

**Escola de Ciências  
da Saúde**



**Clariana Siqueira de Barros Oliveira**

**Thais Monteiro de Luna Barros**

**Terapêutica com bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose na odontologia**

**Duque de Caxias, RJ.**

**2020**

**Clariana Siqueira de Barros Oliveira**

**Thais Monteiro de Luna Barros**

**Terapêutica com bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose na odontologia**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade do Grande Rio “Professor José de Souza Herdy”, como parte dos requisitos parciais para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Walter Arthur Valente

**Duque de Caxias – RJ.**

**2020**

**CATALOGAÇÃO NA FONTE**  
**UNIGRANRIO – NUCLEO DE COORDENAÇÃO DE BIBLIOTECAS**

O48t      Oliveira, Clariana Siqueira de Barros.  
Terapêutica com bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose na odontologia / Clariana Siqueira de Barros Oliveira, Thais Monteiro de Luna Barros. – Duque de Caxias, 2020.  
35 f. : il. ; 30 cm.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Odontologia) – Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”, Escola de Ciências da Saúde, 2020.  
“Orientador: Prof. Walter Arthur Valente”.  
Referências: f. 31-35.

1. Odontologia. 2. Osteonecrose. 3. Bifosfonatos. 4. Farmacocinética. I. Barros, Thais Monteiro de Luna. II. Valente, Walter Arthur. III. Universidade do Grande Rio “Prof. José de Souza Herdy”. IV. Título.

CDD – 617.6

**Clariana Siqueira de Barros Oliveira**

**Thais Monteiro de Luna Barros**

**Terapêutica com bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose na odontologia**

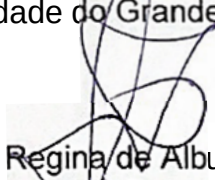
Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à Universidade do Grande  
Rio "Professor José de Souza Herdy",  
como parte dos requisitos parciais para  
obtenção do grau de bacharel em  
Odontologia

Aprovado em 07 de dezembro de 2020.

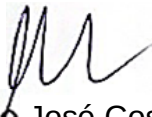
Banca Examinadora



Prof. Walter Arthur Silva Valente  
Universidade do Grande Rio



Prof. Sandra Regina de Albuquerque  
Universidade do Grande Rio



Prof. João José Cossatis  
Universidade do Grande Rio

Com carinho dedicamos esse trabalho as  
nossas famílias, principalmente aos  
nossos pais, que nos deram todo o  
suporte para chegarmos até aqui.  
Obrigada por tudo.

## **AGRADECIMENTO**

A Deus por ter nos guiado e nos protegido durante toda a nossa jornada, nos dando energia, saúde e força para superar as dificuldades e nos abençoando para a realização desse grande sonho. Aos nossos pais Susana e Getulio, Tania e Ricardo que com otimismo, sempre nos incentivaram e estiveram ao nosso lado nos amando, apoiando ao longo de toda a nossa trajetória, acreditando que seríamos capazes de superar os obstáculos e por todo esforço investido em nossa educação, a presença de vocês durante esta jornada tornou tudo mais fácil, gratidão eterna. Aos nossos avós Cenira, Therezinha, Maria de Lourdes e Irineu, que estão sempre a vibrar com nossas escolhas e conquistas. E Antonio, João e Olívia (in memoriam), cujo foram e sempre serão grandes exemplos de dignidade e caráter. Aos nossos namorados Adriano e Anderson que foram capazes de suportar todos os nossos momentos de estresse durante o processo, sempre nos acalmando com palavras de incentivo. Ao nosso orientador Walter Arthur, deixamos um agradecimento especial pelo incentivo e pela dedicação do seu escasso tempo ao nosso TCC, seu empenho e suas correções fizeram toda a diferença. A todos os professores que nos influenciaram na nossa trajetória, por não somente terem nos ensinado, mas por terem nos feito aprender. Em especial ao professor Rupert Machado, que nos guiou inicialmente a respeito do nosso tema e conduziu com maestria todo o início do nosso projeto. Também agradecemos aos amigos que a odontologia nos trouxe, pelo companheirismo nos trabalhos, pela parceria, apoio e ajuda mútua. Juntos conseguimos avançar e ultrapassar os obstáculos da vida acadêmica, vocês continuarão presentes em nossas vidas. Por último, queremos agradecer também à Universidade Unigranrio e todos os funcionários que contribuíram direta e indiretamente para conclusão deste trabalho.

*“Aprender é a única coisa de que a mente  
nunca se cansa, nunca tem medo e nunca  
se arrepende.”*

(Leonardo da Vinci)

## RESUMO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que previnem a diminuição da densidade mineral óssea. Eles podem ser usados em uma variedade de indicações terapêuticas e seu uso pode causar uma possível condição patológica conhecida como: osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (BIONJ), caracterizada pela exposição do osso maxilar e/ou mandibular. Este trabalho tem como propósito, mediante de uma revisão de literatura, compreender a relação entre remodelação óssea e osteonecrose referente ao uso terapêutico do bisfosfonato. Considerando que, o entendimento do mecanismo de ação dos mesmos é essencial para que casos de osteonecrose possam ser evitados futuramente, se os cirurgiões dentistas souberem como proceder diante de um paciente que fez o uso terapêutico do mesmo. De modo que, o objetivo principal seja investigar a atuação e a indicação dos bisfosfonatos. Analisando como os eles agem e por que inibem a ação dos osteoclastos, resultando na osteonecrose devido ao seu uso.

**Palavras-chave:** bisfosfonato; osteonecrose; osteonecrose dos maxilares; exposição do osso maxilar.

## **ABSTRACT**

Bisphosphonates are a class of drugs that prevent the decrease in bone mineral density. They can be used in a variety of therapeutic indications and their use can cause a possible pathological condition known as: osteonecrosis of the jaws induced by bisphosphonates (BIONJ), characterized by the exposure of the maxillary and / or mandibular bone. This work aims, through a literature review, to understand the relationship between bone remodeling and osteonecrosis regarding the therapeutic use of bisphosphonate. Considering that the understanding of their mechanism of action is essential so that cases of osteonecrosis can be avoided in the future, if dental surgeons know how to proceed before a patient who has made therapeutic use of it. So, the main objective is to investigate the role and indication of bisphosphonates. Analyzing how they act and why they inhibit the action of osteoclasts, resulting in osteonecrosis due to their use.

**Keywords:** bisphosphonate; osteonecrosis; osteonecrosis of the jaws; jaw bone exposure.

## SUMÁRIO

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMO .....                                                                     | 06 |
| ABSTRACT .....                                                                   | 07 |
| 1 INTRODUÇÃO.....                                                                | 09 |
| 2 REVISÃO DE LITERATURA .....                                                    | 11 |
| 2.1 BISFOSFONATOS .....                                                          | 13 |
| Classificação dos BFs .....                                                      | 14 |
| Mecanismo de ação dos BFs .....                                                  | 16 |
| Farmacocinética.....                                                             | 18 |
| 2.2 BISFOSFONATOS E A RELAÇÃO COM A ODONTOLOGIA (osteonecrose) .....             | 19 |
| 2.3 DIAGNÓSTICO.....                                                             | 20 |
| 2.4 HISTOLOGIA.....                                                              | 24 |
| 2.5 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO.....                                                | 24 |
| Protocolo de atendimento para pacientes em tratamento para<br>neoplasias .....   | 25 |
| Protocolo de atendimento para pacientes em tratamento para<br>osteonecrose ..... | 26 |
| 3 DISCUSSÃO.....                                                                 | 27 |
| 4 CONCLUSÃO.....                                                                 | 30 |
| REFERÊNCIAS .....                                                                | 31 |
| ANEXOS.....                                                                      | 36 |

## 1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que previnem a diminuição da densidade mineral óssea. Eles podem ser usados em uma variedade de indicações terapêuticas, sendo mais comumente prescrita para o manejo de metástases ósseas e principalmente osteoporose<sup>1</sup>. Os BFs são fármacos utilizados com o objetivo de suprir a remodelação óssea, atuando principalmente a nível dos osteoclastos inibindo a quimiotaxia, encurtando seu tempo de vida, diminuindo sua atividade e induzindo apoptose<sup>2</sup>. Quando utilizados como agentes farmacológicos, os bisfosfonatos têm efeitos biológicos essenciais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea<sup>3</sup>.

Atualmente, duas formas de administração dos bisfosfonatos estão disponíveis no mercado, a forma oral e a forma intravenosa. Utilizam-se os bisfosfonatos orais, primariamente, no tratamento da osteoporose, contudo a doença de paget e a osteonecrosis imperfecta também possuem indicações de uso de bisfosfonatos orais, porém menos frequentes. Já os bisfosfonatos intravenosos estão indicados para o tratamento da hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos com metastização óssea, como cancro da mama, próstata e pulmão<sup>4</sup>.

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (BIONJ) é uma condição patológica que é causada pela administração de um medicamento pertencente ao grupo de bisfosfonatos. É caracterizada pela exposição do osso maxilar e/ou mandibular necrosado com base na capacidade dos bisfosfonatos de inibir a atividade osteoclástica, resultando na supressão da renovação óssea e na promoção da preservação e mineralização da estrutura óssea<sup>5</sup>. O risco está associado ao acúmulo das doses da droga, sucedido por anos de tratamento<sup>6</sup>.

Na literatura, a osteonecrose induzida por bisfosfonato foi discutida pela primeira vez em 2001, por Marx e Stern no livro *Oraland Maxilofacial Pathology: A Rationale for the Diagnosis and Treatment*, porém de forma incorreta, pois os autores se referiram a essa condição como uma osteonecrose vascular, tendo em vista que

o osso exposto não sangrou ao ser cortado<sup>7</sup>. Desde então, inúmeros casos têm ocorrido e vem sendo citado na literatura.

Apesar da crescente conscientização sobre a osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos na comunidade médica, há uma falta de estudos clínicos prospectivos em larga escala neste campo em rápida evolução. Discutir medidas preventivas com os pacientes e implementá-las, antes e durante o tratamento com bisfosfonatos, é a melhor opção para reduzir o risco de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos<sup>8</sup>.

O presente trabalho tem como proposta correlacionar o uso terapêutico dos bisfosfonatos com a osteonecrose dos maxilares na odontologia. Buscando, assim, esclarecer seu mecanismo de ação, sua função, e quais suas indicações. Mais especificamente, esta revisão de literatura tem como objetivo investigar como os bisfosfonatos agem e porque eles inibem a ação dos osteoclastos, descrevendo os efeitos causados. Buscando responder se existe algum protocolo confiável para que os pacientes usuários destes fármacos possam ser submetidos a tratamentos odontológicos invasivos, caso necessário, com mais segurança.

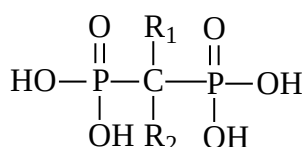
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos (BFs) são um grupo de medicamentos que agem como agentes antirreabsortivos, ou seja, que atuam na diminuição da perda óssea mineral, sendo amplamente utilizados e eficazes para o tratamento de doenças em que há o aumento da concentração de reabsorção osteoclástica. Dentre estas doenças destacam-se a osteoporose pós-menopausa, Doença de Paget, neoplasias (como o mieloma múltiplo e metástase óssea de tumores principalmente na próstata e mama), assim como condições relacionadas à idade, ao sexo e ao sedentarismo do indivíduo<sup>7,9,10</sup>.

A estrutura química dos BFs (Figura 1) pode ser definida como uma cadeia orgânica de fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) ligada covalentemente a dois grupos R1 e R2, na qual o substituinte R1 aumenta a quimisorção e fornece afinidade aos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 está associado à potência antirreabsortiva e a sua interação com a hidroxiapatita. Ademais, esta cadeia também está ligada ao átomo de carbono central, sendo estes compostos análogos químicos do pirofosfato inorgânico, que sendo uma substância endógena pode ser encontrado na urina, cuja função é prevenir a calcificação ao se ligar a hidroxiapatita. Existem hipóteses de que a mineralização óssea é regulada em razão dos níveis de pirofosfato no organismo<sup>10,11,12,13</sup>.

**Figura 1 – Estrutura química dos BFs**

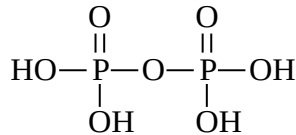


Fonte: Modificado de Van Acker (2016)

O pirofosfato é uma molécula inorgânica, cuja estrutura química é definida por dois grupos de fosfato ligados a um átomo de oxigênio (Figura 2), sendo esse composto um análogo natural dos bisfosfonatos (BFs), que possui alta afinidade pela hidroxiapatita óssea<sup>14,15</sup>. Em razão de sua alta afinidade pelo mineral ósseo, é

possível que os BFs atinjam alta concentração local no mineral ósseo. Por conta disso, os bisfosfonatos são medicamentos utilizados como terapêutica primária para distúrbios ósseos, caracterizados pela remodelação óssea excessiva ou desequilibrada, mediada pelos osteoclastos<sup>14,16,17</sup>.

**Figura 2 – Estrutura química do pirofosfato**



Fonte: Modificado de Van Acker (2016)

Conforme citado anteriormente, a estrutura química da cadeia orgânica P-C-P, onde o átomo de carbono central substitui o oxigênio (O) da molécula de pirofosfato, é responsável pela resistência à degradação enzimática, cujo efeito é o aumento de sua meia vida biológica, na qual influencia o metabolismo ósseo, em que está diretamente relacionado a sua longa disponibilidade metabólica, em razão de não haver uma enzima capaz de romper a ligação com essa cadeia orgânica. Embora o pirofosfato seja um inibidor natural da reabsorção óssea, não pode ser utilizado como medicamento, pois é uma molécula quimicamente instável uma vez que sofre rápida hidrólise enzimática. Desse modo, foram sintetizados os BFs que são análogos estruturais dessa molécula e que também possuem alta afinidade pela hidroxiapatita<sup>15,18</sup>. A hidroxiapatita é um constituinte mineral natural do organismo encontrado no osso representando de 30% a 70% massa de ossos e dentes<sup>19</sup>.

### **Classificação dos BFs**

De acordo com a literatura, os bisfosfonatos podem ser classificados em dois subgrupos conforme sua estrutura química: bisfosfonatos não nitrogenados (não N-BPs) e bisfosfonatos nitrogenados (N-BPs). E o segundo ainda é classificado em três gerações de acordo com o poder antirreabsortivo do fármaco.

Os BFs não nitrogenados de primeira geração são o Clodronato, Etidronato e o Tiludronato. Já o Alendronato, Pamidronato e Ibandronato são N-BPs de segunda

geração. Em seguida, há os nitrogenados de terceira geração, Zoledronato e Residronato<sup>18,20</sup>. Estes compostos estão apresentados nas figuras 3, 4 e 5.

**Figura 3 – BFs não nitrogenados de primeira geração**

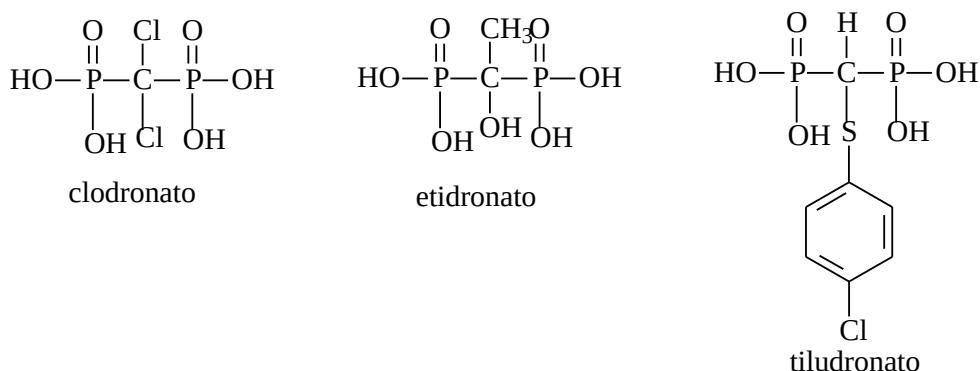


**Figura 4 – BFs nitrogenados de segunda Geração**

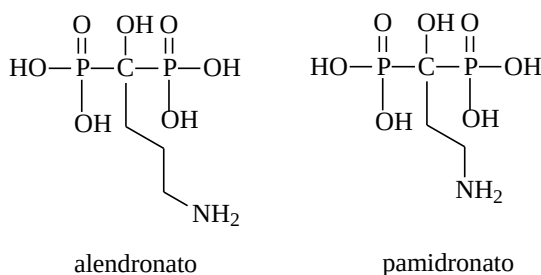
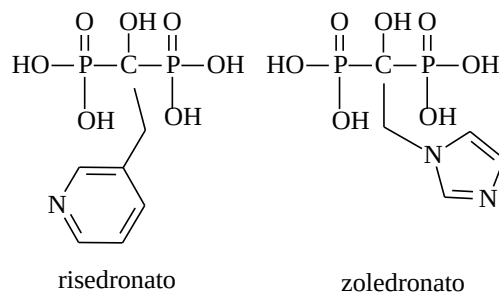


**Figura 5 – BFs nitrogenados de terceira Geração**



Fonte (figura 3, 4 e 5): Modificado de Van Acker (2016)

Conforme o quadro 1, quanto maior a potência relativa dos BFs, menor a dose clínica administrada. E ainda pode-se observar que os BFs nitrogenados têm maior potência relativa do que os não nitrogenados<sup>20</sup>. O substituinte R<sup>2</sup> é um determinante da potência dos bisfosfonatos para inibir a reabsorção óssea. Também é importante ressaltar que a presença de um grupo de nitrogênio ou amino aumenta a potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em relação aos bisfosfonatos não contendo nitrogênio<sup>14,22</sup>.

**Quadro 1 – Classificação dos BFs**

| <b>Substância</b> | <b>Classificação química</b> | <b>Via de administração</b> | <b>Potência relativa</b> |
|-------------------|------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Etidronato        | Não-amino-BP                 | Oral                        | 1                        |
| Clodronato        | Não-amino-BP                 | Oral                        | 10                       |
| Tiludronato       | Não-amino-BP                 | Oral                        | 10                       |
| Alendronato       | Amino-BP                     | Oral                        | 500                      |
| Ibandronato       | Amino-BP                     | Oral/IV                     | 1.000                    |
| Risendronato      | Amino-BP                     | Oral                        | 2.000                    |
| Zolendronato      | Amino-BP                     | IV                          | 10.000                   |

Fonte: Modificado de Giribone (2013) e Coelho (2010)

### **Mecanismo de ação dos BF's**

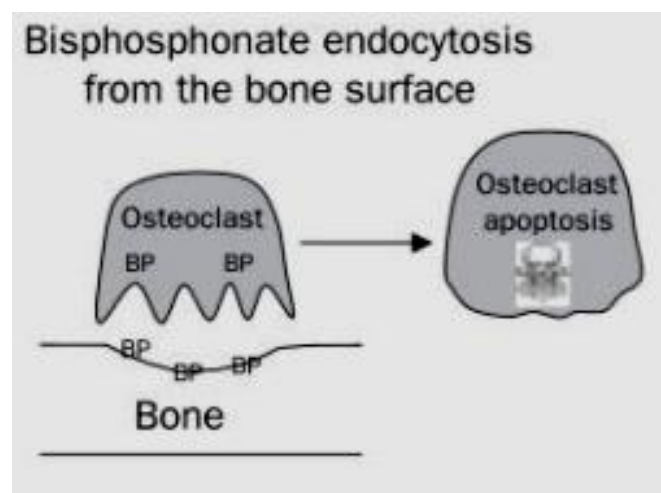
Anteriormente, acreditava-se que o mecanismo de ação dos BFs era somente físico-químico, porém atualmente sabe-se que também há atuação em nível celular e molecular<sup>25</sup>.

No mecanismo de ação físico, o BP's ao se ligar ao  $\text{Ca}^{+}$  é absorvido, e em seguida é distribuído nas diferentes zonas, onde o cálcio está mais exposto. Devido a sua grande afinidade pela hidroxiapatita, o bisfosfonato se adere ao tecido ósseo durante a mineralização da matriz óssea. O segundo é a nível celular, em que o alvo principal é o osteoclasto que constitui uma célula que compõe a matriz óssea, multinucleada e está envolvida na reabsorção e remodelagem do tecido ósseo. Os bisfosfonatos são incorporados na matriz óssea e durante a absorção, se encontram nos osteoclastos. Os BP's provocam perda de aderência dos osteoclastos da matriz óssea, quando encontrados em altas concentrações, na qual resulta na degradação dos osteoclastos. Já a nível molecular, os bisfosfonatos penetram nos osteoclastos por endocitose, na qual são diferenciadas devido às duas classes de bisfosfonatos<sup>26</sup>.

Os não N-BPs também denominados de primeira geração ou bisfosfonatos simples são responsáveis por inibir a função dos osteoclastos e induzir a apoptose, pois ocorre a inibição dos osteoclastos ao serem incorporados pelas moléculas de adenosina trifosfato (ATP)<sup>14,27</sup>. Há a hipótese que a apoptose dos osteoclastos está relacionada ao acúmulo intracelular desses análogos não hidrolisáveis da ATP seja citotóxico para os osteoclastos, pois ocorre a inibição de diversos processos celulares dependentes da ATP<sup>16</sup>.

Por sua vez, os N-BPs ou bisfosfonatos de segunda ou terceira gerações, não metabolizam os análogos da adenosina trifosfato (ATP), na qual ocorre a inibição da síntese do farnesil pirofosfato (FPP), sendo essa uma enzima reguladora do ácido mevalônico devido a sua alta afinidade ao tecido ósseo, por essa razão, resulta-se na apoptose dos osteoclastos. Pode-se concluir que apesar de ambos inibirem a ação dos osteoclastos, os mecanismos são distintos<sup>20</sup>. Na figura 6, pode-se observar esse mecanismo de ação.

**Figura 6 – A endocitose dos osteoclastos, mediada pelos bisfosfonatos, leva a inibição da FPP e apoptose dos osteoclastos**



Fonte: Modificado de Drake (2008)

Em suma, o mecanismo principal de ação dos bisfosfonatos é atuar sobre os osteoclastos, células responsáveis pela remodelação óssea. Diante disso, os BPs ao serem depositados na matriz óssea são fagocitados, na qual produzem o aumento da morte celular, por conseguinte, há a diminuição da reabsorção óssea, em que a taxa de remodelação óssea é modificada<sup>23</sup>.

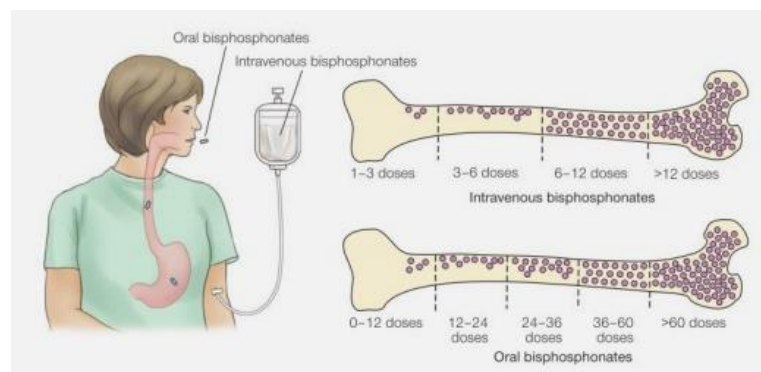
## Farmacocinética

Os bisfosfonatos apresentam propriedades farmacocinéticas em comum, como: baixa absorção intestinal, alta afinidade ao mineral ósseo, efeitos inibitórios no osteoclasto, retenção óssea prolongada e eliminação na urina, e podem ser administrados por via oral ou intravenosa (IV). Em relação ao metabolismo, os BPs apresentam baixa absorção na parte superior do intestino delgado, devido à baixa lipossolubilidade desse composto na qual se resulta em um transporte transcelular limitado. Ao entrarem na corrente sanguínea, o bisfosfonato liga-se a hidroxiapatita, na qual se encontram inativos e o excesso é excretado pelo rim. Após serem libertados, durante a remodelação óssea, os BFs são transportados até os osteoclastos, onde inibem a função dos osteoclastos e diminuem o seu tempo de vida<sup>7,28</sup>.

Na terapêutica dos BFs, a taxa de reabsorção óssea diminui 70% nos 3 primeiros meses de tratamento na qual permanecem constantes. A meia vida inicial dos BFs é de 10 dias, porém sua meia vida terminal pode perdurar por 10 anos. Pode-se citar como exemplo, o Alendronato, BFs nitrogenado, cuja administração é por via oral, na qual a sua meia vida terminal estimada é de 10,9 anos<sup>29</sup>.

OS BFs podem ser administrados por via oral e por VI e ambas as formas apresentam diferenças a nível de potência onde é necessária uma dose menor do fármaco quando administrado por via intravenosa do que por via oral considerando a mesma concentração do fármaco a nível ósseo. De acordo com a Figura 7, para uma determinada concentração do medicamento é necessário 1-3 doses caso seja via intravenosa e quatro vezes mais esta concentração caso seja por via oral<sup>30,31</sup>.

**Figura 7 – Administração por via oral e intravenosa dos bisfosfonatos**



Fonte: (ANTUNES, 2018)

A absorção dos bisfosfonatos orais pode ser prejudicada por alimentos, principalmente aqueles que contêm cálcio. Por isso, os BPs orais devem ser administrados em jejum e apenas com água, sem ingestão de laticínios, suco de laranja ou bebidas que contenham cafeína. Após a ingestão, o paciente não deve comer por pelo menos 30 minutos, caso o fármaco de escolha seja o Alendronato ou Risendronato, e até 60 minutos caso seja o Ibandronato. Essa regra, no entanto, não se aplica aos BPs intravenosos, como Ibandronato, Pamidronato e Zoledronato<sup>32,33</sup>, pois após a sua administração entram direto na corrente sanguínea.

## **2.2 BISFOSFONATOS E A RELAÇÃO COM A ODONTOLOGIA (OSTEONECROSE)**

Pode-se descrever a osteonecrose como uma condição irreversível que não regenera, na qual o tecido ósseo perde sua capacidade de remodelação e vascularização, e conseqüentemente na área onde foi realizada a intervenção ocorre à necrose. A necrose é o principal efeito adverso dos bisfosfonatos<sup>34,35</sup>. O uso crônico dos bisfosfonatos pode causar como efeito colateral a osteonecrose dos maxilares após tratamento odontológico.

A osteonecrose associada aos bisfosfonatos (OAB) tanto pode ocorrer na maxila quanto na mandíbula, se caracteriza por uma área de osso que se encontra exposto de difícil reparo, acometendo pacientes que mantém ou que já fizeram o uso contínuo de bisfosfonatos (BFs), mesmo não sendo submetidos à irradiação do complexo maxilo-mandibular<sup>36,37</sup>. A OAB é uma entidade clínica relativamente recente e grave, que afeta a qualidade de vida, produzindo morbidade significativa no doente afetado<sup>38</sup>.

A OAB pode ser dolorosa, persistente e não responder aos tratamentos convencionais, tais como debridamento, antibioticoterapia e oxigenoterapia hiperbárica. Independente do agente causal, a osteonecrose se caracteriza pela necrose óssea. Muitas vezes, esse osso não vital, encontra-se acompanhado por inflamação da mucosa e infecção secundária<sup>35,4</sup>. Apresenta-se clinicamente,

como uma perda de continuidade da mucosa bucal com exposição do osso subjacente. Pacientes que receberam tratamento com bisfosfonato com objetivo de retardar o processo de metástase óssea de algumas neoplasias malignas, como tratamento de mieloma múltiplo, câncer de próstata e mama, e tratamento da doença de Paget e da Osteoporose são pacientes comumente afetados por essa condição<sup>37,38</sup>.

Fatores predisponentes para o desenvolvimento da OAB incluem tipo de medicamento usado, a via de administração, o tempo de utilização dos bisfosfonatos, a administração concomitante a outros fármacos, a presença de outras doenças sistêmicas bem como a realização de procedimentos cirúrgicos intrabucais<sup>6,39</sup>, principalmente onde há a manipulação de tecido ósseo em maxila e/ou mandíbula<sup>37</sup>.

Ainda não está totalmente esclarecida a predileção pela mandíbula, porém há indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos gnáticos durante a sua função, fazem com que micro danos fisiológicos venham ocorrer na cavidade oral. Com o uso do bisfosfonato alterações no processo de remodelação óssea acontecem, resultando em uma reparação óssea insatisfatória<sup>6,40</sup>.

A administração do bisfosfonato é feita por via oral ou via endovenosa, sendo a primeira mais indicada para o tratamento da osteoporose e a segunda para pacientes sob tratamento quimioterápico<sup>41</sup>. A administração por via parenteral está associada a um grande número de casos de osteonecrose maxilar. Devido à afinidade do bisfosfonato pela hidroxiapatita, o medicamento é rapidamente conduzido ao osso e vai se acumulando com o tempo. Os BFs com nitrogênio são os mais potentes, porém oferecem mais riscos de desenvolvimento de osteonecrose que os não nitrogenados<sup>6,41</sup>. Grande parte dos casos de osteonecrose ocorreu em pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa, pois são fármacos mais fortes. O uso concomitante com corticosteróides, imunossupressores, quimioterápicos aparentemente também têm relação com a OAB<sup>10,35,40</sup>.

Distinguir outras entidades mais comuns antecede o diagnóstico preciso da OMAB, como sinusite, gengivite/periodontite, cáries, osteíte alveolar, patologia

periapical, alterações da articulação temporomandibular, tumor primário da mandíbula, metástase tumoral e osteomielite da mandíbula<sup>4</sup>.

Foi definido, e atualizado em 2014, pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) três critérios com intuito de diagnosticar com mais facilidade casos de Osteonecrose Mandibular Associada ao uso de Bisfostonatos (OMAB). Para detectar casos de OMAB precisam estar presentes simultaneamente os critérios a seguir:

- Doente esteve ou está em tratamento com bisfosfonato;
- Presença de necrose óssea na região maxilofacial que persista por mais de 8 semanas;
- Inexistência de história de radioterapia no local<sup>44</sup>.

Os fatores de risco foram identificados, classificados e divididos em categorias pela AAOMS: fatores de risco locais; fatores de risco demográfico e sistêmicos; fatores de risco relacionados com o fármaco e fatores de risco considerados prováveis. São eles:

Fatores de risco locais:

- A cirurgia dento-alveolar (extrações dentárias, implantes dentários, cirurgia periapical) aumenta o risco de OMAB em sete vezes;
- Anatomia local: as lesões são mais frequentes na mandíbula relativamente ao maxilar superior (ratio 2/1) e em regiões com mucosa menos espessa sobre proeminências ósseas (tórus lingual, crista milohioideia, tórus palatino);
- Doença oral concomitante: os doentes com doença inflamatória dentária concomitante têm sete vezes mais risco de desenvolverem OMAB.

Fatores de risco sistêmicos e demográficos:

- Idade: aumento do risco em 9% por cada década de vida;
- Raça: risco maior nos caucasianos;

- Tipo de neoplasia maligna: risco maior nos doentes com mieloma múltiplo seguido do cancro da mama;
- Osteopenia/osteoporose diagnosticada concomitantemente com neoplasia maligna;

Fatores de risco relacionados com o fármaco:

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

Fatores de risco considerados prováveis:

- Corticoterapia, diabetes, consumo de tabaco, consumo de álcool, higiene oral deficiente e quimioterapia<sup>9</sup>.

## 2.3 DIAGNÓSTICO

Para um diagnóstico mais correto em casos de suspeita de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, deve-se levar em consideração a história clínica do paciente, o exame clínico e os exames complementares. Por um longo período a OAB pode apresentar-se como assintomática e seu diagnóstico sendo possível somente através de exames radiográficos. Eles possibilitam uma melhor visão da situação e dimensão da doença, permitindo que se defina o tratamento mais adequado e possibilitando um controle futuro<sup>42</sup>.

Baseando-se na aparência clínica a Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS) classifica a osteonecrose associada ao bisfosfonato (OAB) em quatro estágios (Quadro 2), incluindo recomendações terapêuticas específicas para cada um desses estágios<sup>37</sup>. Nos estágios I e II o tratamento preconizado inicialmente é conservador, incluindo o uso de enxaguantes bucais com soluções antibacterianas e/ou antibioticoterapia. Já o estágio III deve ser tratado por meio de abordagem cirúrgica, incluindo debridamento e/ou ressecção do osso infectado<sup>9,37</sup>.

Quadro 2 – Estadiamento e estratégias de tratamento para OAB

| ESTÁGIO DA OAB           | DESCRIÇÃO                                                                                                                                                                                   | ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Paciente de risco</b> | Paciente tratado com bisfosfonato, sem evidência de osso necrótico.                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não requer tratamento</li> <li>• Orientações ao paciente</li> </ul>                                                                                                |
| <b>Estágio 0</b>         | Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com sinais e sintomas inespecíficos.                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Manejo sistêmico (uso de medicamentos analgésicos e antibióticos)</li> </ul>                                                                                       |
| <b>Estágio 1</b>         | Osso exposto e necrótico, em pacientes assintomáticos, sem sinais de infecção.                                                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento não-cirúrgico (enxaguatório bucal bactericida, acompanhamento, orientações ao paciente, revisão das indicações da terapia com bisfosfonatos)</li> </ul> |
| <b>Estágio 2</b>         | Osso exposto e necrótico associado à infecção, com ou sem supuração.                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sintomático com antibióticos orais, enxaguatório bucal bactericida, controle da dor</li> <li>• Debridamento superficial</li> </ul>                      |
| <b>Estágio 3</b>         | Osso exposto e necrótico associado à dor, infecção e um ou mais achados: osso necrótico além dos limites do osso alveolar resultando em fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Enxaguatório bucal bactericida, antibioticoterapia e controle da dor</li> <li>• Debridamento / ressecção cirúrgica</li> </ul>                                      |

Fonte: Modificado de Ruggiero (2014)

Pacientes de risco se caracterizam por doentes sem evidência clínica de osso necrótico exposto, mesmo estando em tratamento com bisfosfonatos.

Pacientes no estágio 0, não possuem exposição óssea ou sinais que evidenciam a presença de osso necrótico, porém apresentam achados clínicos, como odontalgia não odontogênicas, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a articulação temporo-mandibular, dor sinusal, podendo esta estar

associada a uma inflamação e a um aumento do volume da mucosa da parede do seio, alteração da função neurosensorial, perda do suporte de peças dentárias, sem relacionamento com doença periodontal, fístula periodontal/periapical não associada a necrose pulpar, causada por cárie, trauma ou restaurações. E radiograficamente também é possível observar perda de osso alveolar ou reabsorção sem relação com doença periodontal, alterações do padrão trabecular (sem osso novo nos alvéolos que foram submetidos a extração), regiões com presença de osteosclerose que envolvem o osso alveolar ou o osso basal e espessamento do ligamento periodontal.

Pacientes no estágio 1 apresentam uma área de osso necrótico exposto ou fístula assintomáticos (Figura 8) e sem evidência de sinais de infecção, radiograficamente as imagens podem ser compatíveis com o estágio 0 ao nível do osso alveolar.

**Figura 8 – Exposição óssea assintomática**



Fonte: (ANTUNES, 2018)

Em pacientes no estágio 2 é possível observar uma exposição da área que tem osso necrótico ou fístula e com a presença evidente de infecção, como na figura 9, já apresentam sintomatologia e através da radiografia pode-se observar fenômenos radiográficos típicos do estágio 0, ao nível do osso alveolar.

**Figura 9 – Exposição óssea da mandíbula**



Fonte: (ANTUNES, 2018)

Pacientes de estágio 3 (Figura 10) estão na fase mais avançada da doença e a mais grave, com exposição óssea necrótica ou processos fistulosos com infecção evidente. Sintomas como exposição do osso necrótico que se estende além do osso alveolar e que pode levar a fratura patológica, fístula oroantral/oronasal e osteólise que se estende até ao bordo inferior da mandíbula ou pavimento do seio também são sintomas desse estágio<sup>35</sup>.

**Figura 10 – Exposição óssea da mandíbula com extensão para o bordo inferior**



Fonte: (ANTUNES, 2018)

## 2.4 HISTOLOGIA

A osteonecrose maxilar possui características histológicas que incluem osso necrótico com colônias bacterianas e tecido de granulação<sup>43</sup>, bem como diminuição da vascularização e do número de osteoblastos<sup>44</sup>. Espécimes biopsiados da lesão exibem colônias fúngicas e bacterianas. Em pacientes neoplásicos, tais lesões ocorrem independentemente da existência de metástases nos maxilares<sup>43,44</sup>.

## 2.5 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO

Pacientes em tratamento com bisfosfonato ou, que já tenha feito o uso do medicamento, devem ter um atendimento cuidadoso, visando minimizar a ocorrência da osteonecrose. Como a condição é de difícil tratamento, protocolos preventivos devem ser adotados, tendo em vista que eles são capazes de prevenir a ocorrência da osteonecrose maxilar e mandibular<sup>45</sup>.

Ainda são necessárias pesquisas mais intensas e mais bem delineadas sobre o assunto, com o objetivo de guiar médicos e cirurgiões dentistas quanto a conduta a ser utilizada para o tratamento desses pacientes. Além disso, existe uma grande lacuna em relação à prevenção da osteonecrose dos maxilares associada ao uso do bisfosfonatos da parte dos profissionais médicos, um encaminhamento prévio ao cirurgião-dentista antes de iniciar a terapia com bisfosfonato seria o ideal<sup>46</sup>.

No período de 1 ano ao redor do mundo estima que cerca de 5.1 milhões de pacientes, acima de 55 anos, receberam prescrição de bisfosfonatos orais para controle e tratamento da osteoporose (dados do United States Food and Drug Administration). E estima-se que a incidência da osteonecrose em pacientes em tratamento de longo prazo com alendronato, via oral, seja em torno de 0,1%, e quando este tratamento se estende por mais de 4 anos pode crescer para 0,21%<sup>47</sup>.

A Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS) desenvolveu um protocolo de atendimento para tratamento dentário de pacientes de risco, que são os pacientes que fazem o uso contínuo de medicamentos com potencial de inibição da reabsorção<sup>9</sup>. É extremamente importante uma avaliação dentária

previamente ao início do tratamento com antirreabsortivos e antiangiogênicos, assim como, informar ao paciente quanto aos riscos potenciais de osteonecrose mandibular<sup>45</sup>. Para aqueles pacientes que já desenvolveram a OAB, mais especificamente no estágio inicial da doença, o plano de tratamento tem como foco principal a preservação da qualidade de vida, a diminuição dos quadros de dor e infecções e a prevenção do surgimento de novas áreas necróticas<sup>6</sup>.

### **Protocolo de atendimento para pacientes em tratamento para neoplasias**

Havendo a possibilidade, o início da terapia com os antireabsortivos deve ser adiada (de 14 a 21 dias) até que a adequação do meio bucal seja estabelecida. Essa determinação que deve ser tomada pelo cirurgião dentista juntamente com o oncologista responsável pelo tratamento<sup>45</sup>. A adequação deve incluir anamnese completa, exame clínico detalhado e exames radiográficos.

A identificação da presença de mobilidade dentária, doença periodontal, raízes residuais, lesões de cárie, patologias periapicais, falta de estabilidade de próteses e possíveis áreas de trauma causadas pelo uso dessas próteses também são de extrema importância na manutenção da saúde dos tecidos bucais, assim como na prevenção de ocorrências da osteonecrose dos maxilares<sup>9</sup>.

Dentes difíceis de restaurar ou com prognóstico ruim devem ser extraídos. Manter uma boa higiene oral e cuidados dentários é de suma importância na prevenção de doenças dentárias que pode exigir cirurgia. Procedimentos que envolvam lesão óssea direta devem ser evitados<sup>9</sup>. Além disso, a colocação de implantes dentários (Figura 11) deve ser evitado no paciente oncológico recebendo terapia antirreabsortiva<sup>45,9</sup>.

**Figura 11 – Exposição óssea sobre a cervical da prótese do implante do dente 11**



Fonte: (MATTIS, 2016)

Pacientes em tratamento com bisfosfonatos intravenosos, somente os tratamentos eletivos devem ser realizados, e procedimentos mais invasivos devem ser evitados sempre que possível, uma vez que o risco de ocorrência da osteonecrose é aumentado nesses pacientes. Caso não possa ser evitado, é necessário o contato com o médico oncologista responsável e o acompanhamento deste paciente. Estes pacientes devem relatar qualquer alteração como edema ou exposição óssea ao Cirurgião Dentista, e prezar ainda mais pela saúde bucal<sup>45</sup>.

### **Protocolo de atendimento para pacientes em tratamento para osteoporose**

Já houve o consenso da suspensão do bisfosfonato por um período determinado de tempo para pacientes em tratamento de osteonecrose que necessitavam extrações dentárias ou outros procedimentos que envolvesse o acesso ao tecido ósseo. Porém, a falta de evidências a respeito da alteração do risco de incidência de osteonecrose invalidou este protocolo<sup>45</sup>, extrações e procedimentos mais invasivos deixaram de ser contra-indicados em pacientes que receberam a medicação por um período menor que 4 anos, não necessitam descontinuar a medicação durante a realização do procedimento<sup>9</sup>.

Recomenda-se que no caso de instalação de implantes dentários, solicitar que os pacientes assinem um termo de consentimento livre e esclarecido, informando os possíveis riscos de falha de implante a longo prazo e do risco, mesmo que baixo, do desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

Em pacientes em uso da medicação há mais de quatro anos, a pausa é indicada, deve-se respeitar a orientação de pausa na terapia de 2 meses antes e 3 meses após a intervenção<sup>45,9</sup>.

### 3 DISCUSSÃO

O grupo de medicamentos antirreabsortivos como os bisfosfonatos, atuam na diminuição da perda óssea mineral, e são utilizados para tratamentos de doenças como osteoporose pós-menopausa, doença de Paget e neoplasias. Embora tragam bons resultados no tratamento destas patologias, os autores são unânimes em afirmar que a necrose é o principal efeito adverso dos bisfosfonatos.

De acordo com a literatura, diversos autores afirmam que a estrutura química dos bisfosfonatos é definida como uma cadeia orgânica de fosforo-carbono-fosforo(P-C-P). Esses autores também sugerem que essa cadeia é ligada covalentemente a dois grupos, o substituinte R1, responsável pelo aumento da quimisorção e afinidade aos cristais ósseos, e o substituinte R2, relacionado a potência antirreabsortiva e sua interação com a hidroxiapatita<sup>10,11,12,13</sup>.

É importante ressaltar que o pirofosfato é uma molécula inorgânica, análoga natural dos bisfosfonatos, que possui alta afinidade com a hidroxiapatita óssea<sup>14,15</sup>. Em razão a sua alta afinidade ao mineral ósseo, é previsível que os bisfosfonatos atinjam alta concentração local no mineral ósseo, por conta disso, os BFs são medicamentos utilizados para tratamento de distúrbios ósseos<sup>16,17</sup>.

O mecanismo de ação dos não N-BPs e dos N-BPs são distintos. Em relação ao mecanismo de ação dos não N-BPs é responsável por inibir a função dos osteoclastos e induzir a apoptose, ao serem incorporados pelas moléculas de ATP<sup>14,27</sup>. Já o mecanismo de ação dos N-BPs é inibir a síntese de FPP, enzima reguladora do ácido mevalônico, e que devido sua alta afinidade ao tecido óssea, resulta na apoptose dos osteoclastos<sup>20</sup>. Em suma, pode-se concluir que o principal mecanismo de ação dos bisfosfonatos é atuar sobre os bisfosfonatos<sup>23</sup>.

É interessante compreender que os BFs não nitrogenados (Etidronato, Clodronato e Tiludronato) em comparação aos BFs nitrogenados (Alendronato, Ibandronato, Risendronato E Zoledronato) possuem uma potência relativa menor<sup>20</sup>. Além disso, é importante salientar que a potência antirreabsortiva dos bisfosfosnatos nitrogenados é maior, devido a presença do grupo amino<sup>14,22</sup>.

Segundo a literatura, alguns autores afirmam que os bisfosfonatos em geral apresentam as seguintes propriedades farmacocinéticas: baixa absorção intestinal, alta afinidade ao mineral ósseo, efeitos inibitórios no osteoclasto, retenção óssea prolongada e eliminação na urina<sup>7,28</sup>. A administração dos BFs pode ser por via oral ou intravenosa (IV). O Etidronato, Clodronato, Tiludronato, Alendronato, Ibandronato e Risendronato são bisfosfonatos administrados por via oral. Já o Ibandronato e o Zolendronato são administrados por via intravenosa<sup>23,24</sup>. É essencial evidenciar que esses fármacos apresentam diferenças nos níveis de potência, onde é necessária uma dose menor do fármaco quando administrado por via intravenosa<sup>30,31</sup>.

A osteonecrose, na literatura, é caracterizada por uma área de osso exposto de difícil reparo. O tratamento terapêutico com bisfosfonatos previamente ao tratamento odontológico, principalmente em procedimentos cirúrgicos intrabuciais onde há a manipulação de tecido, pode causar como efeito colateral a osteonecrose<sup>6,39</sup>. Observa-se que a osteonecrose tanto ocorre em maxila, quanto em mandíbula<sup>36,37</sup>, porém há inícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico que são submetidos os ossos gnáticos durante a sua função, apresentam uma predileção pela mandíbula.

A OAB foi classificada pela Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial em quatro estágios<sup>9</sup>, onde cada estágio possui seu protocolo de recomendações terapêuticas e estratégia de tratamento, baseando-se na aparência clínica, variando em relação à presença de osso exposto, sintomatologia dolorosa e relação ao dano sofrido pelos tecidos envolvidos<sup>37</sup>.

Um protocolo de atendimento para tratamento dentário de pacientes que fazem o uso de medicamentos com potencial de inibição da reabsorção foi desenvolvido pela AAOMS<sup>9</sup>. Em pacientes em tratamento para neoplasias, havendo a possibilidade, o início do tratamento com o medicamento deve ser adiado por 14 a 21 dias, decisão essa que deve ser tomada em conjunto entre o cirurgião dentista e o oncologista responsável pelo tratamento. Procedimentos que envolvam lesão óssea direta devem ser evitados em paciente recebendo terapia antirreabsortiva e somente tratamentos eletivos devem ser realizados<sup>9,45</sup>.

Na literatura pesquisada, afirma-se que já houve o consenso da suspensão do bisfosfonato por um período determinado de tempo para pacientes em tratamento

de osteonecrose que necessitavam extrações dentárias ou outros procedimentos invasivos. No entanto, a falta de evidências a respeito da alteração do risco de incidência de osteonecrose invalidou este protocolo<sup>45</sup>. Sendo assim, pacientes que receberam a medicação por um período menor que 4 anos, não necessitam descontinuar a medicação durante a realização de tratamentos odontológicos<sup>9</sup>. A recomendação da suspensão temporária da terapia com BF's deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco do tratamento, o tipo de droga usada e o tempo de uso. Pacientes em uso do Bfs há mais de quatro anos tem indicação de pausa, orienta-se a pausa de 2 meses antes e 3 meses após a intervenção<sup>9,45</sup>.

É fundamental para os pacientes que já desenvolveram a OAB, ter como foco principal no plano de tratamento doença a preservação da qualidade de vida, a diminuição dos quadros de dor e infecções e a prevenção do surgimento de novas áreas necróticas<sup>6</sup>.

Por fim, podemos observar que é crescente a conscientização sobre a osteonecrose e a correlação direta ao uso do bisfosfonato, porém ainda é necessário mais estudos para esclarecer a sua atuação, o que poderá favorecer a criação de um protocolo eficiente para o tratamento da mesma. E isso reforça que a parceria entre o médico e o cirurgião dentista na busca de medidas preventivas é essencial antes e durante o tratamento com bisfosfonato, para que haja a redução de risco de osteonecrose associada ao medicamento. Autores afirmam que uma avaliação minuciosa e um tratamento odontológico prévio evitariam casos de osteonecrose maxilar/mandibular.

## 4 CONCLUSÃO

Diante da revisão de literatura efetuada, é nítido que pacientes que fazem ou fizeram o uso de medicamentos da classe dos bisfosfonatos correm o risco de desenvolver a osteonecrose após serem submetidos a procedimentos odontológicos invasivos. É uma condição rara, contudo pode trazer sérias complicações aos pacientes afetados. O tipo de medicamento usado, a via de administração, o tempo de utilização dos bisfosfonatos, a administração concomitante a outros fármacos e a presença de outras doenças sistêmicas são fatores predisponentes para o desenvolvimento da OAB. Grande parte dos casos de osteonecrose ocorreu em pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa.

Nesse contexto cabe ressaltar que ainda são necessárias pesquisas mais intensas e mais bem delineadas sobre o assunto, pois ainda não há um tratamento totalmente eficaz para a patologia e a ênfase está na prevenção da doença. A prevenção é fundamental no combate à OAB, é de suma importância uma anamnese criteriosa, associada a uma interação do médico que realiza a prescrição da medicação com o cirurgião-dentista do paciente. O encaminhamento do paciente ao CD, previamente ao uso do bisfosfonato, é fundamental para evitar que procedimentos sejam feitos de forma negligenciada, possibilitando estabelecer um protocolo de tratamento odontológico mais seguro antes do início da terapia medicamentosa, sendo assim, evitando futuros casos de osteonecrose associada ao bisfosfonato.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sturrock A, Preshaw PM, Hayes C, Wilkes S. Attitudes and perceptions of GPs and community pharmacists towards their role in the prevention of bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw: a qualitative study in the North East of England. *BMJ Open*. 2017;7(9):e016047.
2. Guimarães J. Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos: Um procedimento seguro?. *Rev Maxillaris*. 2012;28-33.
3. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80-100.
4. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: Uma patologia secundária grave. *ArquiMed*. 2009;181-185.
5. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate – associated osteonecrosis of the jaw: a review. *J AmDentAssoc*. 2009;140:864-875.
6. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev. Bras Reumatol*. 2012;52(2):260-270.
7. De Ponte FS. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: A multidisciplinary approach. Itália: Springer; 2012.
8. Otto S, Pautke C, Van denWyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication – related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:177-87.
9. Ruggiero SL et al. American Association of oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication – related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-1956.

10. Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. RFO. 2011;16(3):347-352.
11. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL. Cellular and molecular mechanism of action of bisphosphonate. Cancer. 2000;88(11):2961-2978.
12. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. Pediatrics. 2007;119(2):150-162.
13. Chapurlat RD, Delmas PD. Drug insight: bisphosphonates for post menopausal osteoporosis. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2006;2(4):211–219.
14. Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. Ann N Y Acad Sci. 2006;1068:367-401.
15. Fernandes C, Leite RS, Lancas FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Quim Nova. 2005;28(2):274-280.
16. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc. 2008(9):1032-45.
17. Drake MT, Clarke BL, Lewiecki EM. The pathophysiology and treatment of osteoporosis. Clin Ther. 2015;37(8):1837-1850.
18. Cheng A et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. Aust Dent J. 2005;50(4):4-13.
19. Costa ACFM et al. Hidroxiapatita: Obtenção, caracterização e aplicações. Rev Eletr Mat Proc. 2009;4:29-38.
20. Endo Y et al. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Biol Pharm Bull. 2017;40(6):739-750.
21. Van Acker HH, Anguille S, Willems Y, Smits EL, Van Tendeloo VF. Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. Pharmacol Ther. 2016;158:24-40.

22. Dunford JE et al. Structure – activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen - containing bisphosphonates. *J PharmacolExpTher.* 2001;296(2):235-42.
23. Giribone J, Catagnetto P. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos; lo que el odontólogo debe saber hoy: pautas y protocolos. *Odontoestomato.* 2013;15(21):45-58.
24. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte I: etiologia e apresentação clínica. *RevPortEstomatolMedDentCirMaxilofac.* 2010;51:95-101.
25. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002; 4(1): 30-34.
26. Moutte MES. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonatos [dissertação]. Portugal: Instituto Universitário Egas Moniz. 2017.
27. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *ClinCancer Res.* 2006;12(20):6222-6230.
28. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2007;131(3):311-320.
29. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007;86:1022-1033.
30. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate – induced osteonecrosis of the jaws. *J Oral MaxillofacSurg.* 2008;66(8):140-141.
31. Antunes JPM. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos [dissertação]. Portugal: Instituto Universitário Egas Moniz. 2018.
32. Papapoulos SE. Bisphosphonates in the Management of postmenopausal osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. *Osteoporosis.* 2ª ed. San Diego. Academic Press. 2001:631-650.

33. Barrett J, Worth E, Bauss F et al. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol*. 2004;44:951–96.
34. Poubel VLN, Cruz DSM, Gil LF, Normeu Lima-Júnior N, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilomandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac*. 2012;12(1):33-42.
35. Antunes JPM. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos. Portugal: Instituto Universitário Egas Moniz, 2018. Trabalho de conclusão de Mestrado Integrado em Medicina Dentária.
36. Nicolatou-Galitis O, & Migliorati C. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive bone targeting agents (BTAs): the power of e-learning. *Ecancermedicalscience*. 2018;12,10–13.
37. Lacerda JCT, Junior AACP, Macedo LM, Moreira LIR, Alves JFCS. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*. 2017;17(1):40-45.
38. Marx PE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61(9):1115-1117.
39. Bast F, Groß A, Hecht L, & Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Współczesna Onkologia*. 2013;3(3):281–285.
40. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):568-585.
41. Carvalho PSP de, Santos HF, Duarte BG, et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. *RFO, Passo Fundo*. 2010;15(2):183-89.
42. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, & Compston, J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management. *Osteoporosis International*. 2015;27(3), 853–859.

43. Mortensen M, Lawson W, Montazen A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope*, Philadelphia. 2007;117(1):30-34.
44. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J. Managing the care of patients with Bisphosphonate associated osteonecrosis. *Journal of American Dental Association*. 2005;136(12):1658-1668.
45. Sousa A et al. Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos. *Rev Saúde*. 2018;12(1-2):54-61.
46. Costa LLR, Mendes TM, Santos LS, Mendes PHC. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. *Rev da Universidade Vale do Rio Verde*. 2019;17(1):1-8.
47. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent*. 2013;61(5):33-38.
48. Mattis F, Gomes F, Mayer L. Perda Tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. *Rev ACBO*. 2016;5(1).