúde dos pacientes. É essencial prevenir e minimizar os riscos do desenvolvimento desta patologia, definindo protocolos de atuações em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (MARIOTT, 2008).

A remodelação e o osseointegração também podem ser afetadas pelo uso dos bisfosfonatos, promovendo a inibição da angiogênese, diminuição da quantidade de osteócitos, levando a osteonecrose (LUIZE et al., 2005) .

Deste modo a instalação de implantes em pacientes que fazem uso de BFs pode apresentar limitações, sendo importante compreender os riscos inerentes a instalação em pacientes sob terapêutica com BFs e definir quais as indicações e contra-indicações para a instalação dos mesmos. Para isso é necessário compreender os mecanismos de ação dos BFs na inibição da reabsorção óssea, bem como a causa da osteonecrose e os fenômenos ósseos que ocorrem após a instalação dos implantes (MARIOTT, 2008).

2. Revisão de Literatura

2.1. Os Bisfosfonatos

São análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, composto que apresenta um alta afinidade pelo cálcio, sendo considerado como um regulador fisiológico da calcificação e reabsorção óssea. Presentes na corrente sangüínea, os BFs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita dos ossos, permanecendo depositados até sua fagocitose pelos osteoclastos (EZRA & GOLOMB 2000).

Devido a sua baixa absorção gastrointestinal têm sido feitos testes para melhorar a absorção dos BFs por outras vias como via nasal, subcutânea e intramuscular. Com a administração intravenosa deve ser tomado cuidado com a injeção rápida que pode levar à insuficiência renal, provavelmente por causa da formação de complexos de cálcio no sangue, os quais podem ser retidos nos rins (EZRA & GOLOMB 2000).

Os BFs diminuem a taxa de reabsorção óssea, aumentando a densidade mineral, mantendo ou melhorando as propriedades estruturais do osso, reduzindo assim o risco de fraturas (PAPAPOULOS, 2008).

Os BFs podem ficar incorporados na matriz óssea durante um longo período de tempo, cerca de dez anos, devido sua estrutura química. Durante a remodelação óssea, são fagocitados pelos osteoclastos inibindo a reabsorção óssea pela inativação da via da síntese do colesterol dentro da célula, promovendo a apoptose e interrompendo o ciclo dos osteoclastos (PAPAPOULOS, 2008).

São um grupo de medicamentos utilizados na prevenção da perda da densidade da massa óssea em algumas patologias osteodegenerativas e como agentes antitumorais. É um

fármaco de prescrição mundial tendo sua eficácia comprovada na inibição da atividade osteoclástica (RUSSELL & GRAHAM 2011).

Uma vez acumulado no osso, é importante saber o que acontece durante a administração a longo prazo. É uma característica intrigante mas tranquilizante dos bisfosfonatos que a inibição da reabsorção óssea atinge um nível estacionário, ao invés de tornar-se progressivamente menor. Do ponto de vista clínico, esta é uma propriedade extremamente importante, uma vez que não há progressão aparente do efeito anti-reabsorção com o tempo. Isto sugere que o bisfosfonato absorvido no osso é inativo, pelo menos desde que ele permaneça no osso. Estas propriedades também sugerem que, dentro da gama de dosagem terapêutica, há pouco risco de uma contínua diminuição da renovação óssea a longo prazo, que poderia levar a um aumento da fragilidade óssea. Uma propriedade adicional importante dos BFs é que a dose total administrada é um determinante principal de seus efeitos, que tem sido estudado para o Ibandronato e Zoledronato. Em ambos os casos, a mesma inibição de reabsorção óssea foi documentada se o BF é dado em pequenas doses freqüentes (por exemplo, diariamente) em comparação com doses maiores dadas com menos freqüência (RUSSELL & GRAHAM, 2011).

Podem ter muitos efeitos duradouros na redução da remodelação óssea, o que parece ser maior e mais prolongado com alguns BFs (por exemplo, Alendronato e Zoledronato) em comparação com outros como o Etidronato e Residronato. Estas diferenças de retenção e persistência do efeito podem ser relacionadas com as diferenças observadas entre BFs em ligação com hidroxapatita. Ao explicar a ação de longa duração, tem sido proposto que existe uma contínua reciclagem de BFs sobre as superfícies ósseas. Esta noção é suportada pela observação de que os BFs podem ser encontrados no plasma e urina muitos meses após a dosagem (RUSSELL & GRAHAM 2011).

2.2 Histórico

As primeiras publicações sobre os efeitos biológicos dos Difosfonatos, mais tarde rebatizados Bisfosfonatos, apareceram em 1969. São conhecidos desde meados do século XIX, onde foram sintetizados pela primeira vez em 1865, na Alemanha. Estes compostos eram inicialmente utilizados na indústria como agentes inibidores de corrosão, aditivos nas indústrias de fertilizantes, têxtil e de óleo. Sua utilização foi baseada na sua capacidade para atuar como agentes seqüestrantes para o cálcio e, em particular sua capacidade para inibir a precipitação do carbonato de cálcio, como fazem os polifosfatos (RUSSELL & GRAHAM 2011).

A descoberta do efeito inibidor dos bisfosfonatos surgiu apenas da década de 1960, em Berna na Suíça, num estudo realizado por Willian Neuman e Herbert Fleisch, que estudando os mecanismos de calcificação induzida pelo colágeno, conseguiram demonstrar que na urina e no plasma sangüíneo estavam presentes substâncias que poderiam inibir a precipitação com fosfato de cálcio e que uma parte desta atividade é devido ao pirofosfato (RUSSELL & GRAHAM 2011).

A observação de que pirofosfato inorgânico (PPi) e os bisfosfonatos não podiam apenas retardar o crescimento, mas também a dissolução de cristais de hidroxiapatita solicitou estudos sobre sua capacidade para inibir a reabsorção óssea. Embora o pirofosfato tenha sido incapaz de fazer isso, os bisfosfonatos acabaram por serem notáveis inibidores de reabsorção óssea. A busca de análogos do pirofosfato que poderiam apresentar a mesma atividade físico-química, mas que conseguissem resistir a hidrólise levou a identificação dos bisfosfonatos (RUSSELL & GRAHAM 2011).

A observação chave feita por Newman e Fleisch foi a de que os fluidos corporais foram super saturados com respeito ao fosfato de cálcio e que a adição de colágeno poderia atuar como um agente de nucleação para deposição de cristais de hidroxiapatita *in vitro*. Concluíram que a calcificação pode ser induzida por colágeno, presente em muitos tecidos, e que todos os tecidos deveriam calcificar se não fosse a presença de inibidores de calcificação nos fluidos corporais (RUSSELL & GRAHAM 2011).

2.3 Farmacologia, estrutura química e mecanismos de ação

Os mecanismos pelos quais os BFs atuam na reabsorção óssea em nível celular envolvem provavelmente a inibição da formação e ou recrutamento de osteoclastos a partir de células precursoras imaturas, inibição da ativação dos osteoclastos, inibição da atividade de osteoclastos maduros e indução da apoptose. Atualmente é aceito que muitos fatores que estimulam a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, tais como paratormônio, prostaglandina-E, Interleucina-1 e fator de crescimento tumoral alfa (TNF-alfa), agem indiretamente via osteoblastos (VASCONCELLOS, DUARTE & MAIA 2003).

As propriedades físico-químicas dos BFs são bem similares entre os membros da série. No entanto, suas atividades anti-reabsortivas diferem. Por causa dessa grande diferença de potência entre os BFs, suas doses clínicas também diferem acentuadamente. Os principais BFs estudados estão apresentados na Tabela 1 (FERNANDES, LEITE & LANÇAS 2005).

Tabela 1. BP's e suas respectivas potências anti-reabsortivas relativas em modelos *in vivo*

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

Fonte: Fernandes C, Leite R S, Lanças F M . Bisfosfonatos: Síntese, Análises Químicas e Aplicações Farmacológicas. Quím Nova. 2005; (28): 274-280.

KNOCH et al. (2007) avaliaram o efeito de três bisfosfonatos aprovados pela FDA mais utilizados clinicamente (Alendronato, Residronato e Zoledronato) na proliferação e diferenciação osteogênica de células estromais de medula óssea humana. Os resultados demonstram um efeito anabólico que os bisfosfonatos podem ter sobre os osteoblastos, sugerindo que a utilização destes medicamentos pode produzir um maior recrutamento de células ósseas. Tais efeitos dos bisfosfonatos sobre o metabolismo ósseo pode ser um benefício significativo em numerosas indicações clínicas como densidade óssea superior, melhoria da microarquitetura em várias doenças ósseas metabólicas, com um risco diminuído de fraturas e/ou crescimento ósseo, melhorando a fixação biológica de implantes.

Evidências *in vitro* sugerem que os BFs inibem o recrutamento dos osteoclastos, agindo sobre células da linhagem de osteoblastos. Ainda não é conhecido qual dos dois

mecanismos, o efeito direto sobre os osteoclastos ou indireto através dos osteoblastos, é mais importante *in vivo* (PAPAPOULOS, 2008).

A afinidade dos BFs a hidroxiapatita mineral óssea, é a base para a utilização como inibidores de calcificação ectópica e da reabsorção óssea. Os efeitos físico-químicos dos bisfosfonatos incluem forte ligação aos cristais de fosfato de cálcio inibindo seu crescimento de agregação e dissolução, principalmente em locais de remodelação óssea (PAPAPOULOS, 2008).

O átomo de oxigênio que liga os dois átomos de fósforo no pirofosfato (P-O-P), nos BFs é substituído por um átomo de carbono central não hidrolisável (P-C-P), tornando-os resistentes a degradação enzimática, aumentando sua meia-vida biológica e diminuindo a reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos (PAPAPOULOS, 2008).

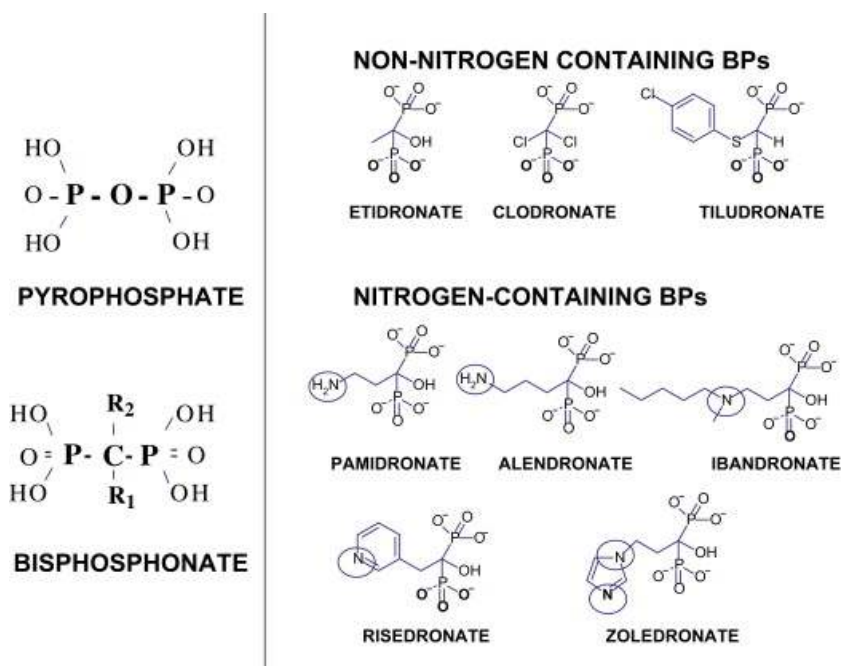


Figura 1 - Estrutura química do Pirofosfato e dos Bisfosfonatos.

Fonte: Papapoulos S E. Bisphosphonates: how they work. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.

2008; (22): 831-847.

Apesar dos bisfosfonatos serem derivados quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico (PPi) e quimicamente semelhantes, existem algumas diferenças que lhe conferem propriedades específicas. A estrutura de P-C-P básica dos bisfosfonatos permite muitas variações possíveis, alterando as duas cadeias laterais sobre o átomo de carbono. Diferentes substitutos ligados ao carbono central dão características únicas para cada fármaco (Figura 2). O grupo R1 fornece a afinidade dos bisfosfonatos pelos cristais de cálcio, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência e atividade biológica nas células alvo (osteoclastos) (DRAKE, CLARKE & KHOSLA, 2008).

A adição de um grupo hidroxila ao átomo de carbono na posição 1 confere maior fixação aos cristais de cálcio do tecido ósseo e é característica dos fármacos alendronato, etidronato, ibandronato, pamidronato, residronato e zoledronato. Esta afinidade pelo tecido ósseo permite que as concentrações de BF's atinjam altos níveis em todo esqueleto ósseo. Por outro lado, a presença de cloro em R1, como acontece com o Clorodronato, significa fixação reduzida (PAPAPOULOS, 2008).

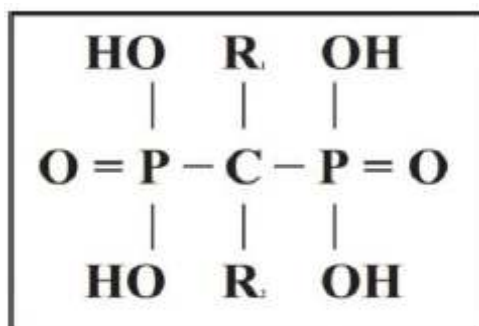


Figura 2 - Estrutura química dos bisfosfonatos. Carbono central com dois grupos fosfatos ligados a cada um de seus lados. Esta estrutura permite uma grande biodisponibilidade dos BF's para a estrutura óssea. O grupo R1 permite maior afinidade à hidroxiapatita e o grupo R2 aumenta a potência da capacidade antireabsortiva

Fonte: Mariot A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. J Den Educ. 2008; 72(8): 919-29.

Vários aspectos farmacológicos relevantes para a ação dos BFS no osso ainda estão incompletamente compreendidos. Isto se deve principalmente às complexas e únicas propriedades farmacológicas dos BFs. Apresentam propriedades farmacológicas que os distinguem de outras terapias, incluindo captação seletiva no esqueleto preferencialmente nos locais com remodelação óssea, responsável pela sua eficácia e segurança (CREMERS & PAPAPOULOS 2011)

São administrados por via oral ou intravenosa. Pela via oral são absorvidos durante todo o trato gastrointestinal, com melhor absorção nos segmentos do trato com grandes áreas de superfície. A principal desvantagem dos bisfosfonatos clinicamente utilizados é a sua fraca absorção oral, geralmente inferior a 1% da dose administrada. Há pequenas diferenças na absorção entre os BFs, e os mais amplamente utilizados são os nitrogenados (o alendronato, o residronato e ibandronato), que apresentam uma absorção de cerca de 0,7% da dose administrada. Os bisfosfonatos não nitrogenados, como clorodronato e etidronato parecem ter uma absorção maior, 2,25% da dose administrada (CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

A baixa absorção oral diminui ainda mais na presença de alimentos e de bebidas que contenham cálcio, ferro, magnésio ou alumínio, podendo aumentar na presença de um pH gástrico elevado. Sua baixa absorção ocorre devido sua baixa lipofilicidade, o que dificulta o transporte através do epitélio. Além do mais são células relativamente grandes, negativamente carregadas no pH intestinal, formando complexos com o cálcio, que dificulta sua absorção, devendo ser administrados pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição (EZRA & GOLOMB 2000; CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

A biodisponibilidade oral é semelhante para todos os compostos e não pode ser considerada na escolha de um determinado bisfosfonato, no entanto, deve ser considerada

na escolha de formulações genéricas de diferentes bisfosfonatos, que se tornam cada vez mais disponíveis. A temporização de ingestão de alimentos e bebidas em relação a uma dose de alendronato provou ser crítica para sua disponibilidade em humanos. O mecanismo de inibição dos alimentos pode ser devido a conversão do bisfosfonato em uma forma não solúvel, ou a uma diminuição no processo de absorção (CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

Poucos BFs são metabolizados. Somente os não nitrogenados são metabolizados intracelularmente para análogos de ATP citotóxicos. Não está claro, no entanto, qual porcentagem da dose é metabolizada e como esses metabólitos são excretados. Também é desconhecido se esses análogos aparecem na urina ou no soro. Os BFs são excretados inalterados na urina, embora uma porcentagem muito pequena administrada de forma parenteral é excretada na bile. BFs são excretados por filtração glomerular. em doses supra-terapêuticas secreção tubular ativa também pode ser relatada em roedores (CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

Os bisfosfonatos que não contém azoto no Grupo R₂ (não nitrogenados) são denominados de primeira geração, incluem os análogos dos trifosfato de adenosina (ATP) que são Etidronato, Clorodronato e Tiludronato, possuem potência anti-reabsortiva similar à do clorodronato. Devido serem estruturalmente semelhantes ao pirofosfato, atuam da mesma forma, incorporando-se às moléculas recém formadas de adenosil trifosfato (ATP) pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo depois captadas pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são considerados citotóxicos para a célula devido a inibição de vários processos celulares dependentes de ATP e sua acumulação no interior da célula leva à apoptose (RUSSELL & GRAHAM 2011).

Os considerados de segunda e terceira geração ou nitrogenados (Pamidronato, Ibandronato, Alendronato, Residronato Zoledronato) contém azoto em sua cadeia R₂. O mecanismo de indução da apoptose dos osteoclastos, promovido por estes medicamentos é diferente dos de primeira geração, eles induzem mudanças no citoesqueleto dos osteoclastos, como a perda da borda serrilhada, rompimento dos anéis de actina, levando à sua inativação e potencialmente apoptose. Esta ação é principalmente o resultado da inibição da farnesil pirofosfato sintase (FPP-sintase), uma enzima da via biossintética do mevalonato, que bloqueia uma via colateral responsável pelo controle da prenilação e ativação das proteínas de sinalização intracelular. Tais eventos conduzem à inativação das GTPases e interferência na transmissão de sinais de algumas citocinas, o que leva à apoptose dos osteoclastos e inibição de sua atividade. GTPases como Ras e a Rho suprimem a reabsorção óssea. As GTPases são proteínas chave na regulação de vários processos celulares importantes no desempenho e funcionamentos dos osteoclastos, incluindo sua morfologia celular e estrutura do citoesqueleto, formação de vesículas e reorganização da membrana (Figura 3). Assim, uma alteração neste grupo de enzimas leva conseqüentemente à apoptose da célula (RUSSEL, 2011).

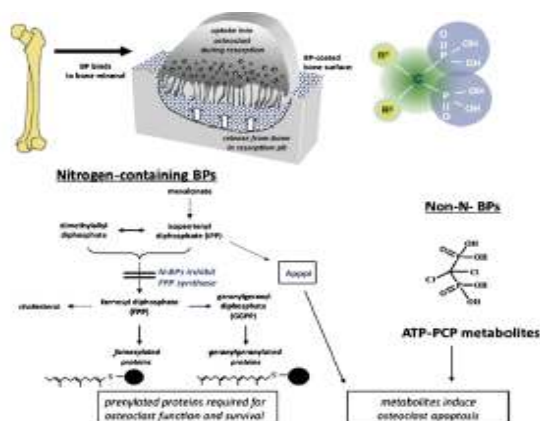


Figura 3 - Mecanismos celulares e bioquímicos de ação dos bisfosfonatos

Fonte: Russell, R. Graham G. Bisphosphonates: The first 40 years. Bone. 2011;(49):2-19.

O objetivo da síntese de BFs com azoto em cadeia R_2 foi o de otimizar o efeito antireabsortivo, sendo os mais potentes os que contêm o átomo de azoto (nitrogenados), podendo ser até 10000 vezes mais potentes que o etidronato (RUSSELL & GRAHAM 2011)

Após a endocitose dos bisfosfonatos, os osteoclastos apresentam uma característica morfológica, que é a perda da superfície ativa, uma região da membrana plasmática que com seus prolongamentos vilosos semelhantes a uma escova ou borda estriada é essencial na liberação de elementos de fermentação láctea, responsável pela dissolução dos cristais de hidroxiapatita presentes na matriz óssea. A perda desta superfície ativa, diminui a área de contato com a matriz óssea no processo de reabsorção, fazendo o osteoclasto perder sua capacidade de reabsorção do osso, promovendo sua apoptose e conseqüentemente a diminuição da reabsorção óssea (CREMERS & PAPAPOULOS 2011)

2.4 Indicações

Os BFs são um grupo de medicamentos utilizados na prevenção da perda da densidade óssea em algumas patologias como doença de Paget, tratamento da hipercalcemia induzida por tumor, tratamento da dor óssea, redução de complicações esqueléticas em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo, tratamento da osteoporose pós-menopausa, prevenção da perda óssea causada por tratamento com glicocorticóides, aumento da densidade óssea na fibrodiasplasia, tumor de mama, próstata, pulmão, carcinoma de células renais e alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita (EZRA & GOLOMB 2000).

Permitem uma redução significativa de diversas complicações como diminuição de fraturas patológicas, compressão de medula espinhal, hipercalcemia e necessidade de radioterapia ou cirurgia óssea subsequente. Além disso, são drogas utilizados para o tratamentos de metástases ósseas, já que reduzem a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas no Mieloma Múltiplo e na câncer de mama avançado (VASCONCELLOS, DUARTE & MAIA 2003).

Outras aplicações relevantes têm sido relatadas com o uso de BFs. Estes fármacos têm se mostrado ativos sobre o metabolismos de vários protozoários, podendo ser utilizados no tratamento da doença de Chagas, Leishmaniose Visceral, Malária e Toxoplasmose, doenças que acometem milhares de pessoas em todo o mundo (VASCONCELLOS, DUARTE & MAIA 2003; RUSSELL, & GRAHAM 2011).

Também possuem efeito em outras células além dos osteoclastos, incluindo células tumorais apresentando ação citostática, induzem apoptose e inibem adesão e invasividade de células tumorais interferindo no processo metastático, têm efeito na secreção de fatores de crescimento e inibem a angiogênese tumoral (VASCONCELLOS, DUARTE & MAIA 2003).

2.5 Efeitos adversos

Apesar de boa tolerância e seus benefícios sistêmicos, os BFs têm sido associados a efeitos gastrointestinais adversos como náusea, vômito e diarreia, esofagite erosiva e gastrite, relacionados a administração de alendronato. O etidronato pode causar inibição da mineralização normal dos ossos, originando fraturas. Alguns bisfosfonatos podem ainda provocar efeitos inflamatórios indesejáveis, como febre em 10% a 50% dos pacientes, bem

como estimulando a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e TNF-alfa) (PAZIANAS & ABRAHANSEN 2011; CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

Toxicidade renal é outro efeito adverso dos bisfosfonatos. Vários fatores importantes podem ser relacionados ao risco de toxicidade renal, como dose elevada, tempo de infusão ou intervalo de administração mais curtos que o recomendado. Devido ao efeito cumulativo, a dose total de bisfosfonatos pode ter um papel importante em casos de tratamentos longos. Nos bisfosfonatos orais não existe uma associação tão significativa com a nefrotoxicidade como os intravenosos. É necessário uma avaliação da função renal, principalmente em idosos para um uso seguro e sem conseqüências. Outros efeitos relatados são a conjuntivite não específica, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, dor musculoesquelética, osteonecrose dos maxilares, fibrilação auricular, fraturas atípicas da diáfise femural, reações cutâneas, urticárias, prurido e líquen plano (CREMERS & PAPAPOULOS 2011).

Osteonecrose de mandíbula (ONM) foi descrita em pacientes tratados com bisfosfonatos. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com câncer submetidos a procedimentos dentários, mas alguns casos ocorreram em pacientes com osteoporose pós-menopausa ou outros diagnósticos. Fatores de risco conhecidos para osteonecrose de mandíbula incluem diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia ou radioterapia, corticosteroides) e doenças concomitantes (por exemplo, anemia, coagulopatia, infecção e doença dentária preexistente). A maioria dos casos notificados ocorreu em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos, mas alguns casos ocorreram em pacientes tratados por via oral (ANVISA, 2012).

Relatos na literatura médica indicam que os bisfosfonatos podem estar associados à inflamação ocular, como uveíte e esclerite. Em alguns casos, tais eventos não desapareceram até que o bisfosfonato tenha sido descontinuado (ANVISA, 2012).

2.6 Histologia do tecido ósseo

O sistema esquelético é tão importante quanto qualquer outro sistema orgânico devido aos seus papéis essenciais no suporte mecânico e na homeostasia mineral. Além disso, o esqueleto abriga os elementos hematopoiéticos, protege as vísceras e determina o tamanho e o formato corporais (ROBBINS & COTRAN 2005).

O osso é um tipo de tecido conjuntivo e é ímpar porque é um dos poucos tecidos que sofrem mineralização. Bioquimicamente, é definido por sua distinta mistura de elementos inorgânicos (65%) e matriz orgânica (35%). O componente inorgânico, cálcio hidroxiapatita $10\text{Ca}:6(\text{PO}_4):(\text{OH})_2$, é o mineral que proporciona a força e a rigidez do osso e é o depósito para 99% do cálcio corporal, 85 % do fósforo corporal e 65% do sódio e do magnésio do organismo. A formação do cristal de hidroxiapatita no osso é uma transformação da fase do líquido para o sólido análoga à conversão da água em gelo. O processo envolve o início e a indução da mineralização pela matriz orgânica e é rigidamente regulada por inúmeros fatores. A taxa de mineralização pode variar, mas normalmente existe um espaço de tempo de 12 a 15 dias entre a formação da matriz e sua mineralização. O osso não mineralizado é conhecido como osteóide (ROBBINS & COTRAN 2005)

O componente orgânico inclui as células do osso e as proteínas da matriz. As células formadoras do osso incluem as células osteoprogenitoras e osteoblastos. A geração e os estímulos dessas células são regulados por citocinas e fatores de crescimento como as

proteínas morfogenéticas ósseas (PMOs), fator de crescimento de fibroblasto (FGF), fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP), fator de crescimento tipo insulina e fator de crescimento transformante beta (ROBBINS & COTRAN 2005).

As células osteoprogenitoras são células-tronco mesenquimais pluripotentes localizadas próximas as superfícies ósseas. Quando estimuladas de forma apropriada como fatores de crescimento como as proteínas morfogenéticas ósseas, sofrem divisão celular e produzem descendentes que se diferenciam em osteoblastos. A geração de osteoblastos a partir de células osteoprogenitoras é vital para o crescimento, remodelamento e reparo do osso durante toda vida (ROBBINS & COTRAN 2005).

Osteoblastos e células de revestimento da superfície se localizam na superfície do osso e sintetizam, transportam e arrumam as diversas proteínas da matriz. Eles também iniciam o processo de mineralização. Os osteoblastos expressam receptores celulares de superfície que se ligam a diversos hormônios (hormônio paratormônio - PTH, vitamina D, estrogênio), citocinas, fatores de crescimento e proteínas extracelulares da matriz. Os osteoblastos metabolicamente ativos possuem uma duração de vida de aproximadamente 3 meses. (ROBBINS & COTRAN 2005).

Os osteócitos são mais numerosos do que qualquer outro tipo de célula formadora de osso e superam os osteoblastos em uma proporção de cerca de 10:1. Apesar de estarem envoltos pelo osso, eles se comunicam entre si e com as células superficiais através de um intrincada rede de túneis da matriz conhecidos com o canalículos. Os osteócitos podem detectar forças mecânicas e traduzir estas forças para atividade biológica, incluindo a liberação para mediadores químicos através de vias de transdução de sinal, que ativam mensageiros como a adenosinamonofosfato cíclica (AMPc) (ROBBINS & COTRAN, 2005).

Os osteoclastos são células responsáveis pela reabsorção óssea, derivados de células osteoprogenitoras hematopoiéticas que também dão origem aos monócitos e macrófagos. As citocinas e os fatores de crescimento cruciais para a diferenciação e manutenção dos osteoclastos em humanos incluem a interleucina (IL)-1; IL-3, IL-6, IL-11, fator de necrose tumoral (TNF), fator estimulante de colônias de granulócitos-macrófagos e fator estimulante de colônias de macrófagos (ROBBINS & COTRAN 2005).

O remodelamento ósseo normal depende de um equilíbrio delicado entre a formação e a reabsorção ósseas. A reabsorção óssea é controlada pelo sistema que consiste do RANK e seu ligante (RANKL), ambos membros da família dos ligantes e receptores do fator de necrose tumoral, e da osteoprotegerina (OPG). O RANKL é expresso pelas células estromais da medula óssea, osteoblastos e determinados fibroblastos, enquanto o RANK é expresso pelos precursores osteoclásticos e osteoclastos maduros. A ligação do RANK ao RANKL induz a diferenciação e atividade osteoclástica, controlando a sobrevivência do osteoclasto. A OPG, entretanto, que é produzida pelas células estromais da medula óssea, osteoblastos e certos fibroblastos. Assim, a OPG é um fator inibidor natural da diferenciação e ativação dos osteoclastos (BUSER, 2010).

Qualquer interferência no sistema pode mudar o equilíbrio entre formação e reabsorção ósseas. A expressão do fator estimulador de colônias para macrófagos desempenha um papel essencial no sistema regulatório. Além disso, diversas citocinas e o fator de necrose tumoral alfa, controlam a expressão de RANK e OPG. O sistema imunológico modifica o equilíbrio entre a formação e a reabsorção ósseas num processo complexo envolvendo linfócitos T e B, células dendríticas e citocinas (BUSER, 2010).

Pela expressão do RANKL nas células B, célula T, células estromais da medula e expressão do RANK nos precursores osteoclásticos, osteoclastos maduros, linfócitos T,

linfócitos B e células dendríticas, estas células podem influenciar diretamente na reabsorção óssea (BUSER, 2010).

2.7 Remodelação óssea

Osteoblastos e osteoclastos atuam em coordenação e são considerados a unidade funcional do osso conhecida como unidade multicelular básica (UMB). Os processos de formação e reabsorção óssea são conjugados e o equilíbrio entre esses processos determina a massa esquelética em qualquer momento do tempo. Durante o crescimento e aumento de volume do esqueleto (modelagem), a formação de osso predomina. Uma vez que o esqueleto atinge a maturidade, a degradação e a renovação do osso que são responsáveis pela manutenção do esqueleto é chamada de remodelagem e provavelmente se inicia em sítios que experimentam fadiga e microdanos. Em adultos, aproximadamente um milhão de UMB_s estão ativas ao mesmo momento, remodelando ou substituindo 10% do esqueleto a cada ano (ROBBINS & COTRAN 2005).

A remodelação é a principal via de alterações na forma óssea, resistência a esforços, reparo de feridas e homeostasia de cálcio e fósforo do organismo. A relação entre formação e reabsorção ósseas constitui um dos princípios fundamentais pelos quais o osso é necessariamente remodelado ao longo da vida. A remodelação óssea envolve a coordenação da atividade de duas linhagens distintas de células: os osteoblastos e os osteoclastos, que formam e reabsorvem o tecido conjuntivo mineralizado do osso (CARRANZA et al., 2007).

A regulação da remodelação óssea é um processo complexo que envolve hormônios e fatores locais que regulam, de maneira autócrina, a geração e atividade de células ósseas diferenciadas. O osso contém 99% dos íons cálcio do corpo, e, portanto, é a principal fonte

de liberação de cálcio quando seus níveis no sangue diminuem; isto é monitorado pela glândula paratireóide, as quais liberam, então, o paratormônio (PTH). O PTH estimula os osteoblastos a liberarem interleucina-1 e interleucina-6, as quais estimulam os monócitos a migrarem para a área do osso. O fator de inibição da interleucina (FIL), secretado pelos osteoblastos, coalesce monócitos em osteoclastos multinucleados, os quais então, reabsorvem o osso, liberando íons cálcio da hidroxiapatita para o sangue. Essa liberação normaliza os níveis sanguíneos de cálcio. Um mecanismo de *feedback* dos níveis normais de cálcio desativa a secreção de PTH. Enquanto isso, os osteoclastos reabsorvem a matriz orgânica com a hidroxiapatita. a quebra do colágeno da matriz orgânica libera vários substratos osteogênicos, os quais estão ligados covalentemente ao colágeno, que por sua vez estimula a diferenciação dos osteoblastos, que finalmente se depositam no osso. (CARRANZA et al., 2007).

A matriz óssea que é depositada pelos osteoblastos é osteóide não mineralizada. Enquanto ocorre a deposição de uma nova camada de osteóide, o osteóide mais antigo, agora localizado afastado da superfície, mineraliza-se com o avançar das frentes de mineralização (CARRANZA et al., 2007).

A reabsorção óssea é um processo complexo morfológicamente relacionado à aparência de superfícies ósseas erudidas (lacunas de Howship) e com grandes células multinucleadas (osteoclastos). Os osteoclastos são originados do tecido hematopoiético e são formados pela fusão de células mononucleares de populações assincrônicas. Quando os osteoclastos estão ativos, apresentam uma borda elaboradamente ondulada, na qual se acredita que possivelmente enzimas hidrolíticas sejam secretadas. Essas enzimas digerem a porção orgânica do osso. A atividade dos osteoclastos e a morfologia da borda ondulada podem ser modificadas e reguladas por hormônios, tais como o PTH (indiretamente) e a

calcitonina, para os quais existem receptores na membrana dos osteoclastos (CARRANZA et al., 2007).

Um outro mecanismo de reabsorção óssea consiste na criação de um meio ácido na superfície, levando a dissolução do conteúdo mineral. Tal evento pode ser produzido por diferentes condições, entre elas uma bomba de prótons através da membrana celular dos osteoclastos, tumores ósseos e pressão local, traduzidos através da atividade secretora dos osteoclastos (CARRANZA et al., 2007).

2.8 Bisfosfonatos e Osteonecrose

A osteonecrose de mandíbula (ONM) é definida como osso exposto na maxila, mandíbula ou ambos, que persiste pelo menos 6 a 8 semanas na ausência de radiação anterior ou metástases na mandíbula. Tem sido relatado principalmente em pacientes com neoplasias recebendo altas doses intravenosas de BFs, mas a incidência e sua patogênese são desconhecidas, e uma relação causal com BFs ainda não foi estabelecida. ONM é rara em pacientes com osteoporose, tratados com BFs (PAPAPOULOS, 2008).

Embora existam muitos dados sobre os efeitos benéficos dos BFs no tratamento das doenças ósseas avançadas, diversos relatos documentam a capacidade destes medicamentos em causar lesões locais de osteonecrose. Muitos casos inicialmente relatados foram após a cirurgia óssea em pacientes que faziam uso de BFs mais potentes contendo nitrogênio: o pamidronato e o ácido zoledrônico. Todavia, as lesões de osteonecrose também foram relatadas com bisfosfonatos orais: o residronato e o alendronato (MISCH, 2009).

As complicações relatadas em relação ao uso dos bisfosfonatos foram muito similares àquelas descritas inicialmente no século XIX, quando em 1845 numerosos casos

de necrose dos maxilares foram documentados em operários na fábrica que produzia fósforos. Os sintomas incluíam dor e inflamação tecidual, levando à extensão progressiva com grandes áreas de envolvimento e seqüestro ósseos. Tais lesões resultavam em altas taxas de morbidade e mortalidade, até que mudanças na higiene ambiental erradicaram o problema (MISCH, 2009).

Inicialmente quando os primeiros casos de necrose foram vistos, foram tratados como osteorradionecrose. No entanto, o tratamento como a intervenção cirúrgica e oxigenioterapia hiperbárica falharam em obter uma resolução conclusiva para a condição (MISCH, 2009).

Os primeiros relatos sobre a associação do uso de bisfosfonatos e o desenvolvimento de osteonecrose foram publicados por Marx (2003) e Ruggiero (2004). Desde então, inúmeros trabalhos vêm sendo realizados com o intuito de avaliar esta relação no que diz respeito à sua incidência, etiopatogenia e as possíveis forma de tratamento (MISCH, 2009).

Em 2007, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) definiu a Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bisfosfonatos como a existência simultânea de três critérios : a) tratamento com bisfosfonato atual ou prévio; b) necrose óssea da região maxilofacial que persista por mais de 8 semanas e c) inexistência de história de radioterapia local. A AAOMS identificou fatores de risco estabelecidos e classificou-os em locais, demográficos/sistêmicos e relacionados com o fármaco para o desenvolvimento desta patologia (LOPES et al., 2009)

Fatores de risco relacionados ao fármaco:

- Potência do bisfosfonato (zelodronato > pamidronato > bisfosfonatos orais) Quanto maior a potência maior o risco.
- Duração da terapêutica. Quanto maior a duração maior o risco.

Fatores de risco locais:

- A cirurgia dento-alveolar (extrações, implçantes dentários, cirurgia periapical). A incidência de osteonecrose em paciente submetidos a algum tipo de cirurgia é de 5 a 21 vezes maior.
- Anatomia local: as lesões são mais frequentes na mandíbula e em regiões de mucosa mais delgada sobre proeminências ósseas.
- Doença oral concomitante. Pacientes tratados com bisfosfonatos apresentam um incidência sete vezes maior de desenvolver osteonecrose quando estão presentes patologias orais inflamatórias.

Fatores demográficos:

- Os caucasianos têm uma incidência maior que os pacientes da raça negra.

Fatores genéticos**Fatores de prevenção:**

- É recomendado que os tratamentos dentários sejam efetuados antes do início da medicação intravenosa com bisfosfonatos.

Co-fatores:

- Em pacientes que fazem terapia com corticosteróides, diabéticos, fumantes, alcoólatras a ocorrência de osteonecrose é maior.

A osteonecrose pode permanecer assintomática por semanas e, possivelmente por meses. As lesões geralmente desenvolvem-se em torno de áreas ósseas afiladas e de sítios cirúrgicos prévios, incluindo extrações, apicectomias retrógradas, cirurgia periodontal e cirurgia de implante. Os sintomas incluem dor, edema, infecção, perda dentária e drenagem. Radiograficamente as alterações osteolíticas são observadas e a biópsia tecidual mostra a presença de *actinomyces*, o que é possivelmente causado pela infecção secundária (MISCH, 2009).

Estudos demonstram relação significativa entre a administração dessas drogas e os quadros de osteonecrose, geralmente em pacientes submetidos a essa terapêutica medicamentosa com doses regulares semanais por longo período, não inferior a três anos. A maior incidência está associada a pacientes oncológicos que recebem concomitantemente, agente quimioterápicos, sendo conseqüentemente, imunodeprimidos (ASSEL, 2009).

O uso de bisfosfonatos orais não tem sido geralmente associado à osteonecrose em pacientes com osteoporose ou doença óssea metabólica. O risco de osteonecrose em pacientes com osteoporose tratados com bisfosfonato é menor, comparado com os pacientes oncológicos (ASSEL, 2009).

Procedimentos cirúrgicos orais, incluindo instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em paciente com câncer em tratamento com bisfosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. De fato, a maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura após instalação de implantes

dentais envolve pacientes que recebem altas doses intravenosas de bisfosfonatos para o tratamento de metástases ósseas e mieloma múltiplo (ASSEL, 2009).

O risco de condições inflamatórias, osteomielite e procedimentos cirúrgicos da mandíbula e dos ossos faciais é aumentado em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos. No entanto ainda há dúvida se a baixa remodelação óssea, devido ao tratamento com bisfosfonato, provoca osteonecrose, seguida por uma infecção ou se o tratamento provoca efeitos tóxicos diretos na mucosa permitindo que patógenos orais alcancem a superfície do osso e causem infecção, seguida de necrose. É possível também que os efeitos potencialmente prejudiciais dos bisfosfonatos em monócitos e macrófagos possam desempenhar um papel central no desenvolvimento da osteonecrose (ASSEL, 2009; PAZIANAS & ABRAHANSEN 2011).

Em pacientes que desenvolvem osteonecrose de mandíbula (ONM) durante a terapia com bisfosfonatos, cirurgias dentárias podem exacerbar a condição. Não existem dados disponíveis que sugerem que a interrupção do bisfosfonato reduz o risco de ONM em pacientes com necessidade de procedimentos dentários. O critério clínico do médico assistente deve orientar o plano de tratamento para cada paciente com base na avaliação individual do risco / benefício (ANVISA, 2012).

2.9 Os Bisfosfonatos e a Implantodontia

Segundo Albrektsson, durante a preparação do leito ósseo receptor para um implante osseo integrado, ocorre necrose óssea, que posteriormente deverá ser substituída por novo tecido ósseo, processo esse vital para a obtenção da osseointegração. Sob condições de osteoporose, o processo de remodelação óssea pode estar comprometido, em

maior ou menor intensidade, impedindo ou retardando a osseointegração (LUIZE et al., 2005).

Na Implantodontia, a obtenção de novo osso na superfície do implante dental depende diretamente de uma população ativa e equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Qualquer perturbação nessa relação celular pode alterar a quantidade e qualidade do osso formado, levando a deficit de massa óssea. Nestas condições, o processo de osseointegração estaria prejudicado em indivíduos osteoporóticos. Parece que as características biomecânicas do osso osteoporótico não oferecem a mesma estabilidade para implantes osseointegrados (LUIZE et al., 2005)

Bell e Bell (2007) num estudo retrospectivo para avaliar o risco de fracasso em enxertos ósseos e instalação de implantes, analisou 42 pacientes (101 implantes) que faziam uso de BFs orais antes de cirurgias com envolvimento ósseo com enxertia ou implantes dentários. Os pacientes foram examinados para se determinar a perda de implantes, alterações na hemorragia, profundidade de bolsa a sondagem, altura da crista e qualquer evidência de osteonecrose da mandíbula. Cinco implantes falharam, apresentando uma taxa de sucesso de 95%, o que é comparável a taxa de sucesso de 96,5% dos 734 implantes instalados em pacientes que não tomam bisfosfonatos pelo mesmo autor em 2006. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose, não houve sangramento à sondagem em torno de qualquer um dos implantes.

A instalação de implantes hoje em dia é considerada um procedimento de eleição no que se refere à reposição de dentes perdidos ou ausentes e o restabelecimento de sua função. Nos últimos anos, houve um aumento do número de implantes instalados, sendo que a maioria destes em pacientes com mais de 65 anos. Patologias como a osteoporose e

outras patologias osteodegenerativas, comuns nesta idade, podem interferir no processo de osseointegração dos implantes (SERRA, LLORCA & DONAT 2008).

Uma anamnese abrangente é essencial antes do início de qualquer tratamento. Os fatores de risco potenciais devem ser documentados; radioterapia prévia, quimioterapia; gênero feminino, coagulopatias, exostoses, distúrbios vasculares, abuso de álcool e tabagismo (MISCH, 2009).

A osteonecrose dos maxilares apresenta-se como um efeito adverso associado à terapêutica com os bisfosfonatos e o desenvolvimento desta patologia pode ser desencadeado por procedimentos cirúrgicos e trauma. O tempo de uso, a dose administrada e a potência são variáveis que podem aumentar o risco (ASSEL, 2009).

Pacientes que fazem o uso dos bisfosfonatos orais há mais de três anos e usam concomitantemente corticosteróides, necessitam interromper a administração dos bisfosfonatos pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico, retornando seu uso após a completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos, cerca de três meses após a cirurgia. Neste caso, a solicitação de um termo de consentimento informado e esclarecido se faz necessário (BORTOLINI, 2009).

A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato, caracterizada por necrose óssea e exposição em maxila ou mandíbula, é uma condição relativamente nova relacionada ao uso de BFs nitrogenados intravenosos, como o zoledronato e o pamidronato. A maioria dos casos ocorreu após manipulação óssea dento-alveolar. Embora raros, casos de osteonecrose também têm sido relatados em pacientes recebendo bisfosfonatos orais (alendronato, ibandronato e residronato) para a prevenção de fraturas osteoporóticas, sendo estimado que a prevalência de osteonecrose em pacientes que fazem uso oral é da ordem de 0,1%. Esta baixa prevalência contrasta com a incidência maior em paciente com uso crônico

intravenoso, que é da ordem de 1% a 5%. No entanto, dado o envelhecimento populacional e o crescente número de pacientes fazendo uso oral de BFs, a preocupação com a osteonecrose provavelmente vai se tornar cada vez mais relevante entre os pacientes com implantes dentários e os candidatos à instalação de implantes que fazem uso de BFs (MARTIN et al., 2010).

Koka, Babu e Norell (2010) numa revisão de casos clínicos com 55 pacientes que faziam uso de bisfosfonatos com 121 implantes instalados e um grupo de 82 pacientes que não faziam uso de bisfosfonatos e 166 implantes instalados, a taxa de sobrevida dos implantes foi considerada excelente em ambos os grupos com 120 dos 121 implantes do grupo BF e 163 de 166 implantes do grupo não bisfosfonatos. Isto equivale a 99,17% e 98,19% respectivamente. Nenhum dos usuários possuiu por um intervalo sem uso da droga. Houve uma distribuição relativamente igual de indivíduos com menos de 3 anos de uso, entre 3 e 5 anos de uso e maior que 5 anos de uso. Os dados do presente estudo demonstram que implantes dentários instalados em usuários de BFs, independente da duração da terapia, têm perfis de sobrevida semelhantes aos colocados em pacientes que não fazem uso de BFs. Nenhum caso de osteonecros foi observado como resultado dos procedimentos cirúrgico necessário para instalação dos implantes. O estudo demonstra que a instalação de implantes dentais em pacientes pós-menopausa com histórico de uso de BFs tem um perfil de sobrevida excelente, sendo semelhante em pacientes sem uso de BFs. A osteonecrose não foi observada como uma consequência do procedimento cirúrgico, o intervalo do uso da droga antes da cirurgia não é indicado e a terapia com implantes dentários em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos é uma prática segura e previsível.

Análise dos níveis de telepeptídeos-C Terminal - CTx

Tem sido proposto que os testes para monitorar os marcadores da renovação óssea podem ajudar no diagnóstico e risco do desenvolvimento ONM associado a bisfosfonatos. Os telepeptídeos-C terminal ou do colágeno tipo I (CTx) são fragmentos de colágeno que são liberados durante a remodelação e renovação óssea. Como os bisfosfonatos reduzem a formação dos CTx, acredita-se que a contagem dos níveis séricos de CTx poderia ser um indicador confiável no nível de risco (BORTONLINI, 2009; VALERO et al., 2010).

Os níveis séricos de CTx devem ser maiores que 150 pg/ml para iniciar qualquer procedimento cirúrgico. Se os níveis de CTx estiverem menores que 150 pg/ml, há a necessidade de descontinuar a terapia com bisfosfonato autorizado pelo médico pelo menos três meses antes do procedimento cirúrgico até que se estabeleçam os níveis séricos maiores que 150 pg/ml. Os valores laboratoriais normais de CTx são de 300-600 pg/ml e valores menores que 150 pg/ml conferem um alto risco para o desenvolvimento de ONM (BORTOLINI, 2009, VALERO et al., 2010).

Os bisfosfonatos mais comuns são os orais que contêm nitrogênio, como o residronato o ibandronato e o alendronato, que apresentam uma probabilidade muito baixa de causar osteonecrose. O paciente deve ser informado de tais riscos. O risco *versus* os benefícios do tratamento odontológico devem ser discutidos em detalhes com o paciente (MISCH, 2009).

Um termo de consentimento bem documentado é recomendado com possível consulta médica, se o paciente estiver fazendo uso desta medicação por mais de três anos. O potencial de falha na instalação de implantes, infecção e ocorrência de osteonecrose ainda é debatido. Atenção deve ser dada à higiene oral a longo prazo e controle de placa (BEDOGNI et al., 2010).

Muitos fatores podem influenciar o resultado de implantes dentários, dentre eles a qualidade e a quantidade de osso disponível na região a ser implantada são dois fatores essenciais que desempenham papéis vitais no sucesso da cirurgia do implante dental. A osteoporose pode prejudicar gravemente a qualidade óssea dos ossos longos, coluna vertebral, bem como ossos da mandíbula. Apesar de diversos estudos clínicos sugerirem que a osteoporose não seja uma contra-indicação absoluta para instalação de implantes dentais, investigações suportam os efeitos negativos da osteoporose na osseointegração de implantes dentais, mostrando que a neoformação óssea ao redor de implantes pode ser seriamente dificultada em condições de osteoporose (QI et al., 2012),

Alguns estudos verificam ainda que o efeito negativo da osteoporose em osseointegração de implantes dentários pode ser invertido por alguns fármacos ou fatores de crescimento como estrógeno, bisfosfonatos, sinvastatina, fator base de crescimento de fibroblastos, assim como o hormônio paratireóide (QI et al., 2012).

QI et al. (2012) avaliando o efeito do zoledronato na cicatrização do enxerto ósseo e fixação dos implantes, demonstra que o uso combinado, sistêmico e local, de zoledronato pode inverter o efeito negativo da osteoporose e promover a osseointegração e fixação de implantes em enxertos ósseos autólogos, sugerindo que a administração de zoledronato sistêmica, local ou combinada, pode ser uma estratégia eficaz na melhoria da osseointegração e fixação de implantes especialmente em locais com má qualidade óssea, por exemplo implantes em pacientes com osteopenia ou osteoporose.

Os BFs são medicamentos que apresentam grandes benefícios, permitindo uma significativa melhora na qualidade de vida de pacientes portadores de doenças osteodegenerativas como osteoporose, Doença de Paget, hipercalcemia, entre outros.

A interferência no processo de reabsorção óssea pelos bisfosfonatos, inibindo a capacidade reabsorviva dos osteoclastos, leva a alterações no mecanismo de remodelação e formação de osso novo, levando a alterações no processo de osseointegração dos implantes. Instalação de implantes em pacientes em terapia com BFs requer precaução e avaliação clínica prévia e pós-operatória.

Os pacientes que fazem terapia com bisfosfonatos de uso oral e realizam cirurgia para instalação de implantes, geralmente apresentam boa taxa de sucesso. O paciente candidato a receber implantes deve ser orientado quanto aos riscos do desenvolvimento da ONM e orientado quanto ao rígido controle de higiene dental e visitas regulares ao dentista.

O maior risco do desenvolvimento da ONM está em pacientes que fazem uso dos BFs por via intravenosa. Deve haver por parte do cirurgião-dentista uma abordagem conservadora efetuando os tratamentos invasivos, quando necessário, antes do início da terapêutica. Instalação de implantes em paciente sob esta terapêutica é contra-indicada, devido ao maior risco de ONM.

3. Proposição

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo avaliar e compreender os riscos do procedimento de instalação de implantes em pacientes que fazem uso terapêutico de BFs, avaliando a interferência, as indicações e contra-indicações, estudando os mecanismo de ação dos Bisfosfonatos no processo de inibição da reabsorção óssea, bem como as causas da osteonecrose dos maxilares e os fenômenos que ocorrem após a instalação dos implantes.

4. Artigo Científico

Artigo preparado segundo as normas do Jornal Ilapeo

Influência dos Bisfosfonatos na Implantodontia

Alessandro Biscaro*
Érika de Souza Romanini**

*Cirurgião-dentista graduado pela Universidade de Santo Amaro UNISA) e aluno do curso de especialização em Implantodontia no ILAPEO (Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológica) - Curitiba

**Professora do Curso de Especialização em Implantodontia - ILAPEO - Curitiba - Paraná

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Soares Hungria, 99
Bairro: Centro
CEP 18530-000
Tietê - SP
e-mail: consultemo@ig.com.br

Resumo

Os bisfosfonatos foram introduzidos na classe médica como medicamentos inibidores de doenças osteodegenerativas como a doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose e para terapia em pacientes que apresentam metástases de neoplasias sólidas e mieloma múltiplo. Tais medicamentos são capazes de modificar o remodelamento ósseo, levantando questões sobre a influência em procedimentos cirúrgicos na área da Implantodontia. Há uma relação entre o uso de bisfosfonatos e o surgimento da osteonecrose dos maxilares (ONM), patologia esta relativamente recente, que interfere gravemente na qualidade de vida pela exposição de osso necrótico e dor na mandíbula e maxila, produzindo morbidade significativa ao doente afetado. A instalação de implantes dentais em pacientes que fazem terapia com bisfosfonatos ainda é um assunto controverso. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura sobre o uso de bisfosfonatos na Odontologia, principalmente por ser uma possível alternativa para a redução da perda e aumento da densidade óssea corporal, bem como pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, o que requer medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de práticas invasivas.

Palavras Chaves: Bisfosfonatos; Osteonecrose; Implantes Dentários.

Introdução

Os Bisfosfonatos são medicamentos de comprovada eficácia para o tratamento e prevenção de doenças osteodegenerativas como a osteoporose, a Doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e também utilizados em metástases ósseas de tumores de tecidos moles (mama, pulmão ou próstata)¹. Os BFs inibem a reabsorção óssea por serem seletivamente absorvidos às superfícies minerais ósseas, onde após sua fagocitose, interferem na ação de reabsorção dos osteoclastos². O uso prolongado pode apresentar efeitos adversos indesejáveis como a osteonecrose de mandíbula ou maxila². O desenvolvimento desta patologia, apesar de sua etiologia ainda não totalmente conhecida, pode levar a graves complicações pondo em risco a saúde dos pacientes². A remodelação e a osseointegração também podem ser afetadas pelo uso dos bisfosfonatos⁴. Deste modo a instalação de implantes em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos pode apresentar limitações, sendo importante compreender os riscos inerentes a instalação de implantes em pacientes sob terapêutica com tais medicamentos e definir quais as indicações e contra-indicações da terapêutica com implantes. Para isso é necessário compreender os mecanismos de ação dos BFs na inibição da reabsorção óssea, e sua influência na instalação dos implantes^{2,4}.

Esta revisão tem como objetivo avaliar e compreender os riscos do procedimento de instalação de implantes em pacientes que fazem uso terapêutico de BFs, avaliando a interferência, as indicações e contra-indicações, estudando os mecanismo de ação dos BFs no processo de inibição da reabsorção óssea, bem como as causas da osteonecrose dos maxilares e os fenômenos que ocorrem após a colocação dos implantes.

Revisão de Literatura

Os bisfosfonatos são considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento e prevenção de doenças osteodegenerativas como a osteoporose pós-menopausa, doença de Paget, tratamento da hipercalcemia induzida por tumores, redução de complicações esqueléticas, dor óssea, tumores de mama, próstata e pulmão, carcinoma de células renais e alívio dos sintomas da osteogênese imperfeita^{6,7}. Essas drogas são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos e são efetivas na redução das concentrações de cálcio no soro de pacientes com hipercalcemia maligna^{5,13}.

Outras indicações relevantes relatadas ao uso dos bisfosfonatos é sua eficácia no tratamento de patologias como a Leishmaniose Visceral, doença de Chagas, Malária e Toxoplasmose, doenças que acometem milhares de pessoas em todo mundo^{5,13}.

Osteonecrose de mandíbula (ONM) foi descrita em pacientes tratados com bisfosfonatos. A maioria dos casos ocorreu em pacientes com câncer submetidos a procedimentos dentários, mas alguns casos ocorreram em pacientes com osteoporose pós-menopausa ou outros diagnósticos. Fatores de risco conhecidos para osteonecrose de mandíbula incluem diagnóstico de câncer, terapias concomitantes (por exemplo, quimioterapia ou radioterapia, corticosteróides) e doenças concomitantes (por exemplo, anemia, coagulopatia, infecção e doença dentária preexistente). A maioria dos casos notificados ocorreu em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos, mas alguns casos ocorreram em pacientes tratados por via oral⁹.

Procedimentos cirúrgicos orais, incluindo instalação de implantes dentais, são conhecidos por serem fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em paciente com câncer em tratamento com bisfosfonatos nitrogenados em doses intravenosas. De fato, a maioria dos casos de osteonecrose relatados na literatura após instalação de implantes dentais envolve pacientes que recebem altas doses intravenosas de bisfosfonatos para o tratamento de metástases ósseas e mieloma múltiplo¹⁰.

Relatos na literatura médica indicam que os bisfosfonatos podem estar associados à inflamação ocular, como uveíte e esclerite. Em alguns casos, tais eventos não desapareceram até que o bisfosfonato tenha sido descontinuado⁹.

Outro efeito adverso é a toxicidade. Vários fatores importantes podem ser relacionados, como dose elevada, tempo de infusão ou intervalo de administração mais

curtos que o recomendado. Devido ao efeito cumulativo, a dose total de bisfosfonatos pode ter um papel importante em casos de tratamentos longos. Nos bisfosfonatos orais não existe uma associação tão significativa com a nefrotoxicidade como os intravenosos. É necessário uma avaliação da função renal, principalmente em idosos para um uso seguro e sem conseqüências. Outros efeitos relatados são a conjuntivite não específica, hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário, dor musculoesquelética, osteonecrose dos maxilares, fibrilação auricular, fraturas atípicas da diáfise femural, reações cutâneas, urticárias, prurido e líquen plano¹

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador fisiológico da calcificação e reabsorção óssea. Presentes na corrente sangüínea, os bisfosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxiapatita onde permanecem depositados até a fagocitose pelos osteoclastos⁶.

A afinidade dos bisfosfonatos à hidroxiapatita mineral óssea é a base para sua utilização como inibidores de calcificação ectópica e da reabsorção óssea. Os efeitos físico-químicos dos bisfosfonatos incluem forte ligação aos cristais de fosfato de cálcio, inibindo seu crescimento de agregação e dissolução, principalmente nos locais de remodelação óssea. Diminuem a taxa de reabsorção óssea aumentando a densidade mineral ou melhorando a propriedades estruturais do osso, reduzindo assim o risco de fraturas. Ficam incorporados na matriz óssea durante um longo período de tempo, cerca de dez anos. Quando da remodelação óssea, são liberados ao meio ácido, estão presentes na lacunas ósseas onde se encontram os osteoclastos. Após sua fagocitose pelos osteoclastos, inibem a reabsorção óssea através da interferência na via da síntese de colesterol dentro da célula, promovendo a apoptose interrompendo o ciclo dos osteoclastos¹¹.

As propriedades físico químicas dos bisfosfonatos são similares, diferindo em suas potências anti-reabsortivas. Devido esta característica suas doses clínicas também diferem acentuadamente¹².

O átomo de oxigênio que liga os dois átomos de fósforo no pirofosfato (P - O - P) - (Figura 1a), nos bisfosfonatos é substituído por um átomo de carbono central não hidrolisável (P - C - P), o que os torna resistentes a degradação enzimática, aumentando sua meia-vida biológica e diminuindo a reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos¹².

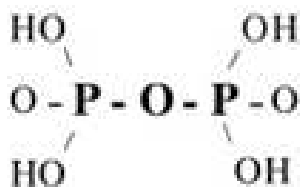


Figura 1a. Estrutura química do pirofosfato

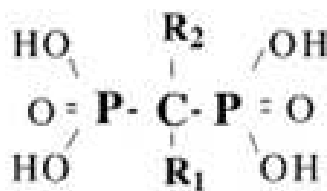


Figura 1b. Estrutura química do bisfosfonato

Apesar de serem derivados quimicamente estáveis do pirofosfato inorgânico e quimicamente semelhantes, existem diferenças que lhe conferem propriedades específicas. A estrutura básica permite alterações nas cadeias laterais sobre o átomo de carbono. O grupo R1 fornece a afinidade pelos cristais de cálcio, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência e atividade biológica das células alvo, os osteoclastos¹³ (Figura 1b).

Vários aspectos farmacológicos relevantes para a ação dos bisfosfonatos no tecido ósseo ainda estão incompletamente compreendidos. Isto se deve principalmente às suas complexas propriedades farmacológicas que os distinguem de outras terapias, incluindo captação seletiva no esqueleto preferencialmente nos locais com remodelação óssea, responsável pela sua eficácia e segurança.

Pela via oral são absorvidos durante todo o trato gastrointestinal, com melhor absorção nos segmentos do trato com grandes áreas de superfície. A principal desvantagem dos bisfosfonatos clinicamente utilizados é a sua fraca absorção oral, geralmente inferior a 1% da dose administrada. Há pequenas diferenças na absorção entre os bisfosfonatos, e os mais amplamente utilizados são os nitrogenados (o Alendronato, o Residronato e Ibandronato), que apresentam uma absorção de cerca de 0,7% da dose administrada. Os bisfosfonatos não nitrogenados, como clorodronato e etidronato parecem ter uma absorção maior, 2,25% da dose administrada¹.

São divididos em dois grupos. Os bisfosfonatos que não contêm azoto no Grupo R₂ (não nitrogenados) denominados de primeira geração, incluem os análogos dos trifosfato de adenosina (ATP) que são Etidronato, Clorodronato e Tiludronato, possuem potência anti-reabsortiva similar à do clorodronato. Os considerados de segunda e terceira geração ou nitrogenados (Pamidronato, Ibandronato, Alendronato, Residronato Zoledronato) contêm azoto em sua cadeia R₂¹⁴.

Os bisfosfonato de primeira geração atuam incorporando-se às moléculas recém formadas de ATP pela classe II aminoacil-transferase da RNA sintetase presentes na superfície óssea, sendo depois captadas pelos osteoclastos. Estes análogos de ATP não hidrolisáveis são considerados citotóxicos para a célula devido a inibição de vários processos celulares dependentes de ATP e sua acumulação no interior da célula leva à apoptose do osteoclasto⁷. Os bisfosfonato de segunda e terceira geração induzem mudanças no citoesqueleto dos osteoclastos, como a perda da borda serrilhada, rompimento dos anéis de actina, levando à sua inativação e potencialmente apoptose. Esta ação é principalmente o resultado da inibição da farnesil pirofosfato sintase (FPP-sintase), uma enzima da via biossintética do mevalonato, que bloqueia uma via colateral responsável pelo controle da prenilação e ativação das proteínas de sinalização intracelular¹⁴.

Segundo Albrektsson, durante a preparação do leito ósseo receptor para um implante osseointegrado, ocorre necrose óssea, que posteriormente deverá ser substituída por novo tecido ósseo, processo esse vital para a obtenção da osseointegração. Sob condições de osteoporose, o processo de remodelação óssea pode estar comprometido, em maior ou menor intensidade, impedindo ou retardando a osseointegração⁴.

A obtenção de novo osso na superfície do implante dental depende diretamente de uma população ativa e equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Qualquer perturbação nessa relação celular pode alterar a quantidade e qualidade do osso formado, levando a deficit de massa óssea. Nestas condições, o processo de osteointegração estaria prejudicado em indivíduos osteoporóticos⁴.

Os processos de formação e reabsorção óssea são conjugados e o equilíbrio entre esses processos determina a massa esquelética em qualquer momento do tempo⁷. A remodelação é a principal via de alterações na forma óssea, resistência a esforços, reparo de feridas e homeostasia de cálcio e fosfato do organismo. A relação entre formação e reabsorção ósseas constitui um dos princípios fundamentais pelos quais o osso é necessariamente remodelado. A remodelação óssea envolve a coordenação da atividade de duas linhagens distintas de células: os osteoblastos e os osteoclastos, que formam e reabsorvem o tecido conjuntivo mineralizado do osso¹⁵.

Bell e Bell (2007) num estudo retrospectivo para avaliar o risco de fracasso em enxertos ósseos e instalação de implantes, analisou 42 pacientes (101 implantes) que

faziam uso de BFs orais antes de cirurgias com envolvimento ósseo com enxertia ou implantes dentários. Os pacientes foram examinados para se determinar a perda de implantes, alterações na hemorragia, profundidade de bolsa a sondagem, altura da crista e qualquer evidência de osteonecrose da mandíbula. Cinco implantes falharam, apresentando uma taxa de sucesso de 95%, o que é comparável a taxa de sucesso de 96,5% dos 734 implantes instalados em pacientes que não tomam bisfosfonatos pelo mesmo autor em 2006. Nenhum paciente apresentou sinais de osteonecrose e não houve sangramento à sondagem em torno de qualquer um dos implantes¹⁶.

Qi et al. (2012), avaliando o efeito do zoledronato na cicatrização do enxerto ósseo e fixação dos implantes, demonstra que o uso combinado, sistêmico e local, de zoledronato pode inverter o efeito negativo da osteoporose e promover a osseointegração e fixação de implantes em enxertos ósseos autólogos, sugerindo que a administração de zoledronato sistêmica, local ou combinada, pode ser uma estratégia eficaz na melhoria da osseointegração e fixação de implantes especialmente em locais com má qualidade óssea, por exemplo implantes em pacientes com osteopenia ou osteoporose⁷.

Discussão

Com o aumento do número de pacientes fazendo uso de bisfosfonato e que necessitam de reabilitação oral com implantes, se requer uma maior compreensão de como os bisfosfonatos influenciam e interferem na remodelação óssea e afetam a osseointegração. Patologias osteodegenerativas podem influenciar de forma prejudicial o processo de osseointegração apresentando um grande risco para o sucesso dos implantes dentais.

Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea de forma seletiva o seu uso prolongado pode apresentar efeitos adversos indesejáveis, como a osteonecrose, levando a graves complicações colocando em risco a saúde dos pacientes^{10,15}.

Ainda que sejam promissores os resultados, ainda não há protocolos estabelecidos e novas pesquisas ainda devem ser realizadas para se definir prescrição, dosagem e uma efetiva utilização destas drogas como coadjuvantes à implantodontia.

Conclusão

A interferência no processo de reabsorção óssea pelo uso dos bisfosfonatos, inibindo a capacidade reabsortiva dos osteoclastos, leva a alterações no mecanismo de remodelação e formação de osso novo, levando a alterações no processo de osseointegração dos implantes, o que requer precaução e avaliação clínica prévia e pós-operatória.

O maior risco do desenvolvimento da ONM está em pacientes que fazem uso dos BFs por via intravenosa. Deve haver por parte do cirurgião-dentista uma abordagem conservadora efetuando os tratamentos invasivos, quando necessário, antes do início da terapêutica. Instalação de implantes em paciente sob terapia intravenosa é contra-indicada, devido ao maior risco de ONM.

O paciente candidato a receber implantes deve ser orientado quanto aos riscos do desenvolvimento da ONM e orientado quanto ao rígido controle de higiene dental e visitas regulares ao dentista.

Referências

- 1 - Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011;(49): 42-9.
- 2 - Mariott A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Dent Educ*. 2008; 72(8): 919-29.
- 3 - Assel LA. Oral bisphosphonates as a cause of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5Suppl):35-43.
- 4 - Luize DS, Marakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante S. A influência da osteoporose na implantodontia. *Arq Odont*. 2005; (41):105-92.
- 5 - Russell, R. Graham G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011; (49):2–19.
- 6 - Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery system of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000;(42):175-95.
- 7 - Qi M, Hu J, Li J, Li J, Dong W, Feng X, et al. Effect of Zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits. *Bone*. 2011; (50):119-27.
- 8 - Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev Bras Canc*. 2004; (1):45-54.
- 9 - ANVISA. Drogas para tratamento de doenças ósseas.[Internet]. Brasília: ANVISA. 2012. [Acesso em 2012Jun 05]; Disponível em:<http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5b34624-1-0%5d.PDF>
- 10 - Assel LA. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonates-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5Suppl):35-43.
- 11 - Papapoulos SE. Bisphosphonates: how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008;22(5):831-47.
- 12 - Fernandes C, Leite RS, Lanças FM . Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quím Nova*. 2005; (28):274-80.
- 13 - Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83(9):1032-45.
- 14 - Robbins S L, Cotran RS. Bases Patológicas das Doenças. 7^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2005.
- 15 - Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. Periodontia clínica. Rio de Janeiro. Elsevier Editora; 2007.
- 16 - Bell BM , Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;(66):1022-4.

5 - Referências

- 1 - ANVISA. Drogas para tratamento de doenças ósseas.[Internet]. Brasília: ANVISA. 2012. [Acesso em 2012Jun 05]; Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM%5b34624-1-0%5d.PDF>
- 2 - Assel LA. Oral Bisphosphonates as a cause of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: clinical findings, assessment of risks, and preventive strategies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5Suppl):35-43.
- 3 - Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.*2010;(68):1662-6.
- 4 - Bell BM, Bell RE. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;(66):1022-4.
- 5 - Bortolini MP. Bisfosfonatos na Odontologia. [Tese]. Curitiba: Universidade Tuiuti do Paraná, 2009.
- 6 - Buser D. 20 Anos de Regeneração Óssea Guiada na Implantodontia. 2ªed. Rio de Janeiro: Quintessence Editora;2010.
- 7 - Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. *Periodontia Clínica.* Rio de Janeiro: Elsevier Editora;2007.
- 8 - Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of Bisphosphonates. *Bone.*2011;(49):42-9.
- 9 - Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):1032-45.
- 10 - Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery system of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 2000;(42):175-95.
- 11 - Fernandes C, Leite RS, Lanças FM . Bisfosfonatos: Síntese, Análises Químicas e Aplicações Farmacológicas. *Quím Nova.* 2005;(28):274-80.
- 12 - Grant, BT , Amenedo C, Freeman K, Kraut RA : Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: A Review of 115 Cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; (63):223-30.
- 13 - Knoch VF, Jaquier C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, et al. Effects os bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials.* 2006;(26):6941-9.
- 14 - Koka S, Babu NMS, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthet Dent.* 2010;(54):108-11.
- 15 - Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Uma patologia secundária grave. *Arq. Med.* 2009;(23):181-5.

- 16 - Luize DS, Marakawa AC, Bosco AF, Nagata MJH, Bonfante S. A influência da osteoporose na implantodontia. *Arq Odontol.* 2005;(41):105-92.
- 17 - Mariott A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Educ.* 2008;72(8): 919-9.
- 18 - Martin DC, O`Ryan FS, Indresano TA, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, et al. Characteristics of the implant failures in patients with a history of oral bisphosphonates Therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;(68):508-14.
- 19 - Misch CE. *Implantes Dentários Contemporâneos.* 3ªed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora; 2009.
- 20 - Papapoulos SE. Bisphosphonates: how they work. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008; 22(5):831-47.
- 21 - Pazianas M , Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone.* 2011;(49):103-10.
- 22 - Qi M, Hu J, Li J, Li J, Dong W, Feng X, et al. Effect of zoledronate acid treatment on osseointegration and fixation of implants in autologous iliac bone grafts in ovariectomized rabbits. *Bone.* 2011; (50):119-27.
- 23 - Robbins SL, Cotran RS. *Bases patológicas das doenças.* 7ªed. Rio de Janeiro. Elsevier Editora;2005.
- 24 - Russell R, Graham G. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone.* 2011;(49): 2–19.
- 25 - Valero AM, Garcia JCF, Catalá JC, Rueda, CL. Implant Treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.*2010Jan1;15(1):52-7
- 26 - Vasconcellos DV, Duarte MEL , Maia RC .Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev Bras Canc.* 2004; (1):45-54.

6. Anexo

Normas da Revista - Jornal ILAPEO

<http://www.ilapeo.com.br/normas-de-publica%C3%A7%C3%A3o/>