

Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológico

Bruno da Silva Santos

Bisfosfonatos e sua influência na prática da odontologia.

Revisão de literatura.

CURITIBA

2010

Bruno da Silva Santos

Bisfosfonatos e sua influência na prática da odontologia.

Revisão de literatura.

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. Dra. Ana Paula Farnezi Bassi

CURITIBA

2010

Bruno da Silva Santos

Bisfosfonatos e sua influência na prática da odontologia.

Revisão de literatura.

Presidente da banca (Orientador): Profa. Dra. Ana Paula Farnezi Bassi

BANCA EXAMINADORA

Profa. Dra. Ana Claudia Moreira Melo

Prof. Dr. Edson Menezes

Aprovada em 27/04/2010

Dedicatória

Dedico este trabalho ao Dr. Alexandre Sáfy, que assistiu e compartilhou, me amou e me apoiou com encorajamento e paciência infinitos. Pela sua dedicação e apoio eternos, sou profundamente grato.

Agradecimentos

Agradeço à professora Dra. Ana Paula Farnesi Bassi pela orientação deste trabalho e dedicação na clínica durante o curso.

ao ILAPEO, seus professores e colaboradores, em especial à Dr^a. Rogéria Acedo Vieira, não somente pela transmissão do seu conhecimento, mas também o carinho e paciência, bom humor e amizade durante o curso.

ao Dr. Alexandre Sáfady, meu grande mestre, quero expressar meus sinceros agradecimentos pelo incentivo, apoio e orientação na vida pessoal e em minha vida profissional, onde foi um grande exemplo como ser humano e profissional da Odontologia.

ao Dr. Jorge Paulete Vanrell, que sempre me encorajou a prosseguir na carreira, incentivando a realizar cursos na área de implantes, e também me proporcionou a honra e oportunidade de participar de uma de suas obras.

à Dra. Erica Romanini, a sua atenção e apoio durante todo curso.

aos meus pais Manoel Caetano e Maria Sueli, o carinho, a educação e o apoio em toda a minha vida.

à minha querida avó Ana, que sempre foi um exemplo à família e modelo de luta e de vida.

aos meus irmãos queridos Anadege, Hector, Alexandre e Glauber, meu colega de profissão, o apoio e incentivo durante o curso.

à Sra. Maria Henriqueta Sáfady, o carinho, a educação e o incentivo.

à minha namorada Tatiana Moreti, a compreensão, o carinho, o amor e o apoio durante o tempo das minhas ausências.

aos meus queridos amigos de curso, em especial meus parceiros de clínica Dr. Fabrício Leite e Dra. Iris Monia Steckelberg, grandes parceiros e amigos com os quais aprendi muito sobre Odontologia... e vida. Muito obrigado pelos conhecimentos a mim proferidos, e pelos grandes momentos e risadas: foi um prazer dividir esse tempo com vocês.

à Dra. Sylmara Quagliato, parceira e amiga de viagem; obrigado pela companhia e os momentos de alegria.

à minha secretária Sra. Clélia Mara Marques, o apoio no consultório durante minha ausência.

Aos amigos curitibanos Dr. Othon Brasil Falcão Palhares pela amizade, pelo incentivo e também a sua família muito obrigado pelos momentos em sua casa . A Dra. Sandra M. Woranovicz Barreira e ao Sr. João Batista Barreira, o carinho e acolhida em Curitiba.

aos pacientes do ILAPEO, a oportunidade de aprender com todos vocês.

Sumário

Listas

Resumo

1. Introdução	13
2. Revisão de Literatura.....	15
3. Proposição.....	56
4. Artigo Científico	57
5. Referências.....	70
6. Anexo	77

Lista de Figuras

Figura 1 - Osteoclastos e osteoblastos em um osso normal	17
Figura 2 - Balanço entre as atividades osteoblástica e osteoclástica na formação do osso e reabsorção óssea.....	18
Figura 3 - Estrutura molecular básica dos bisfosfonatos.....	22
Figura 4 - Mecanismo de ação molecular dos bisfosfonatos nitrogenados	25
Figura 5 - Mecanismo da patogênese da osteonecrose	38

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Estrutura molecular dos vários tipos de bisfosfonatos, nomes comerciais, potências relativas e suas vias de administração.....	20
Tabela 2 - Casos relatados na literatura de osteonecrose associada a bisfosfonatos	43
Tabela 3 - Classificação segundo riscos de osteonecrose e medidas terapêuticas recomendadas de acordo com esse risco	47

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

AAOMS - Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial

BION - Osteonecrose associada a bisfosfonatos

BIONJ - Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos

BP - Bisfosfonato

Resumo

A Odontologia enfrenta o desafio de reabilitar o edentulismo parcial e total que acomete um grande número de pacientes. Dentre as possibilidades de tratamento destacam-se os implantes dentários. Apesar do sucesso muitas vezes encontrado nesses procedimentos, um dos problemas que podem acometer os pacientes é a osteonecrose dos maxilares. Este fenômeno é definido como uma necrose óssea na cavidade oral, provocada, por exemplo, por má cicatrização do tecido ósseo, principalmente após uma intervenção traumática que deixe o osso maxilar exposto, como por exemplo uma extração dentária. A osteonecrose mandibular tem sido identificada como um potente efeito colateral dos bisfosfonatos. Esta classe de medicamentos vem sendo utilizada com sucesso nos últimos anos em uma variedade de doenças ósseas, como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna e outras. O mecanismo pelo qual os bisfosfonatos causam osteonecrose não é totalmente elucidado. Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição da função dos osteoclastos mediada pelos bisfosfonatos leva a um decréscimo da reabsorção óssea e inibe a remodelação normal do osso, resultando em áreas de acúmulo de microfraturas e uma redução em algumas propriedades mecânicas do osso. Assim, torna-se importante estudar a associação dos bisfosfonatos com a osteonecrose mandibular, reconhecer o grupo de pacientes de risco, sinais e sintomas, além de estabelecer protocolo preventivo e terapêutico. O presente trabalho mostra que a literatura relata maior susceptibilidade à necrose de mandíbula quando o medicamento é administrado via endovenosa. Ainda não existe um protocolo definido quanto ao tratamento desses pacientes. Contudo sugere-se que, de forma preventiva, o cirurgião dentista solicite exame de CTX para melhor avaliação do paciente, sendo essencial a multidisciplinaridade para prevenção e tratamento desses casos.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Implantes, Osteonecrose.

Abstract

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

Key words: Bisphosphonates, Implants, Necrosis jaw

1. Introdução

A osteonecrose da mandíbula vem sendo identificada como um potencial efeito colateral da classe dos bisfosfonatos nitrogenados. Estes medicamentos são também conhecidos como aminobisfosfonatos (27).

Os bisfosfonatos, particularmente os nitrogenados, possuem elevada afinidade pelo cálcio circulante e se liga ao cálcio da superfície óssea (43). Portanto, eles são potentes inibidores da reabsorção e remodelação óssea (50).

Esses medicamentos, que são análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos, quelam o cálcio circulante, e os bisfosfonatos nitrogenados inibem a atividade enzimática nos osteoclastos, inibindo assim a dissolução óssea e a degradação do colágeno; em concentrações maiores podem induzir a apoptose dos osteoclastos. Tais drogas permanecem nos ossos por muitos anos (43).

Os bisfosfonatos produzem efeitos colaterais, como sintomas gripais, fadiga, reações gastrointestinais, anemia, edema, alterações da mucosa esofágica e alterações da função renal. Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral quando se utilizam protocolos terapêuticos para o tratamento de doenças oncológicas, denominada osteonecrose associada aos bisfosfonatos (62).

O risco da osteonecrose nos indivíduos que fazem uso dos bisfosfonatos ainda não está claramente definido. Contudo, estudos epidemiológicos e a experiência clínica têm indicado que há um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionado aos bisfosfonatos em pacientes que recebem essa medicação via endovenosa e um menor risco naqueles que os recebem via oral. A mandíbula está preferencialmente envolvida, provavelmente devido às características anatomofuncionais destes ossos (25).

O mecanismo etiológico que conduz à osteonecrose associada aos bisfosfonatos ainda não está completamente esclarecido, podendo estar relacionado com duas vias principais: a inibição da remodelação óssea e a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo.

Assim, é necessário estudar a associação dos bisfosfonatos como fatores predisponentes ou mesmo etiológicos da osteonecrose da mandíbula, como também caracterizar sinais e sintomas clínicos da osteonecrose, o grupo de pacientes de risco de desenvolvimento desta patologia e conhecer os protocolos instituídos para prevenção e tratamento da mesma.

2. Revisão de Literatura

2.1 O osso e sua formação

O osso, como qualquer outro tecido, é continuamente suprido com fluxo adequado de nutriente pelo sangue (35).

O osso é formado por matriz óssea e por células, sendo estas os osteócitos que se situam dentro da matriz óssea, os osteoblastos que produzem a parte orgânica da matriz, e os osteoclastos que participam da remodelação óssea (85).

A matriz óssea é uma substância do tecido ósseo onde são encontradas lacunas, que contêm osteócitos. Ela é constituída por uma parte inorgânica e outra orgânica. A parte inorgânica é constituída principalmente por íons cálcio e fosfato (85). A maior proporção dos sais ósseos possui a composição química representada pela fórmula $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3 \cdot \text{Ca}(\text{OH})_2$. Esta é a fórmula química da hidroxiapatita, composto muito duro, semelhante ao mármore. Também ocorrem pequenas quantidades de íons potássio, magnésio, citrato, sódio e bicarbonato (35).

A parte orgânica da matriz óssea é constituída por grande quantidade de fibras colágenas (95%) e um pequena quantidade de glicoproteínas e proteoglicanas. A dureza do osso deve-se à associação das fibras colágenas com hidroxiapatita. Em resumo, a matriz protéica impede que o osso quebre quando é submetido à tensão, enquanto que os sais ósseos impedem que o osso se fragmente, isto é, seja esmagado, quando sob pressão (35).

Quanto às funções das diferentes células que compõem o tecido ósseo, pode ser afirmado, resumidamente, que o osteócito é o osteoblasto maduro que parou de secretar matéria orgânica. Eles estão localizados em cavidades ou lacunas dentro da matriz óssea.

Destas lacunas formam-se canalículos que se dirigem para outras lacunas, tornando assim a difusão de nutrientes possível graças à comunicação entre os osteócitos (85).

Finalmente, os osteoblastos são células gigantes, intensamente ramificadas. Elas secretam para dentro da matriz óssea íons hidrogênio, e enzimas collagenases e hidrolases, digerindo a matriz óssea e dissolvendo os cristais de sais de cálcio. A atividade desta célula é comandada pelos hormônios calcitonina e paratormônio. Os osteoblastos são as células responsáveis por sintetizar a parte orgânica da matriz óssea. Possuem a capacidade de concentrar fosfato de cálcio, participando ativamente da mineralização da matriz óssea. Quando em fase de síntese, demonstram características estruturais típicas das células produtoras de proteínas. A matriz óssea, recém-formada, junto aos osteoblastos ativos e que não está suficientemente mineralizada recebe o nome de osteóide (85).

2.2 Papel dos osteoclastos na fisiologia óssea

O osso é um tecido em constante remodelação. A manutenção do tecido ósseo sadio é proveniente de um balanço entre a reabsorção óssea e a mineralização da matriz óssea. A primeira é a atividade osteoclástica, a segunda trata-se da atividade osteoblástica. Resumidamente, o osso antigo ou não funcional é reabsorvido pelos osteoclastos e o novo osso é formado pelos osteoblastos. Essas células podem ser visualizadas na Figura 1. O balanço entre essas atividades determina se existe uma rede de formação ou reabsorção do tecido ósseo (17).



Figura 1- Osteoclastos e osteoblastos em um osso normal (azul de toluidina, X100). Fonte: <http://images.google.com.br>. Copyright David W. Dempster, PhD, 2000.

A deposição de osso é regulada, parcialmente, pela quantidade de força que está sendo aplicada ao osso. Isto é, quanto maior o peso a que está submetido e quanto maior for a curvatura do osso, mais ativos ficam os osteoblastos, por razões ainda desconhecidas. Contudo, um osso que é continuamente submetido a cargas excessivas fica forte e resistente, enquanto os ossos que quase não são usados ficam atrofiados. Outra causa

importante da produção de osso é a fratura. Os osteoblastos lesados no local da fratura ficam extremamente ativos, proliferando em todas as direções, secretando grandes quantidades de matriz protéica que provocam a deposição de novo osso. A Figura 2 mostra, além dos osteoblastos, algumas células gigantes, os osteoclastos. Estas células estão presentes em quase todas as cavidades do osso e possuem a capacidade de promoverem a reabsorção deste. Isto é realizado, como citado anteriormente, pela secreção de enzimas e, provavelmente, de substâncias ácidas que digerem a matriz protéica e dissolvem os sais do osso, de modo a serem absorvidos pelos líquidos circundantes. Assim, como resultado da atividade osteoclástica, tanto o cálcio quanto o fósforo são liberados para o líquido extracelular, enquanto o osso sofre apoptose (35).

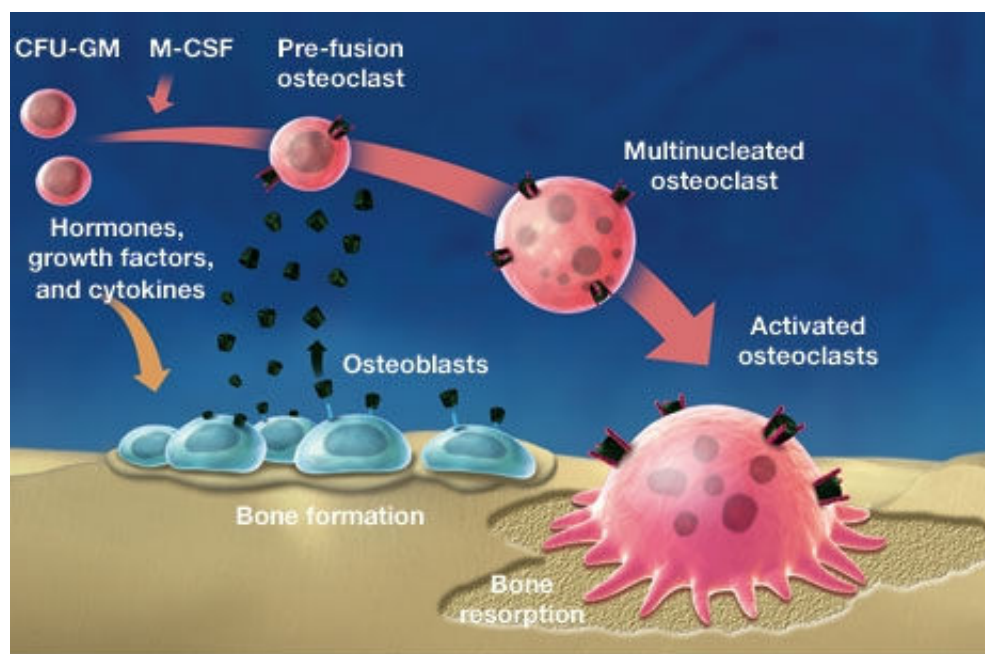


Figura 2- Balanço entre as atividades osteoblástica e osteoclástica na formação do osso e reabsorção óssea. Fonte: www.rankligandincancer.com (acessado em 07/10/2009)

A reabsorção osteoclástica do osso ocorre todo o tempo, no interior de numerosas cavidades pequenas, disseminadas por todo o osso, mas isso é compensado pela atividade

osteoblástica, também contínua, de novo osso. A resistência do osso depende das atividades relativas desses dois processos. Desta forma, a atividade osteoclástica é, em geral, maior que a atividade osteoblástica quando os ossos não estão em uso, o que faz com que eles fiquem enfraquecidos (35).

Acredita-se que a renovação contínua de osso mantenha alto o valor da resistência tênsil do osso. Ou seja, novas e fortes fibras colágenas substituem as velhas e fracas. É especialmente evidente que os ossos ficam muito frágeis nas pessoas de idade avançada, em que esse processo de reabsorção e de redeposição de osso ocorre com lentidão gradativamente maior com a idade (35).

2.3 Osseointegração

A osseointegração é a união estável e funcional entre o osso e uma superfície de titânio. Este fenômeno ocorre após a inserção de peça em titânio dentro do osso e a migração das células ósseas para a superfície deste metal. Foi introduzido na década de 1960 por Per-Ingvar Branemark, um pesquisador sueco, que na época estava interessado em procedimentos cirúrgicos que resolvessem deficiências físico-funcionais de seres humanos. O processo envolve a ancoragem de um implante pela formação de tecido ósseo ao redor do implante sem crescimento de tecido fibroso na interface osso-implante (86).

O processo de osseointegração é descrito por Davies (19, 20, 21) em três fases: hemostasia, formação de tecido de granulação e formação óssea. A primeira fase, a hemostasia, tem por objetivo a formação de coágulo. Um aspecto importante nesta fase é a aderência da rede de fibrina na superfície do implante. Davies (19, 20, 21) ainda considera que superfícies rugosas oferecem maior retenção da rede de fibrina, dificultando o afastamento dessas estruturas na fase de retração do coágulo.

A fase de formação do tecido de granulação é caracterizada pela fagocitose de restos teciduais necróticos, neoformação vascular intensa e deposição de matriz pelos fibroblastos formando um arcabouço para emergência do sistema vascular (19, 20, 21).

A fase de formação óssea envolve os processos de osteocondução (migração de células com potencial osteogênico para a área do reparo peri-implantar), contração da ferida (responsável também pelo afastamento da ferida da superfície do implante), crescimento aposicional (diferenciação das células em osteoblastos, produção e secreção de matriz óssea) e formação óssea “de novo”. Por fim, a matriz passa a ser mineralizada (19, 20, 21).

2.4 Bisfosfonatos

Em Farmacologia, bisfosfonatos, também chamados de difosfonatos, são uma classe de fármacos que previne a perda de massa óssea e são usados para tratar a osteoporose e enfermidades similares (84).

Em linhas gerais, bisfosfonatos inibem a digestão do osso pelos osteoclastos. Os osteoclastos, por sua vez, também possuem um *turnover* constante e normalmente destroem-se a si mesmo por um processo “suicida” chamado apoptose. Os bisfosfonatos estimulam os osteoclastos a sofrerem tal evento (83).

O fato dos bisfosfonatos serem potentes inibidores de osteoclastos levou esta classe de medicamentos a ser considerada a terapia de primeira escolha nas doenças que afetam o metabolismo ósseo como a osteoporose e a doença de Paget, bem como em tumores malignos como mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e outras com metástase óssea, como o câncer de próstata e mama (51). De fato, aproximadamente 30 milhões de bisfosfonatos são prescritos anualmente apenas nos EUA e mais que 190 milhões no mundo todo (2). É estimado que pamidronato e zoledronato, utilizados principalmente em tratamentos oncológicos, têm sido usados em 2,5 milhões de pacientes mundialmente. (77).

2.4.1 Histórico

Os bisfosfonatos foram desenvolvidos no século XIX e foram utilizados inicialmente na indústria, principalmente na prevenção da corrosão, e largamente usados na indústria têxtil, de fertilizantes e de óleo. O estudo e desenvolvimento dos bisfosfonatos como uma classe de medicamentos usados no tratamento de doenças ósseas iniciou apenas na década de 1960. O primeiro relato das características biológicas dos bisfosfonatos foi publicado em 1968. Nesta época os cientistas descobriram que os bisfosfonatos têm marcada habilidade de inibir a reabsorção óssea. Porém, foi na década de 1990 que o seu mecanismo de ação foi demonstrado (30).

2.4.2 Química dos bisfosfonatos

Todos os fármacos da classe dos bisfosfonatos possuem o esqueleto P-C-P (fósforo-carbono-fósforo), conforme mostra a Figura 3:

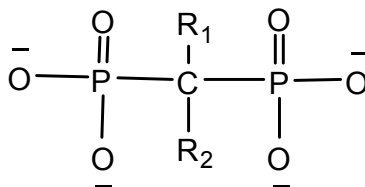


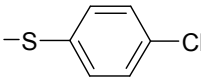
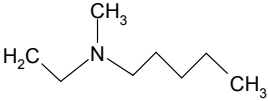
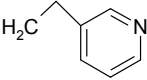
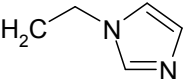
Figura 3- Estrutura molecular básica dos bisfosfonatos (62)

Os dois grupos PO_3^{-2} (fosfonato) ligados covalentemente ao carbono determinam o nome “bisfosfonato” e a função destes fármacos. A cadeia lateral longa (R_2) determina as propriedades químicas, o modo de ação e a potência do medicamento. A cadeia lateral

curta (R_1), frequentemente chamada de “gancho”, influencia principalmente as propriedades químicas e também as cinéticas (84).

A Tabela 1 mostra os principais bisfosfonatos com suas estruturas químicas, potência relativa e a rota de administração utilizada.

Tabela 1- Estrutura molecular dos vários tipos de bisfosfonatos, nomes comerciais, potências relativas e suas vias de administração.

Nome Genérico	Nome Comercial	cadeia lateral R_1	cadeia lateral R_2	Potência Relativa ao Etidronato	Administração
Etidronato	Didronal	-OH	-CH ₃	X 1	Oral
Clodronato	Bonefos, Ostac, Loron, Clodron	-Cl	-Cl	X 10	Oral , IV
Tiludronato	Skelid	- H		X 10	Oral
Palmedronato	Aredia	- OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	X100	IV
Alendronato	Fosamax, Osteoral	- OH	-(CH ₂) ₃ -NH ₂	X1000	Oral
Ibandronato	Bonviva, Boniva, Bondronat	- OH		X 5000	Oral, IV
Risedronato	Actonel	- OH		X 5000	Oral
Zoledronato	Zometa, Aclasta, Zomera, Reclst	- OH		X 10000	IV

Fonte: Madrid e Sanz, 2009 (ADAPTADO)

2.4.3 Mecanismo de ação

Os bisfosfonatos são análogos não metabolizados do pirofosfato, e apresentam longo período de retenção nos ossos (até 10 anos). Existem dois tipos principais de bisfosfonatos: os que possuem nitrogênio em sua fórmula (chamados de nitrogenados), e os que não possuem (não-nitrogenados); dentro das duas classes existem os subgrupos de administração oral e intravenosa. Os menos potentes, que não contêm nitrogênio (etidronato, clodronato, tiludronato), são metabolizados nas células em compostos análogos do ATP (adenosina trifosfato), que acabam por competir com este composto, responsável pela produção de energia celular. Assim, o osteoclasto inicia a apoptose e morre, levando conseqüentemente a um decréscimo da reabsorção óssea (31). Por outro lado, os bisfosfonatos mais potentes, os nitrogenados (alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato, zoledronato), bloqueiam a via do mevalonato, bloqueando a enzima FPP (farnesil difosfato sintetase), que é necessária para a síntese do farnesil difosfato e geranil difosfato, o que vai resultar em uma carência intracelular, entre outros, de geranilgeranildifosfato e de farnesil difosfato, ambos necessários para a modificação lipídica de pequenas proteínas sinalizadoras na atividade da GTPase (11), como pode ser observado na Figura 4. Como resultado desta disfunção, há alteração da membrana celular lipídica do osteoclasto, levando a uma alteração do seu mecanismo celular, provocando a apoptose osteoclástica (45).

Muitas investigações têm focado o efeito dos bisfosfonatos nitrogenados em células tumorais. As experiências *in vitro* confirmaram que estes fármacos podem inibir a adesão de células neoplásicas ao osso, reduzir a facilidade para invadirem membranas e baixar a migração celular (87). Embora em menor escala, evidências *in vivo* demonstrando a ação dos bisfosfonatos também começam a surgir, porém necessitando ainda de mais investigações (79).

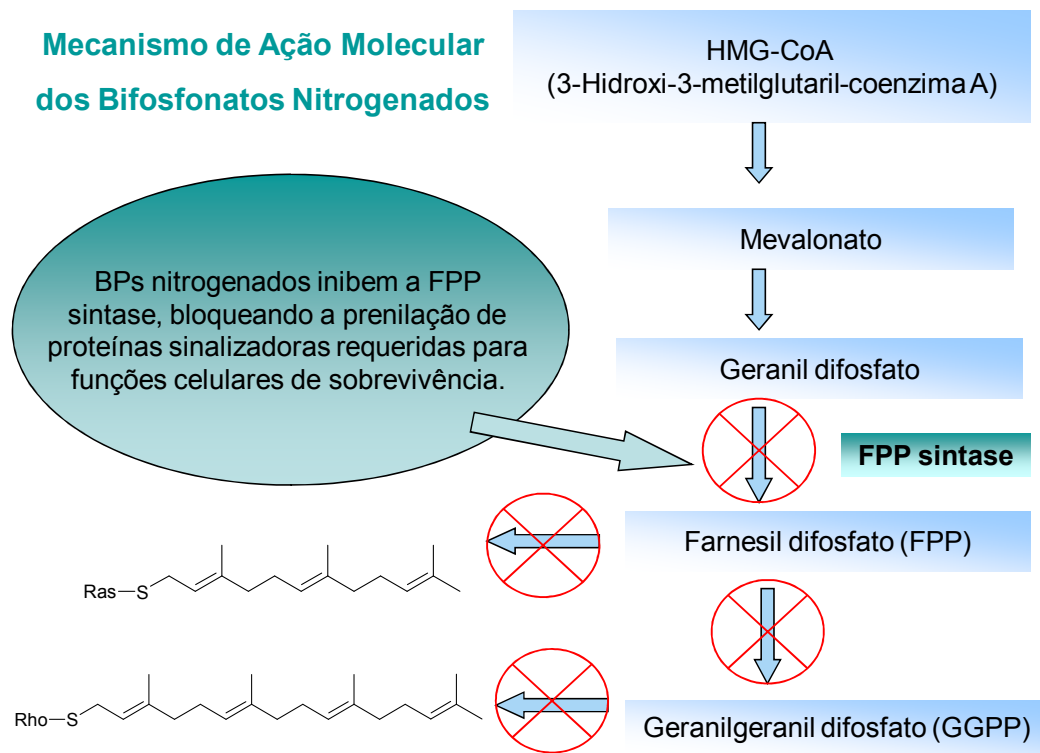


Figura 4- Mecanismo de ação molecular dos bisfosfonatos nitrogenados.

Conforme citado anteriormente, os bisfosfonatos reduzem a sobrevivência e a função dos osteoclastos, os quais fazem parte do ciclo da remodelagem óssea. Os osteócitos (que se desenvolvem a partir dos osteoblastos) possuem um ciclo de vida de 150 dias, após o que os osteoclastos reabsorvem a matriz mineral do osso e liberam a proteína umorrogênica óssea (BMP, do inglês *bone morphogenic protein*) e fatores de crescimento insulínico (*insuline-like growth factors*), que por sua vez induzem as células-tronco a se diferenciarem em osteoblastos e formarem nova matriz óssea. Sem a reabsorção óssea e a concomitante liberação de BMP e fatores de crescimento, o osso antigo não será removido e, portanto, novos osteóides não serão formados. Assim, o osso antigo sobrevive mais

tempo do que o programado. Este ciclo é importante tanto na manutenção dos estoques de ossos quanto na sua disponibilidade. Se a função dos osteócitos é prejudicada, a rede capilar dos ossos não será mantida e isto resultará na sua necrose avascular (55).

2.4.4 Farmacocinética

Dos bisfosfonatos administrados via oral ou intravenosa, aproximadamente 50% da dose é excretada de forma inalterada pelos rins. O restante possui alta afinidade pelo tecido ósseo, e é rapidamente adsorvido na superfície óssea (84).

Estudos farmacocinéticos (26) mostraram que após administração intravenosa de bisfosfonatos aproximadamente 30-80% da dose é excretada na urina, e a maioria do restante é ligada ao osso, onde a droga permanece por um longo período de tempo, possivelmente por toda a vida. Os valores de incorporação pelo esqueleto humano é aproximadamente 20% no caso do clodronato, 50% para etidronato e mais que esse valor para pamidronato e alendronato. O tempo de meia-vida circulante dos bisfosfonatos é curto; em ratos é na ordem de minutos, e nos humanos um pouco maior (de 30 min a 2h). Portanto, a taxa de entrada no osso é bastante rápida. Os bisfosfonatos se ligam preferencialmente a ossos que possuem elevada taxa de *turnover* e a sua distribuição não é homogênea. As juntas (especialmente trabecular) da tíbia e do fêmur têm concentrações significativamente maiores do que as porções médias (osso cortical). Esta distribuição pode ser atribuída a diferenças nas taxas superfície/volume. Em humanos, a taxa de superfície/volume é aproximadamente quatro vezes maior no osso trabecular em comparação com o cortical, mas outros fatores como suprimento sanguíneo e diferenças no *turnover* ósseo também podem contribuir com essas diferenças. A incorporação pelo esqueleto varia com as espécies, sexo e idade. Como exemplo, a incorporação do

alendronato foi substancialmente maior, aproximadamente 2-3 vezes maior em ratos jovens (2 meses de idade) em comparação a ratos adultos (12 e 20 meses de idade) depois da administração intravenosa de 1mg/Kg. No entanto, o efeito da idade se mostrou menor quando a dose foi aumentada para 10mg/Kg. Geralmente a concentração de alendronato nos ossos de ratos machos foi maior do que em ratas fêmeas, mas diferenças significativas quanto ao sexo foram observadas com baixas doses e em animais jovens. Após uma dose intravenosa alta, os bisfosfonatos podem ser depositados em tecidos não calcificados, como fígado, pâncreas e rins. Após administração intravenosa (30mg/Kg) de alendronato em ratos, 23% da dose permaneceu nesses tecidos não calcificados durante 48h. Estudos similares foram obtidos com outros bisfosfonatos. Ao menos uma parte dessa distribuição parece ser devido à formação de complexos com metal ou formação de agregados após a injeção muito alta ou rápida do medicamento. Esses complexos são então fagocitados por macrófagos que contribui para a retenção em tecidos não calcificados.

2.4.5 Indicações terapêuticas

Os bisfosfonatos são usados clinicamente no tratamento da osteoporose, doença de Paget dos ossos, metástase óssea (com ou sem hipercalemia), mieloma múltiplo e outras condições que levam à fragilidade óssea.

Na osteoporose e doença de Paget, o alendronato e o risodronato são os fármacos mais populares. Se eles não apresentaram eficácia ou se o paciente desenvolver problemas no trato digestivo, o pamidronato intravenoso pode ser utilizado. Alternativamente, outra

classe de fármacos pode ser administrado, como por exemplo o raloxifene em mulheres no período pós-menopausa.

Bisfosfonatos intravenosos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos randômicos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam zoledronato tiveram uma redução de 36% de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que não receberam a terapia (33).

Outros bisfosfonatos, como o medronato (R_1 e $R_2 = H$) e o oxidronato ($R_1 = H$, $R_2 = OH$), são misturados com tecnécio (Tc) radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos (84).

Mais recentemente, os bisfosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (84).

A) Bisfosfonatos orais e doença de Paget

A doença de Paget é uma doença óssea causada pela alteração do *turnover* ósseo. Nesta doença a reabsorção e deposição ósseas estão dramaticamente aceleradas. Assim, esta patologia é um distúrbio benigno e sistêmico, aumentando a velocidade do metabolismo ósseo. Esta remodelação óssea, francamente aumentada, causa a destruição progressiva de ossos do organismo e posterior reconstrução de um osso desorganizado, com pouca resistência compressiva, muito vascularizado e normalmente com elevados níveis sorológicos de fosfatase alcalina (34).

Não estão referenciadas as etiologias da doença de Paget, embora fatores hereditários e ambientais sejam implicados como facilitadores da doença (34).

Na maioria dos casos esta doença é assintomática, sendo diagnosticada por meio de radiografia óssea feita por outro motivo qualquer, como por exemplo um raio-X do tórax rotineiro (34).

Em algumas pessoas pode causar diferentes sintomatologias, como dor óssea, perda auditiva (por alterações dos ossos do ouvido) e fraturas ósseas e ainda complicações dessas mesmas fraturas (34).

Quando grandes ossos (tíbia e fêmur) são atingidos, pode surgir dor óssea por sustentação do peso do corpo. A dor da doença de Paget é contínua, não melhorando com repouso e, por vezes, piora durante a noite (68).

O tratamento apenas está indicado em pacientes com dor óssea ou naqueles com comprometimento de regiões como a coluna vertebral. O tratamento mais comum é feito com uso de bisfosfonatos, com diminuição das dores ósseas e normalizando os níveis de fosfatase alcalina (68).

B) Bisfosfonatos orais e osteoporose

A osteoporose é uma doença óssea que diminui substancialmente a quantidade de massa óssea, tornando os ossos ociosos, finos e de extrema sensibilidade, estando o esqueleto mais sujeito a fraturas. Esta fragilidade óssea faz parte do processo normal de envelhecimento e é mais comum em mulheres do que em homens, numa proporção de 4:1 (42).

A doença progride lentamente e raramente apresenta sintomas, podendo passar despercebida, se não forem feitos exames (42).

O aparecimento da osteoporose está ligado aos níveis hormonais do organismo, principalmente de um hormônio feminino, o estrogênio. Este hormônio ajuda a manter o

equilíbrio entre a perda e o ganho da massa óssea. Este hormônio também está presente nos homens, mas em menor quantidade (42).

As mulheres são as mais atingidas pela doença, uma vez que, na menopausa os níveis de estrogênio caem bruscamente; conseqüentemente, os ossos passam a incorporar menos cálcio, tornando-se mais frágeis (42).

A densidade mineral de cálcio é reduzida de 65 % para 35% quando a osteoporose se instala. O canal medular central do osso torna-se mais largo. Com a progressão da osteoporose, os ossos podem ficar frágeis e quebradiços. O colágeno e os depósitos minerais degradam-se rapidamente e a formação do osso torna-se mais lenta. Com menos colágeno, surgem espaços vazios que enfraquecem o osso (42).

A fisiopatologia primária da osteoporose não é diretamente o metabolismo dos íons cálcio, mas sim a renovação e remodelação óssea. Isto vem enfatizar o envolvimento e a importância dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose. Esta terapêutica é cada vez mais utilizada, estimando-se que, só em 2005, em todo o mundo, mais de 14 milhões de mulheres foram tratadas com bisfosfonatos orais (42).

C) Bisfosfonatos intravenosos e hipercalcemia maligna

Dos vários tipos de câncer que podem provocar hipercalcemia maligna, os mais freqüentes são o carcinoma de pulmão, carcinoma de mama, mieloma múltiplo, carcinoma de próstata e raramente o carcinoma espinocelular da faringe. É comum estes doentes apresentarem níveis elevados de íon cálcio (14-18 mg/dL), ocasionando vários sintomas, tais como confusão mental, letargia, dores ósseas profundas, dores abdominais e paradas cardíacas (28).

As doenças oncológicas que produzem hipercalcemia podem fazê-lo de duas formas. Uma, por meio da liberação, por parte do tumor primário, de um peptídeo do

hormônio paratireóideo. Esta ação vai levar a um aumento da absorção de cálcio no intestino, diminuição da excreção do cálcio renal e, conseqüentemente, um aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos (28).

A segunda forma ocorre diretamente associada às metástases ósseas ou tumores secundários, através da secreção da proteína RANKL. Esta é uma proteína transmembranar produzida pelos osteoblastos que, ao ligar-se ao receptor Rank existente nos precursores dos osteoclastos, transmite um sinal que induz a sua diferenciação, potencilizando, assim, a reabsorção óssea (28).

Comum a estes dois tipos de hipercalcemia estão os osteoclastos. Esses fármacos anti-osteoclásticos podem reverter todo esse processo (28).

D) Bisfosfonatos intravenosos e metástases ósseas

Apesar dos graves efeitos que provocam, muitas das doenças oncológicas não provocam, por si só, uma reabsorção óssea direta (22).

Alguns estudos demonstram que existem tumores secundários que recrutam células precursoras de osteoclastos na medula, estimulando-as a reabsorver o osso, onde mais tarde irão se instalar células tumorais (22).

A estratégia clínica que é usada hoje é clara. Resumidamente, o pamidronato e o zoledronato diminuem a população de osteoclastos existente, havendo menor número de células disponíveis para responder aos mecanismos de ativação do tumor. A partir do momento que não há reabsorção, o tumor fica bloqueado e o seu desenvolvimento limitado. Apesar de não serem fármacos anti-cancerígenos diretos, eles aumentam a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes com metástases ósseas (22).

Atualmente, no câncer como mieloma múltiplo, mama e próstata, os bifosfoantos são utilizados quase como rotina nos protocolos terapêuticos do tratamento oncológico (22).

E) Bisfosfonatos intravenosos e mieloma múltiplo

O mieloma múltiplo é uma neoplasia hematológica maligna, grave e incurável, caracterizada por infiltração da medula óssea por plasmócitos e presença de proteína monoclonal (componente A, G ou M) no sangue ou urina (48).

Esta doença atinge tipicamente pessoas com média de 65 anos e caracteriza-se por dores ósseas, predominantes na região lombar. Estes pacientes sofrem fraturas patológicas, anemia, insuficiência renal, hipercalcemia, infecções recorrentes, dor óssea e osteopenia difusa (48).

O aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos é acompanhada pela diminuição da função dos osteoblastos. Para contrariar estes processos os bisfosfonatos mais utilizados são o pamidronato e o zoledronato (48).

A osteonecrose da maxila ocorre de 6,8% a 12,8% em pacientes com mieloma múltiplo (48).

F) Bisfosfonatos intravenosos e câncer de próstata

O carcinoma de próstata metastiza em cerca de 15 a 20% dos casos e cerca de 90% destes tumores avançados desenvolvem metástases ósseas. As metástases ósseas destes tumores são usualmente osteoblásticas com elevada deposição de tecido ósseo. Mas há evidências de, concomitantemente, existirem metástases osteolíticas. Por este motivo, os bisfosfonatos têm lugar no tratamento da metastização óssea destes tumores (64).

O zoledronato revelou-se útil no tratamento desta patologia (64).

G) Bisfosfonatos intravenosos e câncer de mama

O câncer de mama é um processo oncológico em que as células sadias da glândula mamária se alteram, transformando-se em células tumorais, as quais se multiplicam descontroladamente, até constituírem o tumor (13).

É a forma mais comum de carcinoma em mulheres ocidentais, afetando uma em cada nove mulheres que atingem os noventa anos (13).

A indicação mais importante do tratamento com bisfosfonatos no câncer da mama é a correção da hipercalcemia maligna decorrente da metástase óssea, como já foi referido. As pacientes se beneficiam da terapêutica com bisfosfonatos, pois em 50% dos casos há controle da dor (13).

A utilização do ácido zoledrônico por via endovenosa, por períodos curtos, é a forma adequada, uma vez que existem efeitos colaterais de osteonecrose da maxila em cerca de 2,5 a 12% das pacientes com câncer de mama, submetidas a este tipo de tratamento (13).

2.4.6 Efeitos adversos

Em linhas gerais podem ser apontados os seguintes efeitos colaterais dos bisfosfonatos (84):

- Bisfosfonatos orais podem causar incômodos no estômago e inflamação e erosões do esôfago, que é o principal problema nas preparações orais que contêm nitrogênio. Isso pode ser prevenido se o paciente permanecer sentado durante 30 a 60 minutos após receber a medicação.

- Bisfosfonatos intravenosos podem causar febre e sintomas como os de gripe após a primeira infusão; sugere-se que isto ocorre devido ao seu potencial de ativar células T do sistema imunológico. Notavelmente, esses sintomas não ocorrem nas infusões subsequentes.

- Existe risco levemente aumentado de distúrbio eletrolítico, mas não suficiente que comprove um monitoramento regular.

- Em caso de comprometimento renal crônico os bisfosfonatos são excretados muito mais lentamente, e um ajuste do medicamento é requerido.

- Bisfosfonatos têm sido associados com osteonecrose mandibular; a mandíbula é afetada duas vezes mais frequentemente do que o maxilar, e a maioria dos casos ocorre depois da administração de altas doses via intravenosa usada para alguns pacientes com câncer. Aproximadamente 60% dos casos são precedidos por um procedimento cirúrgico dental (que envolve o osso). Assim, tem sido indicado o uso de antibióticos antes de qualquer cirurgia desse tipo (87).

- Alguns casos de dores severas nos ossos, articulações e músculos esqueléticos têm sido reportados (88).

- Estudos recentes com bisfosfonatos (especialmente zoledronato e alendronato) têm sido descritos como fator de risco de fibrilação atrial em mulheres (12, 18, 37). A

resposta inflamatória aos bisfosfonatos ou flutuações nos níveis sanguíneos de cálcio têm sido sugeridos como possíveis mecanismos para tal evento (37). Um estudo estimou que 3% dos casos de fibrilação atrial podem ocorrer devido ao uso do alendronato (37). Porém, até o momento, os benefícios dos bisfosfonatos geralmente superam esse possível risco, apesar do cuidado necessário que deve ser tomado em algumas populações como: pacientes com problemas cardíacos, doença coronariana ou diabetes (37). O FDA ainda não confirmou a relação entre bisfosfonatos e fibrilação arterial (24, 78).

- Existe preocupação sobre o uso a longo prazo dos bisfosfonatos, resultando em severa ou supressão do *turnover* ósseo, especialmente na região do fêmur. Propõe-se que microfraturas no osso não cicatrizam e eventualmente se propagam, resultando em fraturas atípicas. Tais fraturas tendem a cicatrizar fracamente e às vezes requerem um procedimento secundário, como enxerto. Essa complicação não é comum, e o benefício do uso dos bisfosfonatos ainda permanece (49).

Necrose

2.11.1 Histórico da osteonecrose (76)

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

Marx (53), em um alerta médico publicado em 2003, identificou 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula e/ou maxila que não responderam aos tratamentos cirúrgicos ou médicos. Todos os pacientes descritos estavam recebendo pamidronato (Aredia; Novartis Pharmaceuticals) ou zoledronato (Zometa; Novartis Pharmaceuticals) para o controle de tumor maligno nos ossos. Inicialmente esta conexão foi fortemente negada pela Novartis, sendo que alguns de seus pesquisadores (77) atribuíram a osteonecrose à quimioterapia e à dexametasona que os pacientes haviam recebido para o tratamento do câncer.

No entanto, outros pesquisadores (16, 61, 70) chamaram a atenção da comunidade médica frente a esses fatos. Carter 2005 (16) apresentou cinco casos de exposição óssea dolorida na mandíbula e/ou maxila. Todos os pacientes haviam recebido pamidronato ou alendronato, e a duração da terapia havia sido de seis meses a seis anos.

Wang e colaboradores (82) descreveram três casos de osteonecrose de mandíbula associados com quimioterapia contra câncer metastático de mama. Eles não encontraram outros fatores etiológicos, portanto atribuíram esta necrose secundária à quimioterapia. Os três pacientes também foram tratados com pamidronato. Contudo, em uma carta subsequente ao editor, um dos autores admitiu, em virtude de casos similares reportados depois da sua publicação, que a causa mais provável da necrose era o bisfosfonato (66).

Ruggiero e colaboradores (70) apresentaram 63 casos de osteonecrose da mandíbula associada ao uso dos bisfosfonatos. Cinquenta e seis pacientes com doença maligna haviam recebido bisfosfonato intravenoso por pelo menos um ano, e sete pacientes faziam uso crônico de bisfosfonatos orais para o tratamento de osteoporose. Hellstein e Marek (38) compararam a osteonecrose causada pelo bisfosfonatos (“bis-phossy jaw”) com a histórica doença “phossy jaw”. Os resultados de seus estudos mostraram que as

descrições de ambas os relatos eram similares, e concluíram que prevenção e identificação precoce de pacientes que apresentam risco seriam de relevada importância.

2.11.2 Osteonecrose

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (2), a osteonecrose define-se como osso necrótico, exposto na região maxilofacial, sem resolução em oito a doze semanas, em doentes tratados com bisfosfonatos, que não fizeram radioterapia da cabeça e pescoço.

A osteonecrose é uma condição em que o tecido ósseo necrosa e tem capacidade limitada de regeneração. É uma complicação rara, de alguns pacientes que recebem quimioterapia ou outros tipos de tratamento anti-cancerígeno de tumores dos maxilares e outras patologias ósseas, e, mais recentemente, relacionada com a terapia com bisfosfonatos (65).

Segundo Bamias e seus colaboradores (9), a osteonecrose é referida como a necrose do osso, como resultado de um ineficaz suprimento sanguíneo das áreas afetadas, o que pode aparecer após o início do tratamento com bisfosfonatos (4 meses), como pode se revelar seis anos após o início do mesmo.

Segundo Sambrook e seus colaboradores (73), a osteonecrose dos maxilares é uma “área de osso exposto que persiste por mais de 6 semanas”.

Esta necrose óssea está descrita quase exclusivamente na maxila e na mandíbula, exceto um ou dois casos em outros ossos do esqueleto. Diferentes autores sugerem que esta predileção se deve ao fato que na cavidade oral os tecidos são submetidos a traumas contínuos e expostos aos microrganismos orais através do sulco gengival. Outro fator favorecedor desta localização seria que as artérias mandibulares são artérias terminais, favorecendo assim a osteonecrose (54).

2.11.3 Patogênese da osteonecrose induzida pelos bisfosfonatos

O mecanismo pelo qual os bisfosfonatos causam osteonecrose não é totalmente elucidado (67). Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição da função dos osteoclastos mediada pelos bisfosfonatos leva a um decréscimo da reabsorção óssea e inibe a remodelação normal do osso, resultando em áreas de acúmulo de microfraturas e uma redução em algumas propriedades mecânicas do osso (56). No ambiente rico em bactérias da cavidade oral isto pode levar ao desenvolvimento de inflamação e de áreas não cicatrizadas do osso na boca (Figura 5).

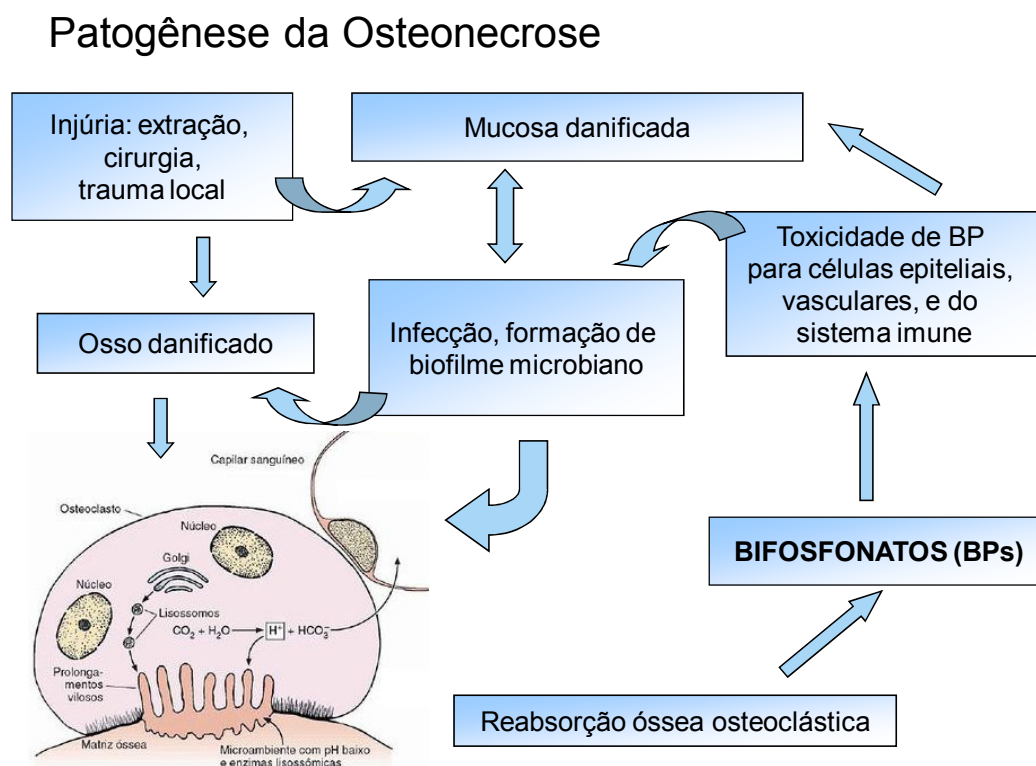


Figura 5- Mecanismo da patogênese da osteonecrose. BPs, bisfosfonatos.

Marx et al., (54) sugeriram que a osteonecrose da mandíbula é resultado da osteopetrose local. Contudo, existem outras condições sistêmicas associadas ao *turnover* ósseo cronicamente reduzido, como o hipotireoidismo, no qual a osteonecrose da mandíbula não ocorre (67). Hansen et al (36), em uma observação paradoxal, comparou os osteoclastos em pacientes com osteonecrose e pacientes-controle, e demonstraram que nos pacientes doentes essas células estavam em proporção quatro vezes maior do que nos pacientes-controle. A cintilografia óssea também sugeriu que o *turnover* não foi suprimido nos locais da osteonecrose (67).

Sedghizadeb et al., (75) mostrou evidência de microfilmes nos ossos de pacientes afetados pela osteonecrose de mandíbula utilizando microscopia eletrônica. Os achados de biofilmes de pacientes afetados podem explicar porque a BION é crônica na natureza e não responde a modalidades de tratamento convencional. Biofilmes ocorrem comumente em uma variedade de infecções crônicas, incluindo infecções dentárias, osteomielite, osteoradionecrose e infecções relacionadas com cateteres e próteses. Por outro lado, Reid (67) sugeriu que a BION pode resultar de uma toxicidade direta às células ósseas e aos tecidos moles a partir dos bisfosfonatos e a infecção contribui na patogênese desta complicação. Este fato é corroborado por relatos de melhoras nas lesões osteonecróticas depois da antibioticoterapia (55). Pode ser concluído que a BION é uma alteração do processo normal de cicatrização de feridas no qual o fechamento epitelial retardado de uma abertura de mucosa na cavidade oral leva a uma infecção crônica e consequente necrose do osso (69). Não existem provas que mostrem uma relação direta causa-efeito entre bisfosfonatos e osteonecrose da mandíbula.

2.11.4 Histórico clínico e diagnóstico

Recentemente os pesquisadores têm relatado muitos casos de osteonecrose associada com bisfosfonatos, descrevendo casos de pacientes com distintos tipos de carcinoma (mama, próstata) medicados com bisfosfonatos endovenosos para controlar e tratar as metástases ósseas desses tumores. A grande maioria dos doentes está medicada com pamidronato e zoledronato (58).

Também existem alguns casos de osteonecrose em doentes que tomaram doses orais de alendronato para tratar a osteoporose ou a osteopenia (58).

A informação que o dentista deve obter do paciente e do médico oncologista inclui uma revisão completa de toda a história médica, o diagnóstico para o qual o paciente irá receber ou recebe terapia com bisfosfonato, o histórico de tratamento do câncer, a toxicidade esperada resultante do regime de tratamento em vigor, uma análise de sangue completa, o tipo de bisfosfonato que será utilizado e o protocolo de administração, incluindo a duração prevista da terapia. Esta informação médica vai permitir ao dentista estabelecer um plano de tratamento odontológico baseado nas necessidades dentárias do paciente (16).

Segundo Migliorati (62), na primeira consulta deve ser efetuado um exame exaustivo, extra e intraoral. Uma série radiográfica completa e uma radiografia panorâmica das arcadas dentárias auxiliarão no diagnóstico de cárie e de doença periodontal, na avaliação de terceiros molares e na identificação de metástases ósseas ou qualquer outro tipo de patologia oral.

A história clínica mais frequentemente associada a esta situação clínica é a ausência ou o atraso na cicatrização dos tecidos duros e moles, após uma intervenção como uma extração dentária. O trauma provocado por dispositivos protéticos é igualmente implicado como iniciador deste processo patológico (59).

Os sinais clínicos da doença na cavidade oral são inúmeros. Geralmente apresenta osso necrótico exposto na maxila e/ou mandíbula, rodeado por mucosa inflamada, podendo existir infecção secundária. Outro achado freqüente é o odor fétido, característico de necrose, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, o que pode até dificultar a vida destes pacientes em sociedade (65).

Segundo Bagan (8), a lesão é produzida espontaneamente ou, na maior parte das vezes, depois de uma cirurgia ou procedimento dentário, como já referido.

Normalmente os pacientes não apresentam sintomas, mas podem desenvolver dor intensa, uma vez que o osso necrosado pode infectar após ter sido exposto ao ambiente oral. A osteonecrose é, muitas vezes, progressiva e pode criar extensas áreas de exposição óssea e deiscências. Outro dos sintomas muitas vezes relatado é a dificuldade em engolir e, em alguns casos de destruição óssea, parestesias (62).

Em pacientes que desenvolvem espontaneamente osteonecrose associada a bisfosfonatos, a queixa inicial mais comum é a presença súbita de desconforto intraoral e de rugosidades na mucosa oral que podem evoluir até a perda da integridade desses tecidos moles orais que rodeiam a área do osso necrosado (15).

Histologicamente, a osteonecrose caracteriza-se pela presença de um extenso infiltrado inflamatório, típico de uma reação tecidual a uma inflamação/infecção. O osso necrótico normalmente está relacionado a contaminação com *Actinomyces* sp., não mostrando sinais de malignidade (5).

Nas fases iniciais de osteonecrose não se detectam manifestações radiográficas, porém em uma fase mais avançada, a osteonecrose é possível ser identificada radiograficamente. Quando a osteonecrose está instalada pode ser observada uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical e perda da trabeculação esponjosa e densidade óssea (imagem típica de osteomielite). A osteonecrose menos avançada ou

restrita a pequenas áreas de exposição óssea (< 1 cm) podem ser indetectáveis em radiografias panorâmicas, mas em tomografias computadorizadas já se pode averiguar os sinais de destruição óssea decorrentes deste processo (45).

Em resumo, o diagnóstico da osteonecrose é baseado na história dentária e médica de cada paciente, assim como na observação de sinais e sintomas clínicos deste processo patológico (52).

Quando há suspeita de osteonecrose, exames auxiliares de diagnóstico devem ser solicitados, como referido anteriormente, para exclusão de outras patologias, como tumores e metástases. Os mais utilizados são radiografias panorâmicas e periapicais, bem como tomografias computadorizadas, onde são observadas áreas osteolíticas.

A biópsia deve ser realizada se houver suspeita de doença metastática e parte do material pode também ser enviado para cultura de microrganismos, na tentativa de identificar os patógenos secundários, sejam bacterianos ou fúngicos (29).

Para o estabelecimento do diagnóstico de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é necessário que seja afastada a possibilidade de osteoradionecrose (necrose associada à radioterapia na região da cabeça e pescoço) (3).

2.11.5 Fatores de risco no desenvolvimento da BIONJ da mandíbula

A Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (AAOMS) agrupou os fatores de risco para o desenvolvimento da BION da mandíbula em três grupos principais: aqueles relacionados à droga (potência e duração da terapia com os bisfosfonatos), fatores locais (que inclui anatomia local, trauma devido à cirurgia dentoalveolar e concomitante doença oral), e fatores demográficos e sistêmicos (como idade, raça, diagnóstico de câncer e osteopenia/osteoporose) (2). Estudos têm demonstrado que o tipo do bisfosfonato e a duração à sua exposição influenciam no desenvolvimento da

osteonecrose. Os bisfosfonatos que contêm nitrogênio em sua fórmula, pamidronato e zoledronato (ou ácido zoledrônico), têm sido descritos como os principais responsáveis (2). Zervas e colaboradores (89) sugeriram que o risco do desenvolvimento de osteonecrose é 10 vezes maior com o ácido zoledrônico do que com o pamidronato. Durie et al. (23) mostraram os mesmos resultados. Uma possível explicação é o efeito inibitório mais potente do ácido zoledrônico no *turnover* ósseo comparado com o pamidronato, o que leva a um aumento da fragilidade óssea e, em combinação com outros fatores de risco associados que estão presentes na mandíbula, ao desenvolvimento deste tipo de necrose (9).

A duração da terapia com bisfosfonatos é também um fator significativo no desenvolvimento da BION, onde tratamentos mais longos são associados a um maior risco de desenvolvimento desta complicação (9, 14, 71). Migliorati e colaboradores (60) sugeriram um tempo de exposição de 25 meses (média de 4 a 41 meses) para o desenvolvimento da BION com a forma intravenosa de bisfosfonatos. Badros et al. (6), por outro lado, mostraram uma média de 8,37 anos antes desta complicação ocorrer em pacientes com mieloma múltiplo. Hess et al. (39) em uma revisão sistêmica apontaram 99 casos com osteonecrose da mandíbula entre pacientes que estavam fazendo uso de bisfosfonatos para indicações que não o câncer. Esses casos incluíram 85 pacientes com osteoporose, 10 pacientes com doença de Paget, dois com artrite reumatóide, um com diabetes melitus e um paciente com displasia fibrosa maxilar. Eles relataram que procedimentos odontológicos foram os fatores de risco mais comuns associados com 88,9% de todos os casos não oncológicos de osteonecrose de mandíbula entre os usuários de bisfosfonatos e, de todos os casos sob condição de informação médica, 71% estavam usando ao menos uma medicação que afeta o *turnover* ósseo em adição ao bisfosfonato;

81,3% reportaram complicações como hipertensão, hiperlipidemia e hipercolesterolemia. Hess et al., (39) propuseram um modelo de fatores de risco potenciais associados à osteonecrose da mandíbula em pacientes que recebem bisfosfonatos em casos de osteoporose ou doença de Paget sem histórico de câncer. Os principais fatores segundo os autores são: pacientes com mais de sessenta anos; procedimentos dentários invasivos como exemplo extrações; pacientes em condições médicas subjacentes; pacientes que receberam drogas que afetam o metabolismo ósseo.

Dados publicados por Mavrokokki et al., (57) realizados na Austrália indicaram que a probabilidade de desenvolvimento da osteonecrose é de 22 a 115 vezes maior com o uso de bisfosfonatos intravenosos do que com bisfosfonatos orais. Eles também perceberam que o agente desencadeador comum para a BION da mandíbula foi a extração dentária. (73%). Em um estudo controlado de casos, Kyrgidis e colaboradores (47) relataram que as extrações dentárias estavam associadas com um risco aumentado de 16 vezes no desenvolvimento da BION mandibular. Uma publicação recente reportou 53% de BION desenvolvida seguida de extrações dentárias ou procedimentos cirúrgicos menores, enquanto em 46,2% dos pacientes foi um evento espontâneo, dos quais 33,3% tinham mandíbulas sem dentes (1).

Jeffcoat (41) apresentou dados de dois estudos controlados em pacientes que receberam bisfosfonatos orais. Ela concluiu que o uso destes medicamentos não foi associado à ocorrência de osteonecrose da mandíbula em pacientes com implantes orais. Bell and Bell (10), em estudo retrospectivo de 42 pacientes (101 implantes), concluíram que as práticas de implante e enxerto ósseo são procedimentos seguros e bem-sucedidos em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos orais para osteoporose. Considerando o número de pacientes que usam bisfosfonatos orais e a morbidade da complicação, protocolos clínicos bem controlados sobre o efeito de bisfosfonatos nos ossos são a

garantia para determinar quais pacientes podem correr o risco de tais complicações depois de uma terapia de implante (82).

Em publicação sobre osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos (72), a AAOMS apontou dois novos fatores de risco a esta patologia: genético e preventivo. Sarasquete et al. (74) observou que o polimorfismo do gene CYP2C8, que codifica a enzima citocromo P450, é um fator de pré-disposição da BION mandibular em mieloma múltiplo. Este achado chamou a atenção, uma vez que tal enzima está relacionada à metabolização de drogas; no entanto, é sabido que os bisfosfonatos não são metabolizados, e são excretados intactos. Assim, uma possível explicação é que, como o polimorfismo do gene CYP2C8 afeta diversas vias biológicas, estas podem estar relacionadas ao desenvolvimento da BION em pacientes tratados com bisfosfonatos. CYP2C8 metaboliza o ácido araquidônico a ácidos epóxicosatrienóicos, os quais possuem papel importante na regulação do tônus vascular e homeostase cardiovascular. Uma vez que a BION é uma necrose avascular da mandíbula, a alteração do gene CYP2C8 poderia favorecer o desenvolvimento da doença. Além disso, este gene está envolvido na via da 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA redutase (HMG-CoAR), uma cascata metabólica chave na síntese do colesterol, que aparentemente possui um papel relevante na diferenciação osteoblástica. Adicionalmente, os bisfosfonatos assimilados pelos osteoclastos inibem a farnesil pirofosfato sintase, outra enzima envolvida na síntese do colesterol. Esta enzima também induz a apoptose dos osteoclastos. Esses eventos bioquímicos levam a um distúrbio no delicado e contínuo balanço fisiológico entre a destruição e formação do osso, que pode contribuir para o desenvolvimento da BION em áreas como a mandíbula e a maxila, que são caracterizadas por uma alta atividade de remodelagem óssea.

Jadu et al., (40) observou que o risco da BION também aumenta com comorbidades, incluindo baixos níveis de hemoglobina e diálises renais. Eles também

observaram que o uso da ciclofosfamida, prednisona ou terapia eritropoiética representam risco aumentado para a BION mandibular. É provável que essas terapias possam agir sinergicamente com pamidronato e comprometer o suprimento de sangue ao osso, levando à sua morte (40, 72).

2.12 Relatos de casos clínicos

As primeiras revisões publicadas na literatura sobre osteonecrose associada aos bisfosfonatos foram de Marx, que relatou 36 casos em 2003 (53), Migliorati, 5 casos em 2003 (61), Ruggiero, 63 casos em 2004 (70) e Bagán, 10 casos em 2005 (7) (Tabela 2).

Tabela 2- Casos relatados na literatura de osteonecrose associada a bisfosfonatos.

Autor	nº de Pacientes	Diagnóstico da neoplasia	Dor	Localização da osteonecrose	nº de extrações (%)	Bisfosfonato	Tratamento
MIGLIORATI (2003)	5	Desconhecido	Sim	Crista milohioideia(3) Local da extração(2)	2(40)	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido
MARX (2003)	36	Mieloma(18) Câncer de mama(17) Osteoporose(1)	Sim	Mandíbula(29) Maxila(5) Ambos(2)	28(78)	Pamidronato(24) Zoledronato(6) Ambos(6) Alendronato	Desconhecido
WANG et al. (2003)	3	Câncer de mama(2) Diabetes e trombose profunda(1)	1 em 3 tinham dor	Mandíbula(1) Maxila(2) (ambos com fistula oroantral)	2(67)	Pamidronato Outros agentes	Extração Desbridamento
RUGGIERO et al. (2004)	63	Mieloma(28) Câncer da Mama(21) Câncer metastático(7) Osteoporose(7)	Sim	Mandíbula(40) Maxila(23) Ambos(1) 25% com câncer bilateral	54(86)	Pamidronato Zoledronato Alendronato -continuam a quimioterapia	Ressecção(10) Maxilectomia(6) Tr. oxigênio hiperbárico(2)
BAGAN et al. (2005)	10	Mieloma(4) Cancer de mama(6)	Sim	Mandíbula(10) Maxila(5) (2 apresentam	7(70)	Pamidronato Zoledronato	Desconhecido

				fístula)			
PURCELL e BOYD (2005)	13	Mieloma(3) Câncer de mama(5) Câncer de próstata(4) Osteoporose(1)	Sim	Mandíbula e Maxila	5(38)	Pamidronato Zoledronato Alendronato	Desconhecido
FONTE: Adaptado de Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR, 2006							

Após análises desses estudos, o uso dos bisfosfonatos parece ser o elo de ligação em todos os casos apresentados. Parece evidente que a osteonecrose associada aos bisfosfonatos ocorre independente do gênero, localizando-se mais frequentemente na mandíbula; muitos desses casos de osteonecrose ocorrem sempre com dor associada, ou seja, as lesões podem ser assintomáticas e quando causam dor a osteonecrose já está instalada.

Outra questão é o fato de extrações estarem quase sempre associadas, o que nos leva a equacionar que as intervenções cirúrgicas na cavidade oral sejam um dos fatores aceleradores da osteonecrose com bisfosfonatos.

As estratégias de tratamento, como será abordado, incluem desbridamento cirúrgico local, curetagem óssea, irrigação local com antibióticos e terapia com oxigênio hiperbárico. Porém, nenhuma destas modalidades terapêuticas mostrou ser bem sucedida.

2.13 Exame laboratorial (46)

A avaliação do risco da osteonecrose da mandíbula para pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos é um desafio clínico na Odontologia. O exame de densitometria óssea, que é um método padrão para avaliação da osteoporose, não é efetivo para o diagnóstico da ONJ, porque a diferença entre a precisão do exame (1%) e a taxa geral anual média da perda óssea pós-menopausa (1,2%) é tão pequena que requer a espera de um ano ou mais

antes da densitometria poder confirmar as mudanças na densidade óssea. O doseamento de marcadores químicos tanto da urina quanto do sangue é um indicador muito mais sensível e rápido de mudanças na reabsorção óssea.

Durante a reabsorção óssea, o colágeno dominante tipo I é degradado, liberando o telopeptídeo C-terminal conhecido como CTX ou *CrossLaps* (Elecsys Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Em pacientes com *turnover* ósseo aumentado, os níveis de CTX são altos. Já quando o *turnover* ósseo é diminuído por um bifosfonato, o CTX é baixo; estes efeitos são observados durante as primeiras semanas da terapia com este medicamento. É recomendado que os níveis de CTX sejam determinados como linha base antes do início do tratamento com bisfosfonato para osteoporose. O nível decrescerá aproximadamente 60% no intervalo de seis semanas, tratando-se de dosagens convencionais do medicamento. . Isso pode ser utilizado como monitoramento durante o tratamento. O uso do teste CTX como indicador de risco da ONJ foi primeiramente sugerido por Marx (55), em 2007. Ele reportou que valores menores que 100 pg/mL representavam um grande risco de ONJ; 100 a 150 pg/mL, risco moderado; e maior que 150 pg/mL, risco mínimo ou nulo. Em estudo recente (46), 348 pacientes foram investigados quanto aos níveis de CTX. Desta investigação, os autores concluíram que o teste de CTX não prevê o desenvolvimento da ONJ para um paciente específico, mas identifica aqueles que estão em uma “zona de risco”, que corresponde a um valor menor que 150 a 200 pg/mL. Os autores também recomendaram que estes exames fossem realizados em outros centros com populações maiores de pacientes que estejam fazendo uso de bisfosfonatos orais e intravenosos. Vale citar que nesse estudo a maioria das pacientes (215) eram mulheres com osteoporose, média de 71 anos (+/- 16 anos) e fazendo uso de bisfosfonatos orais a longo prazo. Como controle, foram examinadas 113 pessoas.

Laboratórios que realizam este exame sugerem os seguintes valores de referência, e são determinados pelo método de Eletroquimioluminescência:

Homem: de 30 a 50 anos: 0,016 a 0,584 ng/mL (16 a 584 pg/mL)

de 50 a 70 anos: inferior a 0,704 ng/mL (704 pg/mL)

acima de 70 anos: inferior a 0,854 ng/mL (854 pg/mL)

Mulher: pré-menopausa: 0,025 a 0,573 ng/mL (25 a 573 pg/mL)

Pós-menopausa: 0,104 a 1,008 ng/mL (104 a 1008 pg/mL)

Sinônimos: C-Telopeptídeo, PDCO, Crossplas, Interligadores C terminais, CTX.

2.14 Tratamento

A osteonecrose associada aos bisfosfonatos é uma complicação oral recentemente documentada, razão pela qual ainda não foram identificadas medidas terapêuticas eficazes.

No tratamento de pacientes com diagnóstico ou não de osteonecrose deve ser levado em consideração se o doente já se encontra em tratamento com bisfosfonatos ou se ainda vai iniciá-lo. Essas considerações são fundamentais na intervenção clínica do dentista que terá principalmente duas vertentes: uma mais preventiva e outra mais terapêutica (2).

Assim, segundo a Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (2), podemos dividir os pacientes sujeitos a tratamento com bisfosfonatos em quatro grupos, com relação à ocorrência de osteonecrose associada com bisfosfonatos: pacientes em risco (0), pacientes baixo risco (I), médio risco (II) e alto risco (III) (Tabela 3).

Esta classificação é baseada na existência de exposição óssea/necrose na cavidade oral, sintomatologia e também presença ou não de infecção em todos os pacientes que tomaram ou se encontram fazendo uso de bisfosfonatos.

Os pacientes em risco são aqueles que não têm osso necrótico/exposto aparente e que foram tratados com bisfosfonatos orais ou intra-venosos, não revelando qualquer tipo de sintoma doloroso ou infeccioso.

Os pacientes de baixo risco têm osso necrótico/exposto, porém estão assintomáticos e não têm evidência clínica de infecção.

Os pacientes de médio risco têm osso necrótico/exposto com dor e evidência clínica de infecção.

Pacientes de alto risco têm osso necrótico/exposto com dor, infecção e fratura patológica ou fístula extra-oral.

Todos os pacientes grau (0), sem exceção, que vão iniciar terapia intravenosa com bisfosfonatos devem ser observados previamente por um dentista. Pacientes que tenham feito uso de bisfosfonatos orais durante os três últimos meses devem igualmente submeter-se a uma avaliação odontológica, apesar da evidência apontar para uma baixa incidência de osteonecrose associada com bisfosfonatos antes dos seis meses a contar do início da terapia com bisfosfonatos. Portanto, o procedimento odontológico necessário pode ser realizado a estes pacientes antes que o risco de desenvolvimento de osteonecrose aumente (16).

Tabela 3- Classificação segundo riscos de osteonecrose e medidas terapêuticas recomendadas de acordo com esse risco.

CLASSIFICAÇÃO					TRATAMENTO	Prevenção
Doentes	Parâmetros					
	ON	DOR	INFECÇÃO	FRAT/ FÍSTULA		
Grau 0	- (+)?	-	-	-	- educação do paciente - sem tratamento indicado	
Sem risco						
Grau I	+	-	-	-	- bochecho anti-séptico - educação do paciente - consulta para controle de 3 em 3 meses	
Baixo risco						
Grau II	+	+	+ (-)?	-	- bochecho anti-séptico - antibiótico oral - controle da dor - desbridamento superficial	
Médio risco						
Grau III	+	+	+	+	- bochecho anti-séptico - antibiótico oral - controle da dor - desbridamento/resseção cirúrgica	
Alto risco						
FONTE: Adaptado de Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (2007).						Tratamento

O objetivo principal do tratamento para pacientes em risco de desenvolver osteonecrose associada aos bisfosfonatos ou aqueles que já têm é dar prioridade e suporte de tratamento oncológico continuado em pacientes que recebem bisfosfonatos endovenosos (9).

A preservação da qualidade de vida por meio da educação do paciente, controle da dor, controle da infecção secundária, prevenção da extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose deve ser uma prioridade no tratamento de pacientes com osteonecrose (62).

O estado de saúde periodontal deve ser determinado e a terapia adequada deve ser instituída. É importante a eliminação de bolsas para reduzir o acúmulo de placas,

minimizar a inflamação periodontal crônica e as infecções periodontais agudas. A extração de dentes deve ser efetuada logo que possível (29).

A odontologia restauradora deve ser usada de forma a eliminar cáries e restaurações deficientes. As coroas e os trabalhos de prótese fixa mais extensos podem não ter indicação em alguns pacientes. As próteses removíveis devem ser avaliadas no que diz respeito a adaptação, estabilidade e oclusão, sendo feitos os ajustes necessários (63).

A profilaxia deve ser executada, assim como devem ser dadas instruções para higiene oral. O paciente deve, igualmente, receber informação sobre osteonecrose e ficar consciente dos primeiros sinais de desenvolvimento deste problema. Assim que o tratamento dentário ativo termine, devem ser agendadas consultas periódicas de acompanhamento (normalmente de três em três meses), a fim de reforçar a importância da manutenção da higiene oral e para proceder a um novo exame (59).

As estratégias de tratamento variam de paciente para paciente, uma vez que é necessário saber se os pacientes tomaram, tomam ou vão tomar bisfosfonatos e também se apresentam ou não osteonecrose.

Nos pacientes que tomaram bisfosfonatos e não apresentam osteonecrose devem ser tomadas medidas preventivas, uma vez que a osteonecrose pode revelar-se até uma década após o início da terapia com bisfosfonatos. Deve-se educar o paciente e consultas de rotina também devem ser efetuadas (63).

No caso de pacientes que tomaram bisfosfonatos e que apresentam osteonecrose (grau I, II ou III), o objetivo é impedir que essa osteonecrose evolua, ou seja, o paciente deve ser alertado para o problema e devem ser instauradas medidas terapêuticas, como bochechos com soluções antisépticas e controles periódicos de três em três meses (80).

Segundo Anguita (4), as recomendações para pacientes com osteonecrose estabelecida são: suspensão do bisfosfonato, higienização oral com clorhexidina 0,12% em

áreas ósseas expostas, especialmente na zona de inserção mucoperióssea, que é propícia à colonização bacteriana, e extração de dentes desvitalizados comprometidos na área de necrose.

O uso de antibióticos (amoxicilina + ácido clavulâmico, 2 g de 12 em 12 horas durante 20 a 30 dias), e também de antiinflamatórios (nimesulida, 100 mg, 2 vezes ao dia, durante 6 a 7 dias) deve ser considerado. Em caso de irritação lingual por contato com áreas ósseas ou em caso de infecção secundária persistente pode ser feita osteotomia limitada (29).

Nos pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos intravenosos e que não apresentam qualquer tipo de sintomatologia (Grau 0 e I), deve ser mantida uma boa higiene oral e saúde dentária, evitando a necessidade de cirurgia dentoalveolar. Todos os procedimentos que envolvam prejuízo ósseo direto devem ser evitados. Nos dentes não restauráveis deve ser removida a coroa e o tratamento endodôntico deve ser efetuado. A colocação de implantes deve ser evitada (2).

Os pacientes assintomáticos que recebem terapia são também pacientes de risco para desenvolver osteonecrose, mas esse risco é muito menor quando comparado com os pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosos (80).

O risco de osteonecrose associada aos bisfosfonatos orais pode estar relacionado com o tempo de duração do tratamento. Este risco aumenta quando a duração da terapia excede os três anos, porém mais pesquisas e análises têm que ser feitas para verificar se a duração da terapia aumenta o risco de osteonecrose (80).

No caso de pacientes com diagnóstico estabelecido de osteonecrose (Grau I, II, III) que recebem bisfosfonatos, os objetivos do tratamento são evitar ou eliminar sintomatologia associada com dor, infecção dos tecidos duros e moles e minimizar a progressão ou ocorrência de necrose óssea (29).

O tratamento cirúrgico deve ser atrasado, se possível. As áreas de osso necrótico, que são uma fonte constante de irritação dos tecidos moles, devem ser removidas sem exposição de mais osso. As extrações devem ser consideradas, uma vez que podem vir a exacerbar o processo necrótico que se apresenta estabilizado (29).

Como já referido, segundo Anguita e seus colaboradores (4), em pacientes com osteonecrose deve-se proceder a uma correta higienização oral com clorhexidina 0,12% em áreas ósseas expostas. O uso de antibióticos (amoxicilina + ácido clavulâmico) e também de antiinflamatórios (nimesulida) deve ser considerado (29).

No caso de estar previsto o início do tratamento com bisfosfonatos intravenosos, o objetivo do tratamento para este grupo de pacientes é o de minimizar o risco de desenvolvimento de osteonecrose associada com bisfosfonatos (2).

Se as condições sistêmicas permitirem, a terapia com bisfosfonatos deve ser adiada enquanto a saúde dentária não estiver estabilizada. Esta decisão tem que ser tomada com os diferentes especialistas envolvidos no tratamento do paciente, ou seja, o tratamento é multidisciplinar, levando em consideração as condições orais e saúde do paciente (2).

Deste modo, sugere-se que dentes não restauráveis e com mau prognóstico devem ser extraídos e outras cirurgias dentoalveolares necessárias devem ser completadas nesse momento. Baseado nas experiências com osteoradionecrose, parece aconselhável que a terapia com bisfosfonatos seja atrasada se as condições permitirem até o alvéolo dentário estar completamente cicatrizado (8).

Os pacientes com próteses parciais ou totais devem ser examinados, procurando-se áreas de trauma da mucosa. Também é importante que esses pacientes sejam educados para a importância de higiene dentária e para visitas regulares ao dentista, como também instruídos para relatar qualquer dor, inchaço ou osso exposto (87).

Atualmente não existe um tratamento definido para a osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Porém, parece razoável e prudente que a interrupção de administração dos bisfosfonatos, o que aumentará a resolução deste problema na maior parte dos casos (60).

A descontinuação da terapia deve ser discutida com o oncologista que prescreveu o bisfosfonato ao paciente, pois deve ser levado em consideração os riscos e benefícios da descontinuação. A meia-vida dos bisfosfonatos intravenosos é de vários anos. Dessa forma, a interrupção da terapia com bisfosfonatos por alguns meses pode ter um efeito mínimo no bisfosfonato que já se incorporou no osso (60).

Porém, outros efeitos dos bisfosfonatos, tal como a atividade angiogênica, podem ser reduzidos, o que pode ajudar a cicatrização da mucosa (60).

Os pacientes oncológicos se beneficiam muito dos efeitos terapêuticos dos bisfosfonatos, uma vez que estes controlam a dor óssea e a incidência de fraturas patológicas, devendo por isso ser avaliada com cautela a interrupção da administração do fármaco (87).

Segundo Carter (16), a suspensão da terapia não parece melhorar a evolução das lesões. Por outro lado, Gibbs et al (32) afirmam que uma rápida intervenção, incluindo a interrupção imediata da terapia com bisfosfonatos, será a melhor forma de controlar e tratar a osteonecrose.

Até o presente momento não existem provas científicas que apoiem ou contrariem a descontinuação da terapia com bisfosfonatos como prova de promover a cicatrização dos tecidos ósseos necrosados na cavidade oral (4).

3. Proposição

Este trabalho foi realizado com o objetivo de revisar a influência dos bisfosfonatos na Implantodontia, e buscar alternativas na literatura para reduzir o risco de expor o paciente a esta patologia e entender como a terapia com este medicamento pode influenciar no tratamento odontológico influenciando na osteonecrose .

Conclusão

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

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

A literatura relata maior susceptibilidade à necrose de mandíbula quando o medicamento é administrado via endovenosa.

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

4. Artigo Científico

Artigo preparado segundo as normas da revista Implantnews

A influência do uso dos bisfosfonatos na Implantodontia.

Revisão de literatura.

Bruno da Silva Santos*,
Ana Paula Farnezi Bassi**

*Cirurgião-dentista graduado pela universidade paulista Unip e aluno do curso de especialização de implantes no ILAPEO (Instituto Latino Americano de Ensino e Pesquisa Odontológica).

**Profa Dra de Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial da Fundação Educacional de Santa Fé do Sul. e do Curso de Especialização e Mestrado em Implantodontia - ILAPEO

Endereço para correspondência:
Rua Guatemala n 603
Bairro Jd Alto Rio Preto
CEP 15020220
São José do Rio Preto- SP
e-mail: brunosantoscd@hotmail.com

Resumo

A Odontologia enfrenta o desafio de reabilitar o edentulismo parcial e total que acomete um grande número de pacientes. Dentre as possibilidades de tratamento destacam-se os implantes dentários. Apesar do sucesso encontrado nesses procedimentos, um dos problemas que podem acometer os pacientes é a osteonecrose dos maxilares. Este fenômeno é definido como uma necrose óssea na cavidade oral, provocada, por exemplo, por má cicatrização do tecido ósseo, principalmente após uma intervenção traumática que deixe o osso maxilar exposto. A osteonecrose mandibular tem sido identificada como um potente efeito colateral dos bisfosfonatos. Esta classe de medicamentos vem sendo utilizada com sucesso nos últimos anos em uma variedade de doenças ósseas. O mecanismo pelo qual os bisfosfonatos causam osteonecrose não é totalmente elucidado. Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição da função dos osteoclastos mediada pelos bisfosfonatos leva a um decréscimo da reabsorção óssea e inibe a remodelação óssea normal, resultando em áreas de acúmulo de microfraturas e uma redução em algumas propriedades mecânicas do osso. Torna-se importante estudar a associação dos bisfosfonatos com a osteonecrose mandibular, reconhecer o grupo de pacientes de risco, sinais e sintomas, além de estabelecer protocolo preventivo e terapêutico. O presente trabalho mostra que a literatura relata maior susceptibilidade à necrose de mandíbula quando o medicamento é administrado via endovenosa. Ainda não existe um protocolo definido quanto ao tratamento desses pacientes. Sugere-se que o cirurgião dentista solicite exame de CTX para melhor avaliação do paciente, sendo essencial a multidisciplinaridade para prevenção e tratamento desses casos.

Palavras-chave: bisfosfonatos, implantes, osteonecrose.

Introdução

A osteonecrose da mandíbula vem sendo identificada como um potencial efeito colateral da classe dos bisfosfonatos nitrogenados. Estes medicamentos são também conhecidos como aminobisfosfonatos (1).

Os bisfosfonatos, particularmente os nitrogenados, possuem elevada afinidade pelo cálcio circulante e se liga ao cálcio da superfície óssea (2). Portanto, eles são potentes inibidores da reabsorção e remodelação óssea (3). Esses medicamentos, que são análogos sintéticos dos pirofosfatos inorgânicos, quelam o cálcio circulante, e os bisfosfonatos nitrogenados inibem a atividade enzimática nos osteoclastos, inibindo assim a dissolução óssea e a degradação do colágeno; em concentrações maiores podem induzir a apoptose dos osteoclastos. Tais drogas permanecem nos ossos por muitos anos (2).

Os bisfosfonatos produzem efeitos colaterais, como sintomas gripais, fadiga, reações gastrointestinais, anemia, edema, alterações da mucosa esofágica e alterações da função renal. Recentemente, foi identificada uma nova complicação oral quando se utilizam protocolos terapêuticos para o tratamento de doenças oncológicas, denominada osteonecrose associada aos bisfosfonatos (4).

O risco da osteonecrose nos indivíduos que fazem uso dos bisfosfonatos ainda não está claramente definido. Contudo, estudos epidemiológicos e a experiência clínica têm indicado que há um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionado aos bisfosfonatos em pacientes que recebem essa medicação via endovenosa e um menor risco naqueles que os recebem via oral. A mandíbula está preferencialmente envolvida, provavelmente devido às características anatomofuncionais destes ossos (5).

O mecanismo etiológico que conduz à osteonecrose associada aos bisfosfonatos ainda não está completamente esclarecido, podendo estar relacionado com duas vias principais: a inibição da remodelação óssea e a diminuição do fluxo sanguíneo intraósseo.

Assim, é necessário estudar a associação dos bisfosfonatos como fatores predisponentes ou mesmo etiológicos da osteonecrose da mandíbula, como também caracterizar sinais e sintomas clínicos da osteonecrose, o grupo de pacientes de risco de desenvolvimento desta patologia e conhecer os protocolos instituídos para prevenção e tratamento da mesma.

Revisão da literatura

Os bisfosfonatos são potentes inibidores de osteoclastos, o que levou esta classe de medicamentos a ser considerada a terapia de primeira escolha nas doenças que afetam o metabolismo ósseo como a osteoporose e a doença de Paget, bem como em tumores malignos como mieloma múltiplo, hipercalemia maligna e outras com metástase óssea, como o câncer de próstata e mama (6). De fato, aproximadamente 30 milhões de bisfosfonatos são prescritos anualmente apenas nos EUA e mais que 190 milhões no mundo todo (7). É estimado que pamidronato e zoledronato, utilizados principalmente em tratamentos oncológicos, têm sido usados em 2,5 milhões de pacientes mundialmente. (8).

1. Mecanismo de ação (9)

<Inserir Figura 1>

Muitas investigações têm focado o efeito dos bisfosfonatos nitrogenados em células tumorais. As experiências *in vitro* confirmaram que estes fármacos podem inibir a adesão de células neoplásicas ao osso, reduzir a facilidade para invadirem membranas e baixar a migração celular (10). Embora em menor escala, evidências *in vivo* demonstrando a ação dos bisfosfonatos também começam a surgir, porém necessitando ainda de mais investigações (11).

Os bisfosfonatos reduzem a sobrevivência e a função dos osteoclastos, os quais fazem parte do ciclo da remodelagem óssea. Os osteócitos (que se desenvolvem a partir dos osteoblastos) possuem um ciclo de vida de 150 dias, após o que os osteoclastos reabsorvem a matriz mineral do osso e liberam a proteína umorogênica óssea (BMP, do inglês *bone morphogenic protein*) e fatores de crescimento insulínico (*insuline-like growth factors*), que por sua vez induzem as células-tronco a se diferenciarem em osteoblastos e formarem nova matriz óssea. Sem a reabsorção óssea e a concomitante liberação de BMP e fatores de crescimento, o osso antigo não será removido e, portanto, novos osteóides não serão formados. Assim, o osso antigo sobrevive mais tempo do que o programado. Este ciclo é importante tanto na manutenção dos estoques de ossos quanto na sua disponibilidade. Se a função dos osteócitos é prejudicada, a rede capilar dos ossos não será mantida e isto resultará na sua necrose avascular (12).

2. Indicações terapêuticas (13)

Os bisfosfonatos são usados clinicamente no tratamento da osteoporose, doença de Paget dos ossos, metástase óssea (com ou sem hipercalemia), mieloma múltiplo e outras condições que levam à fragilidade óssea.

Na osteoporose e doença de Paget, o alendronato e o risodronato são os fármacos mais populares. Se eles não apresentaram eficácia ou se o paciente desenvolver problemas no trato digestivo, o pamidronato intravenoso pode ser utilizado. Alternativamente, outra classe de fármacos pode ser administrado, como exemplo o raloxifene em mulheres no período pós-menopausa.

Bisfosfonatos intravenosos com potência elevada têm demonstrado modificar a progressão de metástase em várias formas de câncer, especialmente o de mama. Estudos randômicos em mulheres com esse tipo de câncer que receberam zoledronato tiveram uma redução de 36% de risco recorrente da doença, ou um novo câncer na outra mama, ou ainda metástase óssea em comparação com mulheres que não receberam a terapia (14).

Outros bisfosfonatos, como o medronato (R_1 e $R_2 = H$) e o oxidronato ($R_1 = H$, $R_2 = OH$), são misturados com tecnécio (Tc) radioativo e são injetados para imagem óssea e detecção de doença nos ossos (13).

Mais recentemente, os bisfosfonatos têm sido utilizados para reduzir taxas de fraturas em crianças portadoras de osteogênese imperfeita (13).

3. Patogênese da osteonecrose induzida pelos bisfosfonatos

Segundo a Associação Americana de Cirurgiões Oral e Maxilofacial (7), a osteonecrose define-se como osso necrótico, exposto na região maxilofacial, sem resolução em oito a doze semanas, em doentes tratados com bisfosfonatos, que não fizeram radioterapia da cabeça e pescoço.

O mecanismo pelo qual os bisfosfonatos causam osteonecrose não é totalmente elucidado (15). Um processo de patogênese proposto sugere que a inibição da função dos osteoclastos mediada pelos bisfosfonatos leva a um decréscimo da reabsorção óssea e inibe a remodelação normal do osso, resultando em áreas de acúmulo de microfraturas e uma redução em algumas propriedades mecânicas do osso (16). No ambiente rico em bactérias da cavidade oral isto pode levar ao desenvolvimento de inflamação e de áreas não cicatrizadas do osso na boca. Pesquisadores (17) sugeriram que a osteonecrose da mandíbula é resultado da osteopetrose local. Contudo, existem outras condições sistêmicas

associadas ao *turnover* ósseo cronicamente reduzido, como o hipotireoidismo, no qual a osteonecrose da mandíbula não ocorre (15). Outros autores (18), em uma observação paradoxal, compararam os osteoclastos em pacientes com osteonecrose e pacientes-controle, e demonstraram que nos pacientes doentes essas células estavam em proporção quatro vezes maior do que nos pacientes-controle. A cintilografia óssea também sugeriu que o *turnover* não foi suprimido nos locais da osteonecrose (15).

Uma pesquisa (19) mostrou evidência de microfilmes nos ossos de pacientes afetados pela BION de mandíbula utilizando microscopia eletrônica. Os achados de biofilmes de pacientes afetados podem explicar porque a BION é crônica na natureza e não responde a modalidades de tratamento convencional. Biofilmes ocorrem comumente em uma variedade de infecções crônicas, incluindo infecções dentárias, osteomielite, osteoradionecrose e infecções relacionadas com cateteres e próteses. Por outro lado, um estudo (15) sugeriu que a BION pode resultar de uma toxicidade direta às células ósseas e aos tecidos moles a partir dos bisfosfonatos e a infecção contribui na patogênese desta complicação. Este fato é corroborado por relatos de melhoras nas lesões osteonecróticas depois da antibioticoterapia (12). Pode ser concluído que a BION é uma alteração do processo normal de cicatrização de feridas no qual o fechamento epitelial retardado de uma abertura de mucosa na cavidade oral leva a uma infecção crônica e consequente necrose do osso (20). Não existem provas que mostrem uma relação direta causa-efeito entre bisfosfonatos e osteonecrose da mandíbula.

4. Fatores de risco no desenvolvimento da BIONJ da mandíbula

Os fatores de risco para o desenvolvimento da BION da mandíbula foram agrupados em três grupos principais (7):

- aqueles relacionados à droga (potência e duração da terapia com os bisfosfonatos),
- fatores locais (que inclui anatomia local, trauma devido à cirurgia dentoalveolar e concomitante doença oral)
- fatores demográficos e sistêmicos (como idade, raça, diagnóstico de câncer e osteopenia/osteoporose).

Estudos têm demonstrado que o tipo do bifosfonato e a duração à sua exposição influenciam no desenvolvimento da osteonecrose. Os bisfosfonatos que contêm nitrogênio

em sua fórmula, pamidronato e zoledronato (ou ácido zoledrônico), têm sido descritos como os principais responsáveis (7). Autores (21) sugeriram que o risco do desenvolvimento de osteonecrose é 10 vezes maior com o ácido zoledrônico do que com o pamidronato. Os mesmos resultados foram demonstrados (22). Uma possível explicação é o efeito inibitório mais potente do ácido zoledrônico no *turnover* ósseo comparado com o pamidronato, o que leva a um aumento da fragilidade óssea e, em combinação com outros fatores de risco associados que estão presentes na mandíbula, ao desenvolvimento deste tipo de necrose (23).

A duração da terapia com bisfosfonatos é também um fator significativo no desenvolvimento da BION, onde tratamentos mais longos são associados a um maior risco de desenvolvimento desta complicação (23). Pesquisadores (24) sugeriram um tempo de exposição de 25 meses (média de 4 a 41 meses) para o desenvolvimento da BION com a forma intravenosa de bisfosfonatos. Por outro lado (25), foi demonstrado em média 8,37 anos antes dessa complicação ocorrer em pacientes com mieloma múltiplo. Uma revisão sistêmica (26) apontou 99 casos com osteonecrose da mandíbula entre pacientes que estavam fazendo uso de bisfosfonatos para indicações que não o câncer. Esses casos incluíram 85 pacientes com osteoporose, 10 pacientes com doença de Paget, dois com artrite reumatóide, um com diabetes melitus e um paciente com displasia fibrosa maxilar. Foi relatado que procedimentos odontológicos foram os fatores de risco mais comuns associados com 88,9% de todos os casos não oncológicos de osteonecrose de mandíbula entre os usuários de bisfosfonatos e, de todos os casos sob condição de informação médica, 71% estavam usando ao menos uma medicação que afeta o *turnover* ósseo em adição ao bifosfonato; 81,3% reportaram complicações como hipertensão, hiperlipidemia e hipercolesterolemia.

Autores (26) propuseram um modelo de fatores de risco potenciais associados à osteonecrose da mandíbula em pacientes que recebem bisfosfonatos em casos de osteoporose ou doença de Paget sem histórico de câncer. Os principais fatores segundo os autores são: pacientes com mais de sessenta anos; procedimentos dentários invasivos como exemplo extrações; pacientes em condições médicas subjacentes; pacientes que receberam drogas que afetam o metabolismo ósseo.

Dados publicados em estudo (27) realizados na Austrália indicaram que a probabilidade de desenvolvimento da osteonecrose é de 22 a 115 vezes maior com o uso de

bisfosfonatos intravenosos do que com bisfosfonatos orais. Eles também perceberam que o agente desencadeador comum para a BION da mandíbula foi a extração dentária. (73%).

Dados (28) apresentados em dois estudos controlados em pacientes que receberam bisfosfonatos orais. Concluiu-se que o uso destes medicamentos não foi associado à ocorrência de osteonecrose da mandíbula em pacientes com implantes orais.

Foi observado (29) que o risco da BION também aumenta com co-morbidades, incluindo baixos níveis de hemoglobina e diálises renais. Eles também observaram que o uso da ciclofosfamida, prednisona ou terapia eritropoiética representam risco aumentado para a BION mandibular.

5. Exame laboratorial (30)

A avaliação do risco da osteonecrose da mandíbula para pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos é um desafio clínico na Odontologia. O exame de densitometria óssea, que é um método padrão para avaliação da osteoporose, não é efetivo para o diagnóstico da ONJ, porque a diferença entre a precisão do exame (1%) e a taxa geral anual média da perda óssea pós-menopausa (1,2%) é tão pequena que requer a espera de um ano ou mais antes da densitometria poder confirmar as mudanças na densidade óssea. O doseamento de marcadores químicos tanto da urina quanto do sangue é um indicador muito mais sensível e rápido de mudanças na reabsorção óssea.

Durante a reabsorção óssea, o colágeno dominante tipo I é degradado, liberando o telopeptídeo C-terminal conhecido como CTX ou *CrossLaps* (Elecsys Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Em pacientes com *turnover* ósseo aumentado, os níveis de CTX são altos. Já quando o *turnover* ósseo é diminuído por um bifosofonato, o CTX é baixo; estes efeitos são observados durante as primeiras semanas da terapia com este medicamento. É recomendado que os níveis de CTX sejam determinados como linha base antes do início do tratamento com bifosfonato para osteoporose. O nível decrescerá aproximadamente 60% no intervalo de seis semanas, tratando-se de dosagens convencionais do medicamento. Isso pode ser utilizado como monitoramento durante o tratamento. Laboratórios que realizam este exame sugerem os seguintes valores de referência, e são determinados pelo método de Eletroquimioluminescência:

Homem: de 30 a 50 anos: 0,016 a 0,584 ng/mL (16 a 584 pg/mL)

de 50 a 70 anos: inferior a 0,704 ng/mL (704 pg/mL)

acima de 70 anos: inferior a 0,854 ng/mL (854 pg/mL)

Mulher: pré-menopausa: 0,025 a 0,573 ng/mL (25 a 573 pg/mL)

Pós-menopausa: 0,104 a 1,008 ng/mL (104 a 1008 pg/mL)

Sinônimos: C-Telopeptídeo, PDCO, Crossplas, Interligadores C terminais, CTX.

6. Conclusão

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

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

A literatura relata maior susceptibilidade à necrose de mandíbula quando o medicamento é administrado via endovenosa.

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

he influence of bisphosphonates in Implantodonty. A literature revision.

Abstract

Rehabilitation of edentulous patients is an important challenge to dentistry. Dental implants are the first treatment option in many cases. Although of being usually a successful procedure, one complication that may occur is osteonecrosis of the jaw. Osteonecrosis of the jaw is defined as a bone necrosis in the oral cavity, caused by, for example, a poor healing of bone tissue, particularly after any traumatic intervention that leaves exposed jaw bone. Osteonecrosis of the jaw has been identified as a potential adverse side effect of bisphosphonates. These therapeutic agents have been used successfully in treating a variety of bone diseases. The mechanism by which

bisphosphonates cause osteonecrosis is uncertain. One proposed pathogenesis process suggests that the potent bisphosphonate-mediated inhibition of osteoclastic function leads to decreased bone resorption and inhibits normal bone turnover remodeling, resulting in areas of microdamage accumulation and a reduction in some mechanical properties of bone. Thus, it is important to study the association of these drugs with osteonecrosis of the jaw, recognize the group of patients at risk, signs and symptoms, guidelines for preventive and therapeutic actions. The present work demonstrates that the literature reports an increased susceptibility to necrosis of the jaw when the patients have a history of treatment with intravenous bisphosphonates. There is no defined protocol regarding treatment of these patients. However, it is suggested that, as a preventive way, the surgeon dentists ask the CTX examination in order to have a patient's evaluation, being essential the multidisciplinary for prevention and treatment of disease.

Key words: bisphosphonates, implants, necrosis jaw.

Referências bibliográficas

1. Fantasia JE. Bisphosphonates- what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5):53-70.
2. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007;86(11):1022-1033.
3. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res* 2006;85(7):584-595.
4. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-89.
5. Errante D, Mannucci N, Bernardi D, Bianco A, Salvagno L. Comment on 'Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates'. *Ann Oncol* 2006;17(2):350-352.

6. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2009;20(4 Suppl):87-95.
7. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-376.
8. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(10):1238-1239.
9. Siddiqi A, Payne AGT, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;108(3):e1-e8.
10. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-761.
11. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista brasileira de cancerologia* 2003;50(1):45-54.
12. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence; 2007.
13. (Wikipedia, the free encyclopedia) [Internet]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation Inc.; 2009. Bisphosphonate; [acesso em 2009 Out 08]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphosphonate>.
14. Gnat M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360(7):679-691.
15. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw- Who gets it, and why? *Bone* 2009;44(1):4-10.
16. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biochemical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000;15:613-620.
17. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-1575.
18. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35(3):155-160.
19. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(4):767-775.

20. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42(5):841-847.
21. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtservanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006(6);134:620-623.
22. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med* 2005;353(1):99-102.
23. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8580-8587.
24. Migliatori C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1658-1668.
25. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006;24(6):945-952.
26. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008;121(6):475-483, e3.
27. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):415-423.
28. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(3):349-353.
29. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007;18(12):2015-2019.
30. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(6):1167-1173.

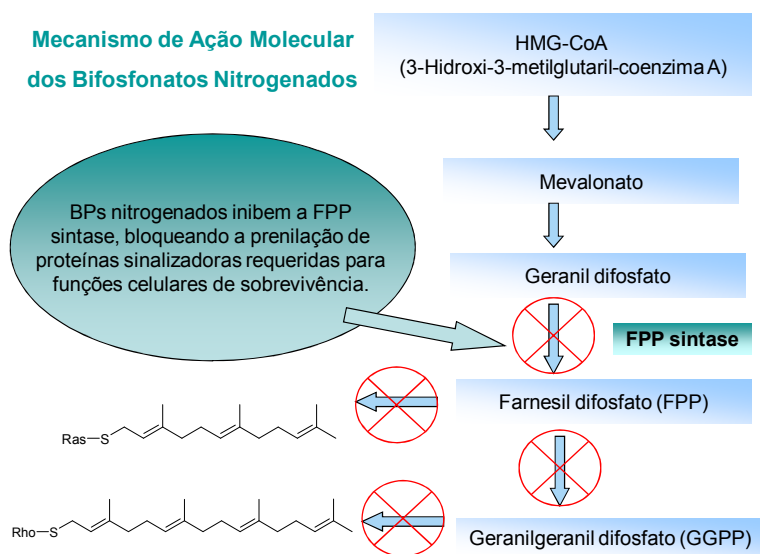


Figura 1- Mecanismo de ação molecular dos bisfosfonatos nitrogenados.

5. Referências

1. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. "Bis-phosphy jaws"- high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008; 36(2):95-103.
2. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-76.
3. Alves FA, Pires FR, Lopes MA. Osteonecrose dos maxilares em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos. *Rev Visão Med. Oncol.* 2007;2:24-30.
4. Anguita CT, Agurto PJ, Roa, EI, Laissle CG. Osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates: case report. *Rev Med Chil.* 2006;134(9):1161-5.
5. Aspenberg P. Osteonecrosis: what does it mean? One condition partly caused by bisphosphonates or another one, preferably treated with them? *Acta Orthop.* 2006;77(5):693-4.
6. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;24(6):945-52.
7. Bagan J, Murillo J, Jiménez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchos JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(2):120-3.
8. Bagan J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Garcia Sanz R, Gomez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12(4):336-40.
9. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
10. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):1022-4.
11. Bergstrom JD, Bostedor RG, Masarachia PJ, Reszka AA, Rodan G. Alendronate is a specific, nanomolar inhibitor of farnesyl diphosphate synthase. *Arch Biochem Biophys.* 2000;373(1):231-41.

12. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-22.
13. Body JJ. Breast cancer: bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20):6258-63.
14. Boonyapakron T, Schirmer I, Reichart PA, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80-patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncol.* 2008;44(9):857-69.
15. Butletí de Farmacovigilància de Catalunya. Osteonecrosis maxilar 2005;3(3):10-11.
16. Carter G, Goss A, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust.* 2005;182(8):413-5.
17. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J* 2005;50(2 Suppl):S4-S13.
18. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356(18):1895-1896
19. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont.* 1998;11(5):391-401.
20. Davies JE. Bone engineering. Toronto: Em Squared Inc; 2000.
21. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *J Dent Educ.* 2003;67(8):932-49.
22. Dunstan CR, Felsenberg D, Seibel MJ. Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease. *Nat Clin Pract Oncol .* 2007;4(1):42-55.
23. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *N Engl J Med.* 2005;353(1):99-102.
24. Early communication of an ongoing safety review on bisphosphonates: alendronate (Fosamax, Fosamax Plus D), etidronate (Didronel), ibandronate (Boniva), pamidronate (Aredia), risodronate (Actonel, Actonel w/Calcium), tiludronate (Skelid), and zoledronic acid (Reclast, Zometa). Postmarket drug safety information for patients and providers. Food and Drug Administration (USA) 2007.
25. Errante D, Mannucci N, Bernardi D, Bianco A, Salvagno L. Comment on 'Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17(2):350-2.

26. Ezra A, Golomg G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Delivery Rev.* 2000;42(3):175-95.
27. Fantasia JE. Bisphosphonates- what the dentist needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):53-70.
28. Farias ML. Hypercalcemia of malignancy: clinical features, diagnosis and treatment. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia.* 2005;49(5): 816-24.
29. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005;32:1123-28.
30. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):30-34.
31. Frith J, Mönkkönen J, Blackburn G, Russell R, Rogers M. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12(9):1358-67.
32. Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention. *Med J Aust.* 2005;183(10):549-50.
33. Gnat M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschin-Ebengreuth G, Pöstlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(7):679-91.
34. Griz L, Colares V, Bandeira F. Tratamento da doença de Paget óssea: importância do ácido zoledrônico. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006; 50(5):845-51.
35. Guyton A. *Fisiologia humana.* 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1988.
36. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(3):155-60.
37. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med.* 2008;168(8):826-31.
38. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): Is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(5):682-89.
39. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med.* 2008;121(6):475-83, e3.
40. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2015-19.

41. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21(3):349-53.
42. Karsdal MA, Qvist P, Christiansen C, Tanko LB. Optimising antiresorptive therapies in postmenopausal women: why do we need to give due consideration to the degree of suppression? *Drugs* 2006;66(15):1909-18.
43. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*. 2007;86(11):1022-33.
44. Kos M, Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonization. *Biosc Hypotheses* 2009;2(1):34-36.
45. Kumar V, Pass B, Guttenberg S, Ludlow J, Emery R, Donald A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc* 2007;138(5):602-09.
46. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(6):1167-73.
47. Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I, Teleioudis Z, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: risk factors in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4634-38.
48. Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, et al. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(8):1047-53.
49. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med*. 2008;358(12):1304-06.
50. Lerner UH. Bone remodeling in post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res*. 2006;85(7):584-595.
51. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administered bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Impl Res*. 2009;20(4 Suppl):87-95.
52. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a review of current knowledge. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(12):1669-74.
53. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-17.

54. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
55. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park, IL: Quintessence; 2007.
56. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biochemical properties in dog rib. *J Bone Miner Res.* 2000;15:613-20.
57. Mavrokokki A, Cheng A, Stein B, Goss AN. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-23.
58. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonates complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology* 2006;2006(1):356-60.
59. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1675-81.
60. Migliatori C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-68.
61. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-54.
62. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104(1):83-89.
63. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 2006;137(8):1115-19.
64. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005;66(3):658.
65. Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and bisphosphonate therapy. *Oral diseases* 2005;11(6):365-69.
66. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(3):391-92.
67. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw- Who gets it, and why? *Bone* 2009;44(1):4-10.

68. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
69. Rizzoli R, Burlet N, Cahall D, Delmas PD, Eriksen EF, Felsenberg D, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone* 2008;42(5):841-47.
70. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
71. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod.* 2006; 102(4):433-41.
72. Ruggiero SL, Thomas B, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteoporosis of the Jaws-2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(1 Suppl):2-12.
73. Sambrook P, Olver I, Goss A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Aust Fam Physician* 2006;35(10):801-03.
74. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 *CYP2C8* in multiple myeloma: genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood* 2008;112(7):2709-12.
75. Sedghizadeh PP, Kumar SKS, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):767-75.
76. Siddiqi A, Payne AGT, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(3):e1-e8.
77. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(10):1238-39.
78. Update for safety review follow-up to the october 1, 2007 early communication about the ongoing safety review of bisphosphonates. Postmarket drug safety information for patients and providers. Food and Drug Administration (USA) 2008.
79. Vasconcellos DV, Duarte MEL, Maia RC. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Revista brasileira de cancerologia* 2003;50(1):45-54.
80. Vera JLCP, Marcos JAG, Rodríguez AS, Arenas MG, Polanco JC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Rev Esp Cir Oral y Maxillofac.* 2007;29(5):295-308.

81. Wang J, Goodger NM, Progel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1104-07.
82. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7):1328-31.
83. Weinstein RS, Robertson PK, Manolagas SC. Giant osteoclast formation and long-term oral bisphosphonate therapy. *N Engl J Med*. 2009;360(1):53-62.
84. (Wikipedia, the free encyclopedia) [Internet]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation Inc.; 2009. Bisphosphonate; [acesso em 2009 Out 08]. Disponível em: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphosphonate>.
85. (Wikipedia, the free encyclopedia) [Internet]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation Inc.; 2010. Osso; [acesso em 2010 Mar 17]. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Osso>.
86. (Wikipedia, the free encyclopedia) [Internet]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation Inc.; 2010. Osteointegração; [acesso em 2010 Mar 19]. Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Osteointegração>.
87. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10):753-61.
88. Wysowski D, Chang J. Alendronate and risodronate: reports of severe bone, joint, and muscle pain. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):346-47.
89. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtservanos K, Banti A, Mihou D, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006(6);134:620-23.

6. Anexo

Artigo (revisão de literatura) redigido conforme as normas da revista “Implant News”.

<http://www.implantnews.com.br/normas.asp>