



FACULDADE INTEGRADA DE PERNAMBUCO

Campus Saúde

Graduação em Odontologia

Rejane Haidée Borges de Freitas

**BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: RISCOS,
PREVENÇÃO E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA.**

Recife

2016

Rejane Haidée Borges de Freitas

**BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: RISCOS,
PREVENÇÃO E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA.**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado à Coordenação de Odontologia da Faculdade Integrada de Pernambuco como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia. Orientador: Prof. Adelmo Aragão.

Recife

2016

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todos os meus familiares, minhas filhas Hannah e Thâmara, meus pais Reginaldo e Alcideme, minha irmã Nívea, a Janira Nery, por sempre estarem ao meu lado, aos meus amigos pela força, ao meu Prof. Orientador Adelmo Aragão, aos pacientes da clínica da FACIPE pela confiança que depositaram em mim.

RESUMO

Bifosfonatos são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo. Esses medicamentos atuam diretamente sobre a remodelação e vascularização óssea. Constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas análogas ao pirofosfato, que são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Nos últimos anos a instalação de implantes osseointegrados vem sendo cada vez mais executada. Atualmente grande parte do público que procura esta alternativa de tratamento, apresenta idade superior a sessenta anos, grupo este, com maior probabilidade de incidência de patologias como osteoporose e alterações do metabolismo ósseo associado a neoplasias. O fenômeno da osseointegração é definido como uma conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vivo, maduro, organizado e a superfície de um implante. Falhas nesse fenômeno têm sido associadas à terapia preventiva e de manutenção com bifosfonatos em pacientes com patologias ósseas.

Sumário

RESUMO	6
ABSTRACT	7
INTRODUÇÃO.....	8
REVISÃO DE LITERATURA.....	9
Bifosfonatos.....	9
Mecanismo de ação	11
Osteonecrose	12
Fatores de risco	13
Etiopatogenia	14
Recomendações.....	14
Tratamento	16
Osseointegração.....	16
Instalação de implantes.....	17
DISCUSSÃO	18
CONCLUSÃO	19
REFERÊNCIAS	20
ANEXOS	23
Regras de Publicação da revista do Conselho Regional de Odontologia – Pernambuco	24

BIFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A IMPLANTODONTIA: RISCOS, PREVENÇÃO E TRATAMENTO – REVISÃO DE LITERATURA.

Bisphosphonates and its Relation to Implantology: Risks, Prevention, and Treatment – Bibliographic Review.

Rejane Haidée Borges de Freitas*, Adelmo Cavalcanti Aragão Neto.**

*Acadêmica do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Integrada de Pernambuco (FACIPE)

**Professor do curso de graduação em Odontologia da Faculdade Integrada de Pernambuco

RESUMO

Bifosfonatos são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo. Esses medicamentos atuam diretamente sobre a remodelação e vascularização óssea. Constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas análogas ao pirofosfato, que são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Nos últimos anos a instalação de implantes osseointegrados vem sendo cada vez mais executada. Atualmente grande parte do público que procura esta alternativa de tratamento, apresenta idade superior a sessenta anos, grupo este, com maior probabilidade de incidência de patologias como osteoporose e alterações do metabolismo ósseo associado a neoplasias. O fenômeno da osseointegração é definido como uma conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vivo, maduro, organizado e a superfície de um implante. Falhas nesse fenômeno têm sido associadas à terapia preventiva e de manutenção com bifosfonatos em pacientes com patologias ósseas.

Palavras-chave: Bifosfonatos, Implante Dentário, Osteonecrose.

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs used to treat various bone diseases such as osteoporosis, malignant neoplasms with bone metastasis, hypercalcemia of malignancy, and multiple myeloma. These drugs act directly on bone remodeling and vascularization. They are a group of similar synthetic pyrophosphate pharmacological substances, which are potent inhibitors of bone resorption by osteoclasts. In recent years the installation of dental implants has been increasingly performed. Currently much of the public seeking this alternative treatment, presents the age of sixty, this group, most likely incidence of diseases such as osteoporosis and bone metabolism changes associated with cancer. The osseointegration phenomenon is defined as a direct structural and functional connection between the living bone, mature, organized, and the surface of an implant. Failures in this phenomenon have been associated with maintenance and preventative therapy with bifosfonatos in patients with bone disorders.

Key-words: Biphosphonates, Dental Implants, Osteonecrosis.

INTRODUÇÃO

O sucesso e a previsibilidade dos implantes dentários mudaram para sempre a filosofia e prática na Odontologia¹. Com o aumento da expectativa de vida a necessidade dos serviços da Implantodontia cresceu consideravelmente, já que os mais velhos são mais passíveis de possuir ausências dentárias^{1,2}.

Por outro lado, o avanço da idade favorece o aparecimento de doenças do metabolismo ósseo^{3,4}. Para que o procedimento de implante se desenvolva adequadamente é necessário que o mesmo se osseointegre ao tecido ósseo receptor, já que a integração óssea é a chave do sucesso clínico cirúrgico que, posteriormente, será completado após o término da fase protética⁵.

Está contraindicado o uso de implantes durante a fase de crescimento, em cardiopatias de alto risco como doenças congênitas, valvas protéticas, antecedentes de endocardite, durante a fase ativa de quimioterapia e em pacientes com doenças psiquiátricas⁶. Além destes, existem outros fatores que merecem especial atenção. Fatores de risco como, gravidez, doenças cardiovasculares, diabetes, doenças autoimunes, doenças do metabolismo ósseo, radioterapia, alcoolismo, tabagismo severo, uso de drogas e uso de algumas medicações, dentre elas, os Bifosfonatos^{5,7}.

Os Bifosfonatos são uma classe de drogas que tem por função inibir a atividade dos osteoclastos, interferindo na remodelação e no turnover ósseo, são largamente usados para o tratamento de distúrbios ósseos, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e patologias ósseas associadas a neoplasias malignas⁸. Um efeito adverso que os pacientes em

uso destas medicações pode apresentar, é a osteonecrose de maxilares, que pode ocorrer de forma espontânea, após uma cirurgia dentoalveolar, decorrente de infecções, trauma de prótese, dentre outras^{9,10}.

Dessa forma, considerando o aumento crescente do número de tratamentos de implante, somado ao aumento da expectativa de vida, condição esta que favorece a ocorrência de doenças do metabolismo ósseo, o objetivo desse trabalho foi de analisar e discutir, por meio de revisão da literatura, identificar os principais riscos, destacar a importância da prevenção, da anamnese acurada, do exame físico completo e as possibilidades terapêuticas para a Osteonecrose de Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos.

REVISÃO DE LITERATURA

Bifosfonatos

Bifosfonatos são um grupo de fármacos que inibem a reabsorção óssea e são usadas para tratar uma série de patologias ósseas, incluindo doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, metástases associadas com câncer de mama e próstata, em situações clínicas menos comuns como osteogênese imperfeita da infância e outras condições que apresentam fragilidade óssea^{11,12,13,14,15}. Atuam inibindo a perda de massa óssea e previnem complicações como fratura patológica, dor, hipercalcemia, dentre outros¹⁴.

São drogas análogas sintéticos e estáveis do pirofosfato com cadeia fosfato-oxigênio-fosfato (P-O-P) presentes no soro e na urina, tais compostos

são responsáveis pela regulação fisiológica da calcificação e reabsorção óssea, entretanto essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática^{12,13,16}. Os bifosfonatos são caracterizados por ligações P-C-P (fosfato-carbono-fosfato)¹⁶.

Apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio e não contendo nitrogênio em sua composição, a sua mais recente geração contém a cadeia de nitrogênio, o que torna o medicamento muito mais potente^{12,17}. A primeira geração, como o etidronato, que tem sido usado há mais de 30 anos este grupo possui um lado da cadeia com um carbono central com fracas ações na reabsorção óssea. A segunda geração corresponde aos bifosfonatos nitrogenados-aminobifosfonatos - como o pamidronato e o alendronato, que possui um lado alifático adicional da cadeia que contém um átomo de hidrogênio. O zoledronato corresponde ao mais potente da segunda geração, com 2 átomos de nitrogênio, aumentando sua eficácia¹⁸.

Podem ser administrados por via oral ou intravenosa, a absorção pelo trato gastrointestinal é pobre, a biodisponibilidade é inferior a 1%, já a administração intravenosa garante que cerca de 50% da dose atinja o osso, o restante é excretado inalterado pelos rins¹⁴.

Os intravenosos são usados principalmente no tratamento e manejo das condições relacionadas ao câncer, como hipercalcemia, e eventos esqueléticos associadas com metástases ósseas de tumores sólidos, como câncer de mama, próstata, pulmão e mieloma múltiplo, os para uso oral, como alendronato e risedronato são utilizados no tratamento da osteoporose e para tratar osteopenia¹⁸.

Mecanismo de ação

O tecido ósseo é formado por osteoblastos e reabsorvido por osteoclastos, num processo homeostático constante³. Esses medicamentos, em geral, atuam na remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção, via diferentes mecanismos, agindo principalmente sobre os osteoclastos, inibindo seu desenvolvimento desde suas células precursoras, aumentando sua taxa de apoptose, estimulando seus fatores de inibição e reduzindo sua atividade^{3,16,19,20}.

Os Bisfosfonatos inibem eficazmente a reabsorção óssea em casos de elevado turnover ósseo. No entanto, a reabsorção óssea é parte integrante de um equilíbrio vital (reabsorção/aposição óssea) necessário ao correto metabolismo do osso. Desta forma, nos indivíduos em tratamento com estes, o tecido ósseo apresenta uma deficiente capacidade de reparação²¹.

Além disso, este medicamento apresentam uma alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, o que causa maior acúmulo desse mineral em regiões com alta atividade óssea como maxila e mandíbula^{3,16,19}, possuindo também importante atividade inibidora da angiogênese²¹.

A inibição da atividade osteoclástica causa diminuição da capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose, numa situação em que haja trauma na região óssea, a atividade antiangiogênica diminui o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia e, conseqüentemente, necrose tecidual²⁰. Devido a sua carga negativa e estrutura química, estas drogas podem ficar retidas no osso por um período de 10 anos^{19,20}.

Em 1960, foi descrito pela primeira vez na literatura, que o seu uso podia inibir a reabsorção óssea¹⁶. Desde 1996 que os estes têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associada a neoplasias, mas só em 2003 foram descritos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associadas ao uso^{3,13,14,21}.

Estima-se que sejam realizadas 30 milhões de prescrições de Bifosfonatos anualmente somente nos Estados Unidos e mais 190 milhões no restante do mundo¹⁰.

Osteonecrose

A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea²¹.

Em 2009 a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais publicou uma atualização na classificação dos estadios clínicos: em risco - sem evidência clínica de osso necrótico, estadio 0 - presença de achados e sintomas clínicos não específicos, estadio 1- osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, estadio 2 - osso exposto e necrótico associado a infecção, estágio 3 - osso exposto e necrótico associado a infecção com presença de complicações^{13,20,22}.

Os benefícios da terapia com Bifosfonatos para os pacientes são enormes, porém, vários efeitos colaterais podem se desenvolver, incluindo osteonecrose dos maxilares. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares com os orais é baixa, mas é substancialmente maior para pacientes

que recebem intravenosos, particularmente para o câncer^{14,23}. Estes fármacos têm eficácia comprovada no controle da dor óssea e na diminuição da incidência de fraturas patológicas, pelo que reduzem consideravelmente a morbidade proveniente das complicações das metástases ósseas¹⁰.

A osteonecrose dos maxilares é uma grave complicação potencial com o uso a longo prazo dos Bifosfonatos²¹.

A osteonecrose associada ao tratamento oral difere da induzida por via intravenosa: a) O oral exigem um período longo de terapia antes que o osso seja exposto; b) Manifestam exposição óssea com menor frequência e os sintomas são menos intensos; c) Existe possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após interrupção da droga. Os intravenosos possuem maior potência no osso, induzindo maior risco de desenvolver a osteonecrose e esse risco é diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento^{16,19,10}.

Fatores de risco

Fatores de risco específicos foram detectados: a via de administração IV, Diabetes Mellitus, potência do fármaco, presença de doença periodontal, pobre higiene oral, tabagismo, uso de álcool, uso concomitante de glicocorticóides sistêmicos, por suas propriedades antiangiogênicas, quimioterapia e radioterapia^{10,11,12,13,14,16,21,24,25,26}.

A ocorrência de osteonecrose é mais frequente nos ossos maxilares porque apresentam um turnover celular cerca de dez vezes maior que nos ossos longos, além desses estarem protegidos por uma fina camada de mucoperiósteo e quando ocorre uma descontinuidade nesta camada, por traumatismo ou ato cirúrgico, as bactérias da cavidade oral podem facilmente

atingir o osso que não consegue reparar esta agressão, resultando na osteonecrose^{3,16,19}.

Os aspectos clínicos e histopatológicos da osteonecrose induzida por Bifosfonatos, demonstraram semelhança com a osteorradionecrose. Clinicamente ocorreram dor, infecção, exposição e sequestro ósseo, que não responderam ao tratamento cirúrgico convencional¹⁸.

Segundo o Consenso da Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial de 2007, os doentes com osteonecrose induzida por Bifosfonatos devem apresentar cumulativamente os seguintes critérios de inclusão: Tratamento prévio ou atual com a droga; osso necrótico exposto na região maxilofacial, que persiste por um período superior a oito semanas; inexistência de história prévia de radioterapia na região dos maxilares^{4,12,14,16,19,20,25}.

Etiopatogenia

O exato mecanismo o qual o seu uso pode contribuir para a cicatrização prejudicada e diminuída da maxila e mandíbula, ainda permanece obscuro, sendo relatada a sua associação com um ou mais fatores^{3,10,11,14,17,26}.

Ainda que o desenvolvimento da osteonecrose esteja associada, na maioria dos casos, a lesões traumáticas, o surgimento espontâneo pode ocorrer em até 30% dos pacientes, a causa mais comum são as exodontias^{3,14,17}.

Recomendações

Previamente ao início da terapêutica, o paciente deve passar por um exame da cavidade bucal completa, com realização de todos os procedimentos invasivos, como exodontias, cirurgias periodontais, colocação de implantes, além de adoção de medidas preventivas^{11,13,16,21}. Caso seja necessária a realização de procedimentos invasivos, o tratamento deve ser adiado até 4 semanas após a última exodontia e requer terapia antibiótica profilática^{16,23}.

Os pacientes em tratamento com o fármaco via oral também apresentam o risco de desenvolver osteonecrose, contudo em grau muito menor que o observado com o uso do intravenoso, ambos os tratamentos requerem uma rotina de exames da cavidade oral com intervalo semestral, além de uma rigorosa higiene^{13,14,19,21}. Se a condição sistêmica permitir, o início do tratamento deve ser adiado até a saúde oral estar otimizada¹⁹. Todo paciente deve ser perguntado sobre o presente ou passado uso e qual a sua forma de administração¹¹.

Os pacientes que fazem o tratamento oral há mais de três anos, ou associado a corticosteróides, deve ser descontinuado por um período mínimo de três meses antes e após o procedimento cirúrgico^{3,19}. O Cirurgião Dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento e instituir medidas preventivas que possam minimizar a necessidade de procedimentos invasivos¹².

A biópsia das lesões ósseas devem ser avaliadas com cuidado, porque o próprio procedimento pode danificar o tecido ósseo, criando uma

ferida que dificilmente pode curar, em geral não são recomendadas, com exceção dos casos em que há uma forte suspeita de metástase óssea^{13,16,25}.

Tratamento

O tratamento da osteonecrose é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vem sendo descritos na literatura com índices variados de sucesso¹². Os objetivos do tratamento são a eliminação da dor, o controle da infecção e minimizar a progressão da necrose óssea^{13,19}. Se a exposição de osso necrótico não for acompanhada de dor, a estratégia inicial é fazer bochechos com clorexidina 0,12%. Se houver dor ou sinais clínicos de infecção deve-se adicionar tratamento com antibiótico¹⁹. A cirurgia pode incluir debridamento, sequestrectomia e ressecção do osso e é indicada quando o tratamento conservador fracassa^{3,16}. O tratamento também pode ser utilizado o oxigênio hiperbárico e a laserterapia, mas a prevenção ainda é a melhor opção^{13,19,27}.

Osseointegração

O fenômeno da osseointegração é definido como uma conexão direta, funcional e estrutural entre o osso vivo, maduro e organizado e a superfície do implante endósseo submetido a carga funcional por um longo período de tempo. Um processo no qual há uma fixação assintomática e rígida do material aloplástico, obtida e mantida sobre o osso durante as cargas funcionais^{5,26}. A integração de um implante nos ossos maxilares envolve três fases: osteocondução, que é adesão das células osteogênicas a superfície do implante; neoformação óssea em redor do implante e remodelação óssea. Uma

vez que os Bifosfonatos atuam na remodelação óssea, é provável que um paciente em tratamento com essas drogas possa ter problemas com a osseointegração¹⁹. Falhas nesse fenômeno têm sido associadas á terapia preventiva e de manutenção com esses fármacos⁵.

Instalação de implantes

A implantodontia destaca-se como método moderno de reabilitação oral para pacientes edêntulos totais ou parciais. Para que este método se desenvolva adequadamente é necessário que o implante se osseointegre ao tecido ósseo receptor, já que a integração óssea é a chave do sucesso clínico cirúrgico que, posteriormente, será completado após o término da fase protética²⁸.

Devido a terapia com Bifosfonatos e o Implante dentário serem muito comuns em adultos, existe grande interesse em saber se esse paciente apresenta risco de desenvolver osteonecrose ou risco de perder o implante por fazer uso dos mesmos⁹.

Ainda permanece alguma controvérsia acerca da reabilitação com implantes de pacientes em uso desses fármacos¹⁹. Marx et ai. recomendam um exame de sangue, telopeptídeo C-terminal no soro (CTX) em jejum, a fim de avaliar o risco de osteonecrose em pacientes que tenham sido administrados os bisfosfonatos por mais de três anos. Os valores obtidos que são superiores a 150 pg / mL permite que qualquer tipo de cirurgia seja realizada com risco mínimo e sem a necessidade de suspender medicação. Quando valores inferiores a 150 pg / mL são obtidos, em seguida, a medicação

deve cessar por um período de entre quatro e seis meses ou um tratamento alternativo deve ser realizado, como opção inclui outros tipo de próteses^{4,11,19,27}.

DISCUSSÃO

Marx e Stern em 2003, descreverem o primeiro caso de necrose óssea avascular associada ao uso de Bifosfonatos em um paciente com mieloma^{20,28,29,32}. Com uma incidência que varia de 0,8% a 12% a osteonecrose é mais frequente em mulheres²⁰.

De acordo com a literatura, cerca de 30% dos surgimentos de osteonecrose pode ocorrer espontaneamente, porém em muitos casos há um fator precipitante⁵. A extração dentária é o principal fator, porém a instalação de implantes também pode desencadear osteonecrose, sendo necessário o máximo de cautela em seu tratamento³⁰. Atualmente, grande parte da população que busca o implante dentário como alternativa de tratamento apresenta idade superior a 60 anos, enquadrando-se num grupo de maior probabilidade de incidência de doenças do metabolismo ósseo¹². Tendo em vista o aumento das prescrições médicas dessa medicação, concomitantemente ao aumento das reabilitações implantossuportadas, todos os pacientes devem ser questionados sobre o seu uso e alertados sobre os possíveis riscos e benefícios inerentes ao procedimento^{3,5}.

Estudos sugerem que o risco de osteonecrose em pacientes fazendo uso oral da droga após implante dentário está estimado em 1 a cada 2000 a 8000 pacientes, dependendo do tempo e dosagem, considerando três anos como tempo significativo⁴.

Pacientes em terapia oral nem sempre apresentam osteonecrose após implantes dentários, mas isto depende da duração do tratamento, a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, orienta que não está contraindicado a instalação de implantes em pacientes em uso oral há menos de 3 anos, já os pacientes que estão em uso há mais de 3 anos, devem interromper o uso da droga três meses antes do procedimento e reiniciar após completa cicatrização da ferida operatória se sua condição sistêmica permitir^{10,11,16}. Esta interrupção ainda é controversa, e quando realizada deve ser sob consentimento médico²⁸.

A dificuldade no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada a Bifosfonatos pôs em evidencia a importância da prevenção³¹.

CONCLUSÃO

O tratamento com Bifosfonatos não é uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes, porém para que um tratamento com implantes osseointegráveis atinja o sucesso esperado é de extrema importância a que se realizem exames adequados do candidato a receber os implantes, além de uma anamnese criteriosa, a fim de se descobrir alterações de saúde e fatores de risco geral, se existirem.

REFERÊNCIAS

1. Newman GM, Takei HH, Klokkevold PR. Carranza, periodontia clínica. Rio de Janeiro: Elsevier, 2007;
2. Misch CE. Implantes dentais contemporâneos. Rio de Janeiro : Elsevier, 2008;
3. Rocha JF, Ribeiro ED, Santos HF, Duarte BG, Carvalho FA, Carvalho PSP. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. RFO, Passo Fundo, v. 15, n. 2, p. 183-189, maio/ago. 2010;
4. Bispo LB. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos, Rev. bras. Odontol. - Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul./dez. 2013;
5. Martins V, Bonilha T, Falcon-Antenucci RM, Gonaçalves AC, Verri FR. Osseointegração: análise de fatores clínicos de sucesso e insucesso. Revista Odontológica de Araçatuba, v.32, n.1, p. 26-31, Janeiro/Junho, 2011;
6. Zavanelli RA et al. Osseointegração: Fatores Locais E Sistêmicos. RGO, Rev Gaúcha Odontol., Porto Alegre, v.59, suplemento 0, p. 133-146, jan./jun., 2011;
7. Liddelw G, Klineberg I. Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. Australian Dental Journal 2011; 56: 417–426 doi: 10.1111/j.1834-7819.2011.01367.x;
8. Bamias A, Terpos E, Dimopoulos MA. Avascular Osteonecrosis of the Jaw as a side effect of Bisphosphonates treatment , Onkologie 2010; 33: 288-289;
9. Meira HC, Rocha MM, Noronha VRAS, Aguiar EG, Sousa AA, Rodrigues Neto DJ. Mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use after implant placement: Case report. Dental Press Implantol. 2013 Apr-June;7(2):107-14.
10. Madrid C, Sanz MW. Impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. Clin. Oral Impl. Res. 20 (Suppl. 4), 2009 / 87–95;

11. Sandeep K, Veena J. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *Journal of oral biology and craniofacial research* (2013) 25-30;
12. Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura, *RFO, Passo Fundo*, v. 16, n. 3, p. 347-352, set./dez. 2011;
13. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta da Medicina Dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*; Volume 51, nº 3, 2010;
14. Janovská Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2012; 55: 111–115;
15. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. Bisphosphonates and Time to Osteonecrosis Development. *The Oncologist* 2009;14:1154–1166;
16. Arantes DCB, Lacerda JCT, Leite LCM, Sacrpa LC. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio; *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde* 2010; 12(1):86-92;
17. Moreno GG, Fernández MCA, Guerrero MF, Castro AB, Salvatierra AA, Guardia J, Botticelli D, Calvo-Guirado JL. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18: 1391-1397;
18. Vítor N, Bruna L, Rodrigo X, Ferreira L, Joel A, Renato R, Walter M, Luiz BC, Silva O. Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares – uma revisão de literatura. *R. Periodontia - Setembro 2010 - Volume 20 - Número 03* 20(3):20-27;
19. Guimarães J. Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos. Um procedimento seguro? *Maxillaris*, julho 2012;
20. Carvalho A, Mendes MA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da Mandíbula Associada a Bifosfonatos Intravenosos em Doentes Oncológicos. *Acta Med Port*. 2008; 21(5):505-510;
21. Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Maxilofacial Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica; *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia* Volume 51, N°2, 2010;

22. Carmo LCF, Zortéa AJJ, Coura GS, Franzon PRF. Análise de Osseointegração Primária de 396 Implantes Osseointegráveis do Sistema Neodent. Rev Bras Implantodont Prótese Implant 2005; 12(47/48): 206-14;
23. Mourão et al. Osteonecrosis maxilar secundaria al tratamiento con zoledronato: a proposito de tres casos Aten Primaria.2010;42(10):534–537; Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.42, nº 2, p. 113-117, abril / maio / junho 2013;
24. Carvalho PSP, Santos HF, Duarte BG, Carvalho FA, Ribeiro ED, Rocha JF. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilo facial no paciente sob terapia com bifosfonatos. RFO, Passo Fundo, v. 15, n. 2, p. 183-189, maio/ago. 2010;
25. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Rev Bras Reumatol 2012;52(2):260-270;
26. D'alessandro EL, Mardelline F, Paz M, Escovich L .Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of maxillary bone: A review of 18 cases, Departments of Stomatology I and II, School of Dentistry. Universidad Nacional de Rosario. Argentina Clin Exp Dent. 2014;6(5):e530-4. Oral;
27. Powell D, Bowler C, Roberts T, Garton M, Matthews C , McCall I, Davie M.Incidence of serious side effects with intravenous bisphosphonate: a clinical audit. Q J Med 2012; 105:965–971;
28. Moreno MS, et al. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. Rev Esp Cir Oral Maxilofac. 2014;
29. Arezo T, Reine S , Sigbjørn L, Jahan A. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking, J Appl Oral Sci2015;23(3):310-4;
30. Carralero JMM, Mino PP, Fernández PR, Murcia IMM, Gambín MCM, Guirado JLC. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010 Jan 1;15 (1):e65-9;
31. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Lenarda R. Bone Scintigraphy and SPECT/CT of Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw, The Journal Of Nuclear Medicine , Vol. 50 ,No. 1 , January 2009;
32. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, Ciuffreda S, Scoletta M. Impact of dental care in the prevention of

bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Annals of Oncology* 23: 193–200, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr039 Published online 22 March 2011.

ANEXOS

Regras de Publicação da revista do Conselho Regional de Odontologia – Pernambuco

Revisão (avaliação crítica de um tema pertinente à odontologia – máximo de 20 páginas);

A) Título (língua original) e seu correspondente em inglês. Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de título em português ou espanhol; B) Nome do(s) autor(es) , por extenso, com as respectivas chamadas, contendo as credenciais (títulos e vínculos). Nome e endereço do autor responsável para troca de correspondência; C) Resumo e Descritores (sinopse de até 200 palavras), com descritores (unitermos, palavras-chaves) de identificação, de conteúdo do trabalho, no máximo de cinco. Utilizar o DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) <http://decs.bvs.br/> Os artigos submetidos em inglês deverão vir acompanhados de resumo em português ou espanhol; D) Texto: o texto em si deverá apresentar introdução, desenvolvimento e conclusão (ou considerações finais). O exemplo a seguir deve ser utilizado para estruturação de um artigo, relato de uma pesquisa: **INTRODUÇÃO:** exposição geral do tema devendo conter os objetivos e a revisão de literatura; **DESENVOLVIMENTO:** núcleo do trabalho, com exposição e demonstração do assunto, que deverá incluir a metodologia, os resultados e a discussão; **CONCLUSÃO:** parte final do trabalho baseado nas evidências disponíveis e pertinentes ao objeto de estudo; E) Sinopse ou Abstract, digitado em inglês, com descritores em inglês; F) Agradecimentos - contribuições de pessoas que prestaram colaboração intelectual ao trabalho, mas que não preenchem os

requisitos para participar de autoria. Também podem constar desta parte instituições pelo apoio econômico, pelo material ou outros; G) As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos (Ex.: Silva 1). As referências citadas somente em tabelas e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto. As referências citadas deverão ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos Requisitos Uniformes para Manuscritos Apresentados a Periódicos Biomédicos (<http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine/>).

*Todas as referências devem ser apresentadas de modo correto e completo. A veracidade das informações contidas na lista de referências é de responsabilidade do(s) autor(es). *No caso de usar algum software de gerenciamento de referências bibliográficas (Ex. EndNote ®), o(s) autor(es) deverá(ão) converter as referências para texto. H) Tabelas e/ ou figuras (máximo 5).