

RISCO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES APÓS CIRURGIA DE IMPLANTES DENTÁRIOS EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE BISFOSFONATOS

Carlos Alberto Medeiros Martins*
Miriam Kemper**

RESUMO

Com o aumento da expectativa de vida, cada vez mais pacientes objetivam a reabilitação do sistema estomatognático. A maioria deles necessitam de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes dentários osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma infinidade de medicamentos tanto por tratamento de alguma patologia como pelo próprio avanço da idade. Um dos mais utilizados são os bisfosfonatos que vem sendo prescritos em larga escala na atualidade para prevenção de osteoporose e osteopenia, podendo estar relacionados com a ocorrência de Osteonecrose tanto em maxila quanto mandíbula, levando a perda de implantes e infecção crônica a nível ósseo. O presente estudo utilizou como metodologia uma revisão bibliográfica de artigos científicos, livros de odontologia e farmacologia. O trabalho terá como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os riscos da utilização dos bisfosfonatos concomitantemente a procedimentos cirúrgicos reabilitadores do sistema estomatognático procurando esclarecer aos cirurgiões dentistas a importância de saber a verdadeira indicação, contraindicação, farmacocinética e farmacodinâmica deste medicamento. Concluiu-se que o risco em potencial de osteonecrose necessita ser explicado aos pacientes, antes ou depois da instalação dos implantes, se o tratamento com bisfosfonatos for indicado, sendo conveniente também que antes de iniciar o tratamento para osteoporose o médico encaminhe o paciente para uma avaliação odontológica.

Palavras-chave: Implantes Dentários; Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a bisfosfonatos; Osteonecrose.

ABSTRACT

With increasing life expectancy more and more patients aimed to rehabilitate the stomatognathic system. Most of them require a surgical-restorative treatment, especially through osseointegrated dental implants, however often make regular use of a infinity of drugs both for treatment of a pathology as by own advancing age. One of the most used are the bisphosphonates that has been prescribed on a large scale nowadays for preventing osteoporosis or osteopenia, can be related to the occurrence of osteonecrosis both jaw leading to loss of implants and chronic bone infection level. The study at hand considers a variety previous pharmacology and odontology scientific publications. This work deals to investigate the risks of bisphosphonates use with rehabilitation surgical procedures of the stomatognathic system procedures, with the intent of clarifying to dental surgeons the importance of knowing the true recommendation, contraindication, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of this medicine. It is concluded that the potential risk of osteonecrosis has to be explained to patients, before and after the implants are installed, if the treatment with bisphosphonates is indicated, it is also convenient that before the treatment for osteoporosis starts the doctor refers the patient for an odontological evaluation.

Keywords: Dental Implants; Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Osteonecrosis.

*Capitão Dentista do Serviço de Saúde. Curso de Formação de Oficiais pela Escola de Formação Complementar do Exército (EsFCEx) em 2011. Especialização em Aplicações Complementares às Ciências Militares pela Escola de Formação Complementar do Exército (EsFCEx) em 2011.

**Capitão Dentista do Serviço de Saúde. Curso de Formação de Oficiais pela Escola de Saúde do Exército (EsSEEx) em 2007. Especialização em Ciências Militares pela Escola de Aperfeiçoamento de Oficiais (EsAO) em 2015.

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos usados para o tratamento de várias condições médicas e a sua utilização tem aumentado consideravelmente nos últimos anos, com novas recomendações para a sua utilização. Indicações atuais incluem o tratamento de mieloma múltiplo, hipercalemia maligna, lesões osteolíticas de doenças metastática, doença de Paget, e mais frequentemente a osteoporose. Embora estes fármacos sejam benéficos foi relatada uma complicação significativa e potencialmente devastadora que é a Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso do Bisfosfonatos.

Conforme Lazarovici et al. (2010a), Rinchuse et al. (2007) e Chaudhry, Ruggiero (2007) com o aumento da longevidade, cada vez mais os pacientes objetivam a reabilitação do sistema mastigatório. A maioria deles necessita de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes dentários osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma variedade interminável de fármacos, tanto por tratamento de alguma enfermidade como pelo próprio avanço da idade. Um dos mais empregados são os bisfosfonatos que vem sendo prescritos em larga escala na atualidade para prevenção de osteoporose e osteopenia, podendo estar relacionados com a ocorrência de osteonecrose nos maxilares, levando a perda de implantes e infecção crônica a nível ósseo.

1.1 PROBLEMA

Os pacientes que necessitam de um tratamento reabilitador, cirúrgico protético através instalação de implantes dentários e fazem uso de bisfosfonatos, correm um risco altíssimo de virem a desenvolver osteonecrose dos maxilares, principalmente quando fazem uso da forma endovenosa da droga e por um tempo extenso, por isto a importância de saber a verdadeira indicação, contraindicação, mecanismo de ação que a droga sofre desde a administração até a excreção, que são: administração, absorção, biotransformação, biodisponibilidade e excreção deste medicamento, tão empregado ultimamente, de forma a minimizar os efeitos adversos da droga em

pacientes que necessitem intervenção cirúrgica nos ossos maxilares, como na instalação de implantes dentários.

Os bisfosfonatos têm sido disponibilizados largamente no tratamento da osteoporose e osteopenia, e são utilizados também para uma variedade de condições menos comuns, tais como a osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna, complicações ósseas associadas a metástases ósseas de neoplasias malignas como câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão. De longe a mais prevalente utilização da droga é para o tratamento da osteoporose e osteopenia.

Embora os bisfosfonatos não estejam diretamente relacionados a uma melhora da sobrevida do enfermo eles tiveram um efeito benéfico substancial sobre a qualidade de vida destes pacientes com neoplasias avançadas que envolvam o esqueleto ósseo. Atualmente o que se busca é uma relação mais próxima entre os odontólogos com os médicos que prescrevem este tipo de medicações, especialmente os reumatologistas, ginecologistas, ortopedistas e os oncologistas, objetivando associar o custo benefício do uso do fármaco (bisfosfonatos) contra os efeitos deletérios do mesmo observado no meio odontológico através do diagnóstico de osteonecrose dos maxilares.

Nos dias de hoje, já com a sabida ocorrência de osteonecrose induzida pelo uso dos bisfosfonatos, a literatura discute a possibilidade de prevenção e tratamento deste tipo de acometimento, assim sendo temos um problema de difícil solução, devemos ter em mente que o tratamento da osteonecrose varia conforme a sua gravidade, indo do estágio inicial de ocorrência onde utilizam-se colutórios bucais, até casos mais graves, onde se indica a intervenção cirúrgica para debridamento local associado ao uso sistêmico de antibioticoterapia. O odontólogo deve ter o discernimento de identificar os pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, questionando sobre o uso de medicamentos prescritos para tratamento de osteoporose e osteopenia, por exemplo, esse levantamento servirá para analisar possíveis interações medicamentosas.

A droga prescrita deve ser monitorada quanto aos parâmetros de efetividade e segurança além da conveniência para o paciente, através de uma boa anamnese e um rigoroso exame clínico, para podermos decidir o momento correto de uma intervenção cirúrgica para realização de um tratamento reabilitador cirúrgico

protético por meio de implantes dentários.

Uma questão importante deve ser dirimida neste artigo, é se os benefícios do uso dos bisfosfonatos se sobrepõem ao risco de osteonecrose dos maxilares após cirurgia de implantes dentários em pacientes que fazem uso crônico de bisfosfonatos, isto vai trazer um segurança maior para o odontólogo no manejo tanto pré, como pós-operatório dos pacientes candidatos a cirurgias reabilitadoras por intermédio de implantes dentários.

1.2 OBJETIVOS

O trabalho terá como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre os riscos da utilização dos bisfosfonatos concomitantemente a procedimentos cirúrgicos reabilitadores do sistema estomatognático procurando esclarecer aos cirurgiões dentistas a importância de saber a verdadeira indicação, contraindicação, farmacocinética e farmacodinâmica deste medicamento.

O presente estudo pretende integrar os conceitos básicos e a informação científica relevante e atualizada, a fim de dirimir dúvidas por parte dos odontólogos quanto à possibilidade de prevenção a ocorrência de osteonecrose induzida por bisfosfonatos e o tratamento de pacientes que usaram esta medicação e necessitaram de uma intervenção nos ossos gnáticos após a instalação de implantes osseointegráveis.

Com a finalidade de delimitar e alcançar o desfecho esperado para o objetivo geral levantou-se objetivos específicos que irão conduzir na consecução do objetivo deste estudo, os quais são transcritos abaixo:

a. Definir os cuidados que o cirurgião dentista deve ter com os pacientes que fazem uso crônico de bisfosfonatos frente ao tratamento reabilitador cirúrgico protético através de implantes dentários.

b. Definir se existe alguma prova científica na literatura que apoie a ideia que a descontinuação da terapia com bisfosfonatos como forma de promover a cicatrização óssea.

c. Definir as vias de administração dos bisfosfonatos.

d. Definir os efeitos indesejáveis mais frequentes pelo uso prolongado dos bisfosfonatos.

e. Definir a farmacodinâmica e farmacocinética dos bisfosfonatos.

f. Definir os estadiamentos clínicos da osteonecrose dos maxilares.

1.3 JUSTIFICATIVAS E CONTRIBUIÇÕES

Com a perspectiva de cada vez vivermos mais tempo e com uma qualidade superior ao que tínhamos há anos atrás devido ao avanço da área médica e desenvolvimento de novos fármacos, cada vez mais pacientes objetivam a reabilitação do sistema estomatognático. A maioria necessita de um tratamento cirúrgico-protético, sobretudo por intermédio de implantes osseointegráveis, porém, muitas vezes, fazem uso de uma variedade grande de drogas tanto por tratamento de uma enfermidade como pelo próprio avanço da idade. Um dos fármacos mais utilizados na atualidade para a prevenção de uma série de patologias são os bisfosfonatos, estando relacionados com a ocorrência de osteonecrose nos maxilares.

A utilização dos implantes osseointegráveis na odontologia representa o padrão ouro no tratamento reabilitador de um paciente que tenha sofrido a perda de um elemento dentário ou mais, e este tipo de tratamento já é uma realidade na odontologia militar do Exército Brasileiro, sendo assim é de suma importância que tal assunto seja alvo de debates e estudos por parte dos militares do quadro de cirurgiões dentistas do Serviço de Saúde do Exército como forma de oferecer um tratamento reabilitador com segurança e otimizar os riscos, tão imprescindível para o sucesso do tratamento odontológico.

Sendo a cirurgia dento alveolar, incluindo exodontias e instalação de implantes dentário, considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos, o presente estudo contribuirá em muito com os cirurgiões dentistas que atuam nas unidades de saúde do Exército Brasileiro na área cirúrgica, para que possam atender os pacientes com segurança minimizando os riscos de osteonecrose dos maxilares.

Por fim, a maior contribuição deste trabalho será oferecer o melhor tratamento ao paciente esclarecendo aos cirurgiões dentistas militares a importância de se conhecer a verdadeira indicação, contra-indicação, farmacocinética e farmacodinâmica dos bisfosfonatos, evidenciando cientificamente os riscos de utilização dos bisfosfonatos por nossos pacientes.

2 METODOLOGIA

O presente estudo foi realizado através de uma revisão bibliográfica de artigos científicos, livros de odontologia e farmacologia.

Trata-se de estudo bibliográfico que, para sua consecução, terá por método a leitura exploratória e seletiva do material de pesquisa, bem como sua revisão integrativa, contribuindo para o processo de síntese e análise dos resultados de vários estudos, de forma a consubstanciar um corpo de literatura atualizado e compreensível.

A seleção das fontes de pesquisa será baseada em publicações de autores de reconhecida importância no meio acadêmico e em artigos veiculados em periódicos da área de saúde.

Para obter os conhecimentos que permitissem formular uma possível solução para o problema, o delineamento desta pesquisa contemplou leitura analítica e das fontes e discussão de resultados.

2.1 REVISÃO DE LITERATURA

Iniciamos a pesquisa com a definição de termos e conceitos, utilizando as palavras-chaves: “Implantes Dentários”; “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a bisfosfonatos”; “Osteonecrose”. Essa escolha das palavras baseou-se na especificidade do tema.

Para a realização do trabalho foi efetuado uma pesquisa bibliográfica no período de jun/2003 a fev/2016 com a base de dados Pubmed, SciELO e LILACS, em sítios eletrônicos de internet bem como coleta manual em livros de referência de cirurgia buco-maxilo-facial, farmacologia e fisiologia.

Após pesquisa inicial, foram aplicados os seguintes critérios de inclusão:

a. Critério de inclusão:

- Estudos publicados em português, espanhol ou inglês, relacionados ao tema;
- Tipo de Artigos: revisão, revisão sistemática e caso clínico.
- Conteúdos em livros de cirurgia, farmacologia e fisiologia pertinentes ao tema.

b. Critério de exclusão:

- Estudos não relacionados ao tema

- Estudos publicados em anais de congresso ou conferências, relatórios técnicos e documentos ministeriais.

A revisão de literatura foi realizada com o objetivo de reunir e expor as principais questões que a comunidade científica tem elucidado em relação aos riscos de osteonecrose dos maxilares após cirurgia de implantes dentários em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, além de propor recomendações para a gestão clínica odontológica do paciente antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos e quando do diagnóstico da osteonecrose dos maxilares.

Com a finalidade de ampliar o conhecimento teórico e identificar as principais causas de intercorrências, o delineamento da pesquisa contemplou a coleta de dados na revisão bibliográfica:

a. Quais os cuidados que o cirurgião dentista deve ter com os pacientes que fazem uso crônico de bisfosfonatos frente ao tratamento reabilitador cirúrgico protético através de implantes dentários?

b. Há alguma prova científica na literatura que apoie a ideia que a descontinuação da terapia com bisfosfonatos como forma de promover a cicatrização óssea dos tecidos ósseos necrosados?

c. Quais as vias de administração dos bisfosfonatos?

d. Quais os efeitos indesejáveis ao paciente pelo uso crônico dos bisfosfonatos?

e. Qual farmacodinâmica e farmacocinética dos bisfosfonatos?

f. Quais estadiamentos clínico da osteonecrose dos maxilares?

As respostas aos questionamentos anteriormente apresentados balizarão o presente trabalho, a fim de elucidar de uma maneira mais didática o presente problema apresentado.

2.1.1 Cuidados que o cirurgião dentista deve ter com os pacientes que fazem uso crônico de bisfosfonatos frente ao tratamento reabilitador cirúrgico protético.

Para Fleisher et al. (2010) atualmente, já com o notório conhecimento por parte da comunidade científica a respeito da ocorrência da Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos, a literatura discute a possibilidade de prevenção e tratamento deste tipo de acometimento.

Khosla et al. (2007) relata que o diagnóstico diferencial de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos deve excluir especificamente outras condições intra-bucais comuns, incluindo doença periodontal, gengivite ou mucosite, osteomielite infecciosa, sinusite, patologia periapical causada por cárie e osteorradionecrose.

Conforme Fleisher et al. (2010) a solicitação de exames laboratoriais contendo o CTX (interligadores C-Terminais do Colágeno Tipo I) que é um marcador sérico da reabsorção óssea facilita a determinação de um protocolo para indicação de uma abordagem cirúrgica sobre os ossos maxilo-mandibulares, com uma diminuição dos riscos de necrose destes ossos. Níveis elevados são encontrados em crianças, pacientes com osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal em uso de corticoide, Doença de Paget, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo. Todavia, ainda ele é utilizado como um instrumento para atentar para a possibilidade da Osteonecrose, porém sem uma certeza absoluta da sua ocorrência ou não.

Conforme Fernández Ayora et al. (2015) a terapêutica para casos de Osteonecrose variam conforme a sua gravidade, indo do estágio inicial de ocorrência onde utilizam-se colutórios bucais, até casos mais severos, onde se indica a conduta cirúrgica para debridamento local associado ao uso sistêmico de antibioticoterapia.

Khosla et al. (2007) no documento da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) sobre o risco de osteonecrose nos maxilares associado ao uso dos bisfosfonatos dizem que as medicações que usam a via intravenosa resultam em uma maior exposição ao fármaco do que a via oral, pacientes com câncer que receberam medicação intravenosa apresentaram de 2,7 a 4,2 mais risco de desenvolverem uma osteonecrose dos maxilares do que pacientes com câncer e não expostos à bisfosfonatos intravenosos. A duração da terapia com o fármaco também é levada em conta quanto mais longo maior o risco.

As lesões na mandíbula são mais comuns do que na maxila numa proporção de 2:1 sendo mais comuns naquelas áreas com presença de proeminências ósseas e uma fina mucosa de cobertura. Para os autores os pacientes com câncer expostos a bisfosfonatos intravenosos com história de doença dentária inflamatória como, por exemplo, abscessos dentários e periodontais, apresentam uma probabilidade sete vezes maior de desenvolverem osteonecrose dos maxilares. Em contraste com o documento da AAOMS alguns estudos têm observado um aumento do risco de osteonecrose dos maxilares entre os pacientes expostos a agentes quimioterápicos como a ciclofosfamida, eritropoietina e esteróides. Tratamentos odontológicos preventivos devem ser disponibilizados aos pacientes antes de iniciarem a terapia com os bisfosfonatos intravenosos, o paciente deve passar por um exame oral completo, todos os dentes irrecuperáveis devem ser removidos, todos os procedimentos odontológicos invasivos devem ser concluídos, e uma ótima saúde periodontal deve ser alcançada. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos orais, embora extremamente pequena, parece aumentar quando a duração do tratamento é superior a três anos, este período pode ser encurtado na presença de determinadas comorbidades, como a utilização de corticosteróides crônicos. Se as condições sistêmicas autorizarem, o médico pode considerar a descontinuação dos bisfosfonatos orais por um período de três meses antes e três meses após a cirurgia dental eletiva para diminuir o risco de osteonecrose dos maxilares. Em longo prazo, estudos prospectivos são necessários para estabelecer a eficácia da droga “intervalo” na redução do risco da osteonecrose dos maxilares para pacientes recebendo bisfosfonatos orais. Alteração ou interrupção do tratamento com bisfosfonatos orais deve ser avaliada com o médico e o paciente.

De acordo com Svejda et al. (2016) e Migliorati et al. (2006) o tratamento para casos de osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos variam com a gravidade de sua ocorrência.

Conforme Svejda et al. (2016) a Associação Americana de Cirurgia Bucal-Maxilo-Facial divide em 5 estágios de prevenção e tratamento para este tipo de patologia, assim classificados: 1) pacientes com risco de desenvolvimento de osteonecrose devido terem utilizado bisfosfonatos por via oral ou endovenosa que ainda não realizaram intervenções cirúrgicas a nível ósseo devem receber instrução

sobre os riscos e contraindicações de possíveis tratamentos em cavidade bucal; 2) Estágio Zero: sem evidências clínicas de necrose óssea, mas com achados clínicos, radiográficos e sintomáticos inespecíficos poderão fazer uso sistêmico de analgésicos ou antimicrobianos caso passem a desenvolver sintomas; 3) Estágio 1: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, presença de fistulação de origem óssea, porém assintomático e sem evidência de infecção ativa poderão realizar bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, acompanhamento clínico periódico e instrução quanto a possibilidade de interrupção do uso dos bisfosfonatos; 4) Estágio 2: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, fistulação associada a processo infeccioso, sintomatologia dolorosa, eritema intrabucal na região de acometimento e supuração ativa ou não poderão ser tratados com bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, uso sistêmico de antibioticoterapia, controle da dor por meio de analgésicos e debridamento cirúrgico do tecido mole para diminuir a irritação e controlar o processo infeccioso mais superficial; 5) Estágio 3: presença de tecido ósseo necrótico exposto ao meio bucal, fistulação associada a processo infeccioso associado, sintomatologia dolorosa, eritema intrabucal na região de acometimento e supuração ativa (com a presença de necrose no osso alveolar, de fratura patológica, fistula extra-oral, comunicação bucossinusal ou envolvimento da região do ramo mandibular e/ou assoalho do seio maxilar) poderão ser tratados com bochechos vigorosos com colutórios a base de antimicrobianos, uso sistêmico de antibioticoterapia, controle da dor por meio de analgésicos e debridamento cirúrgico importante dos tecidos envolvidos no processo infeccioso e necrótico, buscando tratar as patologias associadas.

De acordo com Khosla et al. (2007), para distinguir osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos de procedimentos cirúrgicos com cicatrização retardada três características devem estar presentes, tratamento atual ou anterior realizado com bisfosfonatos, osso exposto na região maxilo-facial que tenha persistido por mais de 08 semanas, e paciente sem histórico de radiação dos ossos maxilares. É importante compreender que os pacientes em risco de desenvolverem uma osteonecrose dos maxilares podem também apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com osteonecrose. Comumente diagnosticadas erroneamente, as condições podem incluir, mas não

estão limitadas à alveolite, sinusite, gengivite/periodontite, cáries e resultados patológicos periapicais, e distúrbios da articulação temporomandibular.

Segundo Migliorati et al. (2006) cabe ao odontólogo, independentemente de sua área de atuação, a realização de uma anamnese criteriosa, buscando descobrir se o paciente realizou ou realiza atualmente uso crônico de bisfosfonatos, assim como, sua via de administração. Todavia, caso o paciente estiver fazendo uso destes fármacos, os mesmos deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes. Sugere-se que sejam realizadas consultas odontológicas preventivas ao uso dos bisfosfonatos no intuito de eliminar potenciais focos de infecção.

Para Khosla et al. (2007) um criterioso exame extra e intrabucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo ou tomográfico caso seja indicado.

De acordo com Svejda et al. (2016) o paciente poderá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, remoções de restos radiculares, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória de próteses dentárias evitarão vieses durante todo o percurso do tratamento por meio de bisfosfonatos, evitando, assim, a osteonecrose dos maxilares.

2.1.2 Descontinuação da terapia com bisfosfonatos como forma de promover a cicatrização óssea.

Os estudos de Ro, Cooper (2013), demonstram que existe um efeito residual do uso dos bisfosfonatos após sua interrupção. Sendo assim os autores sugerem que os médicos poderiam avaliar a possibilidade da interrupção da medicação naqueles pacientes pré-selecionados que já fizeram o uso prolongado da droga. O grande desafio para tomar-se esta decisão reside principalmente no tempo de duração do tratamento com a droga que o paciente foi submetido, e decidir quem se qualifica para interrupção do uso do medicamento e por quanto tempo permanecer fora da terapia. Atualmente não existem estudos observacionais concluídos que possam nos ajudar a desvendar estes questionamentos e desafios. No entanto, os autores relatam, que até que se tenham resultados mais conclusivos, e ensaios clínicos randomizados controlados sejam publicados, os médicos são convidados a

utilizar o seu julgamento clínico para determinar quem se qualifica para a interrupção da medicação.

Ro, Cooper (2013) relataram que os pacientes eram divididos com base em seu risco potencial de fratura. O grupo de alto risco incluía aqueles pacientes com história prévia de fraturas, os baixos t-escores, osteoporose secundária ao uso crônico de glicocorticóides, ou doenças, tais como hiperparatireoidismo, artrite reumatóide, ou de outros estados de doença que podem causar imobilidade grave como a esclerose múltipla, nestes pacientes foi recomendado o uso contínuo de bisfosfonatos por até 10 anos para só depois pensar-se em uma interrupção da droga, ou a utilização de outros fármacos como a teriparatide ou raloxifene. Em pacientes de risco moderado sugere-se uma interrupção somente após o uso contínuo dos bisfosfonatos por 5 a 10 anos e em paciente de risco baixo após 3 a 5 anos. A duração do intervalo de interrupção da droga é desconhecida, mas os autores propõem 1 a 2 anos em pacientes de alto risco, 3 a 5 anos em pacientes de risco moderado e indefinidamente em pacientes de baixo risco.

Ro, Cooper (2013) concluíram que ainda há muita controvérsia em relação ao uso de bisfosfonatos no USA mesmo sendo uma medicação utilizada em larga escala para o tratamento preventivo de fraturas decorrentes da osteoporose. Os autores acham muito incerto afirmar que a interrupção do uso dos bisfosfonatos pode evitar as possíveis complicações decorrentes de seu uso crônico como, por exemplo, cancros gastrointestinais, fraturas atípicas e fibrilação atrial. Médicos que tratam pacientes com osteoporose devem dar todos os esclarecimentos em relação a custo benefício do uso contínuo dos bisfosfonatos. A decisão sobre a duração e interrupção do uso dos bisfosfonatos deve ser avaliada para cada paciente e deve estar embasada em avaliações anuais em relação aos fatores de risco e resposta a terapia. Desta forma potenciais complicações podem ser evitadas, enquanto pode-se maximizar o benefício das terapias para o tratamento da osteoporose.

2.1.3 Vias de administração dos bisfosfonatos.

Para Chaudhry, Ruggiero (2007) as vias de administração mais utilizadas para uso dos bisfosfonatos são a oral e endovenosa, porém existe prescrição por via intramuscular, não sendo a de escolha:

Conforme Lazarovici et al. (2010b) sabe-se pois, que a indicação da via endovenosa apresenta eficiência mais breve, sobretudo em situações de tratamento de osteoporose severa e tratamento para alguns tipos de câncer. Da mesma forma, atingem os ossos gnáticos de forma mais eficiente, aumentando os riscos de osteonecrose por uso de bisfosfonatos em maior percentual do que o uso por via oral.

Chaudhry, Ruggiero (2007) salientam que a osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma entidade que a cada dia que passa se torna mais reconhecida. Embora os bisfosfonatos sejam úteis e benéficos no tratamento do mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas associada às metástases ósseas e, mais geralmente a osteoporose eles podem causar uma complicação significativa e devastadora nos ossos maxilares.

Conforme Rinchuse et al. (2007) e Chaudhry, Ruggiero (2007) a função e a atividade dos osteoblastos e dos osteócitos são modulados por hormônios, uma variedade de citocinas e tensão mecânica fisiológica. Em decorrência da idade, alterações nos níveis de atividade física e hormonais são detectadas levando a um aumento do número de células osteoclásticas, permitindo a reabsorção óssea, já que o volume de osteoblastos presentes realizando a neoformação óssea não superam a resposta dos osteoclastos, resultando formação de um esqueleto estruturalmente fraco e desorganizado.

Para Chaudhry, Ruggiero (2007) inicialmente a osteonecrose foi apenas observada com o uso do fármaco na forma endovenosa, no entanto, tem havido relatos de osteonecrose em pacientes que estão tomando a forma oral que seria menos potente. Esta constatação alarmante pode ter implicações significativas já que o número de pacientes utilizando bisfosfonatos orais aumenta gradativamente ao longo dos anos. Embora encontrado em ambos os sexos, a literatura relata mais casos de osteonecrose em mulheres do que em homens, o que pode ser reflexo do grande número de casos relatados em pacientes que tem câncer de mama. Em decorrência da osteoporose pós-menopausa a prescrição dos bisfosfonatos tem

aumentado significativamente ao longo dos anos, uma grande parcela da população pode estar em risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares associada a uso de bisfosfonatos.

Para Lazarovici et al. (2010b) e Rinchuse et al. (2007) a osteopenia, a osteoporose, a doença de paget e as metástases ósseas decorrentes de neoplasias malignas estão relacionadas de alguma forma com perturbação na função dos osteoclastos, sobretudo a alterações na remodelação óssea. Portanto não é surpreendente que o uso de bisfosfonatos endovenosos tenha apresentado uma eficácia na diminuição da lise óssea, pois interferem diretamente sobre as células osteoclásticas. Como um supressor potente da atividade de reabsorção óssea, os bisfosfonatos retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade óssea mineral reduzindo, assim, o risco de fratura óssea em pacientes com osteoporose e osteopenia.

2.1.4 Efeitos indesejáveis ao paciente que faz uso crônico dos bisfosfonatos.

Para Campos et al. (2003) os bisfosfonatos podem apresentar reações indesejáveis sobre o aparelho digestivo como: náuseas, vômitos, diarreias, esofagite com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, reações alérgicas, além de dores no sistema músculo esquelético.

Para Ro, Cooper (2013), uma série de questões e dúvidas estão sendo levantadas sobre o uso prolongado dos bisfosfonatos e seus possíveis efeitos colaterais. Desde os anos de 1960, os bisfosfonatos tornaram-se o agente mais utilizado para o tratamento da osteoporose e ajudaram a diminuir a incidência de fraturas relacionadas com a osteoporose, com a redução do risco de fratura vertebral que varia de 40% a 70% e redução de fratura de quadril de 40% a 50%. Acredita-se que efeitos colaterais comuns como intolerância gastrointestinal, até situações mais graves como gastrite, câncer de esôfago, osteonecrose da mandíbula, fratura de fêmur atípica e fibrilação atrial estejam associadas ao uso prolongado dos bisfosfonatos. Embora os resultados obtidos nestes estudos retrospectivos sejam conflitantes, eles têm aumentado a consciência das complicações do uso dos bisfosfonatos a longo prazo e tem levado em consideração a parada da medicação em pacientes pré-selecionados. Com dados de ensaios de

extensão agora disponíveis, pode ser possível suspender os bisfosfonatos para prevenir os eventos adversos, mantendo os seus benefícios na prevenção das fraturas.

McClung et al. (2013) descrevem que a terapia de primeira escolha para a maioria dos pacientes com osteoporose é a utilização dos bisfosfonatos fazendo com que ocorra uma redução do risco de fratura de coluna, quadril levando a uma diminuição da morbidade e aumento da sobrevida destes pacientes. Os autores relatam que após a utilização dos bisfosfonatos em milhões de pacientes alguns possíveis efeitos adversos foram detectados como: osteonecrose da mandíbula, fraturas de fêmur atípicas, fibrilação atrial e câncer de esôfago. Os pacientes que recebem bisfosfonatos e que não apresentam alto risco de contrair uma fratura em decorrência da osteoporose são potenciais candidatos para dar um intervalo na medicação, enquanto para aqueles pacientes com densidade mineral óssea considerada na faixa de risco para osteoporose ou história prévia de fratura por fragilidade, os benefícios da terapia continuada provavelmente superam em muito o risco de danos.

2.1.5 Farmacodinâmica e farmacocinética dos bisfosfonatos.

Migliorati et al. (2006) relatam que em pacientes com osteoporose é esperado que os bisfosfonatos (BFs) consigam conter a perda de estrutura óssea, além de aumentar a densidade dos ossos, diminuindo o risco de fratura patológica, resultante da progressiva perda de massa óssea. Os BFs administrados oralmente são mais utilizados nos pacientes com osteoporose. Os BFs injetáveis são mais usados no combate as neoplasias ósseas. Ainda segundo os autores as causas da osteonecrose associada aos bisfosfonatos (OAB) ainda são obscuras, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Os pacientes que fazem uso de BFs administrados por via parenteral parecem ser mais susceptíveis à OAB do que os tratados por via oral. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticoesteróides também parecem ter relação com a manifestação de OAB.

Conforme relatam Ferreira Junior, Casado, Barboza (2007) o tecido ósseo é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, ambas as células reguladas por fatores sistêmicos e locais. Os bisfosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfatos (PO_3) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas geneticamente de R_1 e R_2 . A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BFs, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R_2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Os BFs apresentam, basicamente, duas categorias de estrutura química da cadeia R_2 , que são os BFs nitrogenados e os não-nitrogenados. Ambas são internalizadas pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando esta célula à morte por apoptose, por diferentes mecanismos de ação. Os BFs não-nitrogenados ao serem metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula. Contudo, os BFs nitrogenados, após reabsorvidos pelos osteoclastos parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção desse mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea.

Rodan, Fleisch (1996) relata que os efeitos tissulares dos bisfosfonatos são redução da taxa de renovação óssea, redução da reabsorção óssea – balanço final positivo – formação maior que reabsorção, redução da perda óssea, osso neoformado com um alto conteúdo mineral, já em relação aos efeitos celulares os autores descreve que os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea por parte dos osteoclastos por meio da inibição do recrutamento dos osteoclastos, inibição da atividade osteoclástica, diminuição da vida média dos osteoclastos e alteração do conteúdo mineral ósseo.

Conforme Chaudhry, Ruggiero (2007) estruturalmente os bisfosfonatos são análogos de pirofosfatos que se ligam avidamente ao osso. Eles partilham uma estrutura comum de duas moléculas de ácido fosfórico com cadeias laterais variáveis. A cadeia lateral R_1 determina afinidade para com o osso, ao passo que a cadeia lateral R_2 determina a potência anti-reabsortiva. De acordo com autores sete

bisfosfonatos são aprovados para uso médico nos Estados Unidos são eles: pamidronato, tiludronato, alendronato de sódio, etidronato, risedronato, ácido zoledrônico, ibandronate. As duas formas endovenosas pamidronato (Aredia®), e ácido zoledrônico (Zometa®), foram aprovados para pacientes com mieloma múltiplo, carcinoma de mama metastático, hipercalcemia maligna, e doença de Paget assim como para o tratamento de metástases ósseas. Os bisfosfonatos são administrados por via endovenosa, tipicamente a cada 3 a 4 semanas, com ácido zoledrônico sendo significativamente mais potente do que o pamidronato.

Conforme Ruggiero (2011), a osteopenia, osteoporose, doença de paget e metástases ósseas decorrentes de neoplasias malignas estão todas relacionadas de alguma forma com perturbação na função dos osteoclastos. A osteopenia a osteoporose são doenças que resultam de um desequilíbrio da remodelação óssea. A função e atividade dos osteoblastos e dos osteócitos são modulados por hormônios sexuais, uma variedade de citocinas, e tensão mecânica fisiológica. Em decorrência da idade, alterações nos níveis de atividade física e hormônios sexuais são detectados levando a um aumento do número de células osteoclásticas, levando a reabsorção óssea, pois os osteoblastos não conseguem dar uma resposta a altura com deposição de novo tecido ósseo, a resposta dos osteoblastos é inadequada e desorganizada resultando num esqueleto estruturalmente fraco e desorganizado. O resultado final é uma diminuição geral da massa óssea e fragilização do esqueleto. Portanto não é surpreendente que o uso de bisfosfonatos endovenosos tenha apresentado uma eficácia na diminuição da lise óssea, pois interferem diretamente sobre as células osteoclásticas diminuindo a lise óssea. Como um supressor potente da atividade osteoclástica, os bisfosfonatos retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade óssea mineral reduzindo assim o risco de fratura em mulheres com osteoporose e osteopenia. Todos os bisfosfonatos atualmente aprovados para o tratamento da osteoporose têm reduzido significativamente o risco de fratura osteoporótica.

Chaudhry, Ruggiero (2007) relatam que a remodelação óssea e a cicatrização das feridas são dois processos naturais que são ineficientes quando o paciente faz uso dos bisfosfonatos. Na remodelação óssea fisiológica ocorre um processo contínuo em que ocorre reparo das microlesões quase que diariamente por toda a vida, este processo envolve os osteoclastos, osteoblastos e a formação de novos

vasos sanguíneos. Quando se dá a remodelação óssea os bisfosfonatos são libertados do osso para o meio ácido presentes nas lacunas ósseas onde se encontram os osteoclastos. É neste ponto que se dá sua ação de inibição, após serem fagocitados pelos osteoclastos vão inibir a reabsorção óssea através da inibição na via de síntese do colesterol dentro da célula acelerando a apoptose e interrompendo o ciclo dos osteoclastos. A inibição da apoptose precoce prejudica a proliferação de novos osteoblastos, o que resulta numa diminuição da remodelação óssea e subsequente necrose. Os autores citam ainda que a cavidade oral é um local onde a taxa de remodelação óssea ocorre em uma taxa elevada, o que pode fazer com que a concentração de bisfosfonatos no interior da maxila e da mandíbula seja elevada. Teoricamente, em locais de trauma dento alveolar (extrações dentárias e implantes dentários), a remodelação óssea é ativa, e é provável que a concentração de bisfosfonatos nestes locais também seja alta.

2.1.6 Estadiamento clínico da osteonecrose dos maxilares.

Chaudhry, Ruggiero (2007) descrevem o estadiamento clínico da osteonecrose dos maxilares associado aos bisfosfonatos em 03 estágios: fase 1 com osso necrosado, exposto, mas assintomático; fase 2 osso necrosado, exposto, associado à dor com envolvimento adjacente ou regional dos tecidos moles; fase 3 osso necrosado com dor e associado a infecção dos tecidos moles adjacentes, fratura patológica e fistula extra-oral. Os autores sugerem que no estágio 1 da doença lavagem com gluconato de clorexidina 0,12% podem ser benéficos juntamente com o acompanhamento periódico e exames clínicos. No estágio 2 da doença, antimicrobianos indicados com base na cultura e testes de sensibilidade, lavagem com gluconato de clorexidina 0,12% e controle da sintomatologia. No estágio 3 da doença o grande volume de osso necrótico representa um desafio clínico. Antibióticos endovenosos são utilizados, mas grande desbridamento ou ressecção pode ser a única opção para aliviar a dor e estabilizar a progressão da doença. Como os bisfosfonatos permanecem incorporados no tecido ósseo durante um longo período de tempo a interrupção terapêutica não provou ser benéfica no controle da doença sintomática. Isto é importante, dado o fato de que estes medicamentos são eficazes na diminuição da dor óssea e retardam a progressão da

lesão óssea metastática. No ponto de vista dos autores a interrupção dos bisfosfonatos endovenosos não teve um impacto significativo sobre a gravidade da osteonecrose em curto prazo diferentemente da interrupção dos bisfosfonatos orais em que os pacientes com osteonecrose dos maxilares tiveram uma melhora gradual da doença clínica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para Lazarovici et al. (2010b) e Rinchuse et al. (2007) a osteopenia, a osteoporose, a doença de paget e as metástases ósseas decorrentes de neoplasias malignas estão relacionadas de alguma forma com perturbação na função dos osteoclastos, sobretudo a alterações na remodelação óssea.

Conforme Ruggiero (2011) e Chaudhry, Ruggiero (2007) a função e a atividade dos osteoblastos e dos osteócitos são modulados por hormônios, uma variedade de citocinas e tensão mecânica fisiológica.

Para Ruggiero (2011) e McClung et al. (2013) em decorrência da idade, alterações nos níveis de atividade física e hormonais são detectados levando a um aumento do número de células osteoclásticas, permitindo a reabsorção óssea, já que o volume de osteoblastos presentes realizando a neoformação óssea não superam a resposta dos osteoclastos, resultando formação de um esqueleto estruturalmente fraco e desorganizado.

Para Ruggiero (2011) não é surpreendente que o uso de bisfosfonatos endovenosos tenham apresentado uma eficácia na diminuição da lise óssea, pois interferem diretamente sobre as células osteoclásticas. Como um supressor potente da atividade de reabsorção óssea, os bisfosfonatos retardam o processo de remodelação e aumentam a densidade óssea mineral reduzindo, assim, o risco de fratura óssea em pacientes com osteoporose e osteopenia.

De acordo com Svejda et al. (2016), McClung et al. (2013), Ro, Cooper (2013) e Khosla et al. (2007) sugerem que sejam realizadas consultas preventivas ao uso dos bisfosfonatos no intuito de eliminar potenciais focos de infecção.

Para Svejda et al. (2016), Khosla et al. (2007) um criterioso exame extra e intrabucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo ou tomográfico caso seja indicado. O paciente poderá ser submetido à terapia

periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios, remoções cirúrgicas dentárias, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória de próteses dentárias evitarão vieses durante todo o percurso do tratamento por meio de bisfosfonatos, evitando, assim, a osteonecrose.

Migliorati et al. (2006), relata que cabe ao cirurgião-dentista, independentemente de sua especialidade, a realização de uma anamnese criteriosa, buscando descobrir se o paciente realizou ou realiza atualmente uso crônico de bisfosfonatos, assim como, sua via de administração. Todavia, caso o paciente estiver fazendo uso destes fármacos, os mesmos deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes.

Para Svejda et al. (2016), o tratamento para casos de Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos variam com a gravidade de sua ocorrência.

Conforme Chaudhry, Ruggiero (2007), com o aumento do uso dos bisfosfonatos na população a osteonecrose ocasionada pelo uso contínuo de bisfosfonatos na mandíbula provavelmente será um problema crescente que vai exigir um tratamento complexo por parte do cirurgião Bucomaxilofacial.

Conforme Lazarovici et al. (2010b), a incidência de osteonecrose dos maxilares é maior após cirurgia oral naqueles pacientes que fizeram uso de infusões intravenosas de bisfosfonatos do que em pacientes que fizeram uso da droga via oral, embora o uso do exame laboratorial CTX (interligadores C-Terminais do Colágeno Tipo I) não seja um indicador definitivo do desenvolvimento de osteonecrose, ele pode ter um papel importante na avaliação de risco antes da cirurgia oral.

Para McClung et al. (2013), Ruggiero (2007), as vias de administração mais utilizadas para uso dos bisfosfonatos são a oral e endovenosa, porém existe prescrição por via intramuscular, não sendo a de escolha.

Conforme Favia et al. (2015) sabe-se, pois, que a indicação da via endovenosa apresenta eficiência mais breve, sobretudo em situações de tratamento de osteoporose severa e tratamento para alguns tipos de câncer. Da mesma forma, atingem os ossos gnáticos de forma mais eficiente, aumentando os riscos de Osteonecrose por uso de bisfosfonatos em maior percentual do que o uso por via oral.

Giovannacci et al. (2016), Ayora et al. (2015), McClung et al. (2013) e Ro, Cooper (2013) A literatura é clara quanto a possibilidade de prevenção a ocorrência de Osteonecrose induzida por bisfosfonatos e ainda mais quanto ao tratamento de pacientes que usaram esta medicação e necessitaram de uma intervenção nos ossos gnáticos, como por exemplo, a instalação de implantes osseointegráveis.

Para Favia et al. (2015), Ayora et al. (2015), uma linha de pesquisa pode ser abordada no sentido de investigar pacientes com reabilitações protéticas sustentadas por implantes dentários que iniciarão o uso de bisfosfonatos por via oral ou endovenosa, suas consequências e possibilidades de tratamento, pois ainda a literatura não sustenta tal resposta.

De acordo com Rinchuse et al. (2007), o tratamento multidisciplinar em pacientes que vão se submeter às cirurgias orais e utilizam bisfosfonatos é imprescindível para o sucesso do tratamento, o autor recomenda que tanto os médicos como os odontólogos mantenham-se atualizados através da leitura de artigos científicos.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os implantes dentários estão sujeitos a osteonecrose após a administração de bisfosfonatos. O risco em potencial de osteonecrose necessita ser explicado aos pacientes, antes ou depois da instalação dos implantes, se o tratamento com bisfosfonatos estiver indicado. Desta maneira, antes de iniciar o tratamento para osteoporose, seria conveniente que o médico encaminhasse o paciente para uma avaliação odontológica.

Cabe ao Odontólogo, independentemente de sua especialidade, a realização de uma anamnese criteriosa, buscando descobrir se o paciente realizou ou realiza atualmente uso crônico de bisfosfonatos, assim como, sua via de administração. Todavia, caso o paciente estiver fazendo uso destes fármacos, os mesmos deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes para que não venhamos a ter intercorrências no tratamento cirúrgico protético destes pacientes.

REFERÊNCIAS

- AYORA AF; HERION F; ROMPEN E; REGINSTER JY; MAGREMANNE M; LAMBERT F. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. **J Clin Periodontol** 2015 Feb; 42(2):190-5.
- CAMPOS LM; LIPHAUS BL; SILVA CA; PEREIRA RM. Osteoporose na infância e na adolescência. **J Pediatría**. 2003;79(6):481-488.
- CHAUDHRY AN; RUGGIERO SL. Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery. **Oral Maxillofacial Surg Clin N Am**. 2007;19(2):199-206.
- FAVIA G; TEMPESTA A; LIMONGELLI L; CRINCOLI V; PIATTELLI A; MAIORANO E. Metastatic Breast Cancer in Medication-Related Osteonecrosis Around Mandibular Implants. **Am J Case Rep**. 2015 Sep 15;16:621-6.
- FERNÁNDEZ AYORA A; HERION F; ROMPEN E, REGINSTER JY; MAGREMANNE M; LAMBERT F. Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. **J Clin Periodontol**. 2015 Feb;42(2):190-5.
- FERREIRA JUNIOR CD; CASADO PL; BARBOZA ESP. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na odontologia. **Revista Periodontia**. 2007;17(4):24-30.
- FLEISHER KE; WELCH G; KOTTAL S; CRAIG RG; SAXENA D; GLICKMAN RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. 2010 Oct;110(4):509-516.
- GIOVANNACCI I; MELETI M; MANFREDI M; MORTELLARO C; GRECO LUCCHINA A; BONANINI M; VESCOVI P. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? **J Craniofac Surg**. 2016 May;27(3):697-701.
- KHOSLA S; BURR D; CAULEY J; DEMPSTER DW; EBELING PR; FELSENBERG D, et al. Bisphosphonate – Associated Osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American society for bone and mineral research. **Journal of Bone and Mineral Research**. 2007;22(10):1479-1491.
- LAZAROVICI TS; YAHALOM R; TAICHER S; SCHWARTZ-ARAD D; PELEG O; YAROM N. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. **J Oral Maxillofac Surg**. 2010a;68(4):790-6.
- LAZAROVICI TS; MESILATY-GROSS S; VERED I; PARIENTE C; KANETY H; GIVOL N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **J Oral Maxillofac Surg**. 2010b;68(9):2241-7.

MCCLUNG M; HARRIS ST; MILLER PD; BAUER DC; DAVINSON S; DIAN L; HANLEY DA; KENDLER DL; YUEN CK; LEWIECKI M. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. **The American Journal of Medicine.** 2013;126(1):13-20.

MIGLIORATI CA; CASIGLIA J; EPSTEIN J; JACOBSEN PL; SIEGEL M; WOO SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc.** 2006;136(12):1658-1668.

RODAN GA; FLEISH HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J Clin Invest.** 1996;97(12): 2692-6.

RO C; COOPER O. Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. **Curr Osteoporos Rep.** 2013;11(1):45-51.

RUGGIERO SL. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw: an overview. **Ann. N.Y. Acad. Sci.** 2011;1218:38-46.

RINCHUSE DANIEL.J; RINCHUSE DONALD.J; SOSOVICKA MF; ROBINSON JM; PENDLETON R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: a report of 2 cases. **Am J Orthod Dentofacial Orthop.** 2007; 131:321–6.

SVEJDA B; MUSCHITZ CH; GRUBER R; BRANDTNER CH; SVEJDA CH; GASSER RW; SANTLER G; DIMAI HP. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Wien Med Wochenschr.** 2016 Feb; 166(1-2):68-74.