

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO - UNISAGRADO

DRIELI MELLO DE OLIVEIRA

A INFLUÊNCIA DO USO DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM REPARO ÓSSEO APÓS
CIRURGIA E TRATAMENTO ENDODÔNTICO: REVISÃO DE LITERATURA

BAURU

2020

DRIELI MELLO DE OLIVEIRA

A INFLUÊNCIA DO USO DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM REPARO ÓSSEO APÓS
CIRURGIA E TRATAMENTO ENDODÔNTICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia - Centro Universitário
Sagrado Coração - UNISAGRADO.

Orientador: Prof. Ms. Leandro de Andrade
Holgado.

BAURU

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

O48i

Oliveira, Drieli Mello de

A influência do uso do ácido zoledrônico em reparo ósseo após
cirurgia e tratamento endodôntico: revisão de literatura / Drieli
Mello de Oliveira. -- 2020.
33f. : il.

Orientador: Prof. M.e Leandro de Andrade Holgado
Coorientadora: Prof.^a M.^a Raquel Zanin Midená Mesquita

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)
- Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru -
SP

1. Bifosfonatos. 2. Osteonecrose dos maxilares. 3.
Regeneração óssea. 4. Tratamento cirúrgico. 5. Tratamento
endodôntico. I. Holgado, Leandro de Andrade. II. Mesquita, Raquel
Zanin Midená. III. Título.

DRIELI MELLO DE OLIVEIRA

A INFLUÊNCIA DO USO DO ÁCIDO ZOLEDRÔNICO EM REPARO ÓSSEO APÓS
CIRURGIA E TRATAMENTO ENDODÔNTICO: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para obtenção do título de bacharel em
Odontologia - Centro Universitário
Sagrado Coração - UNISAGRADO.

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof. Ms. Leandro de Andrade Holgado (Orientador)
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO

Prof.^a Ms. Raquel Zanin Midenha Mesquita (Coorientadora)
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO

Prof. Dr. Murilo Priori Alcalde
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO

Com muito amor, aos meus pais e irmãs.

AGRADECIMENTOS

Agradeço sobretudo a Deus, pela oportunidade, por ao longo do curso ter me concedido sabedoria, paciência, e força para alcançar a conclusão.

Aos meus Pais Rubens e Luciana, serei eternamente grata por toda confiança depositada, por terem feito tudo que estava ao alcance para que eu chegasse até aqui. Obrigada por terem tornado cada parte desse sonho possível, eu devo tudo a vocês.

As minha irmãs Daniele e Débora, por serem meu apoio, meu alicerce, minhas parceiras de vida, sem as quais eu com certeza não seria nem a metade da mulher que sou hoje e não teria chegado nem na metade desse caminho.

Ao meu sobrinho Lucas, que representa amor, carinho. Que por muitas vezes ao longo desses anos de graduação, foi o motivo dos meus sorrisos, e de trazer leveza e cor, mesmo quando o mundo parecia pesado demais.

Aos colegas de sala, pela parceria e companheirismo. Obrigada e parabéns, encerramos juntos essa jornada!

Aos meus amigos, que mesmo muitas vezes sem participar do meu dia a dia, estiveram presentes, me apoiando em cada momento. Obrigada pela paciência nos dias em que não pude estar presente, pelo companheirismo de sempre, por serem bons ouvintes, por fazerem parte dessa história.

Aos meus queridos professores, com os quais tenho imenso orgulho em dizer que aprendi. Obrigada por nos auxiliar e guiar nesse processo. Minha admiração por vocês é enorme!

Em especial ao Prof. Leandro Holgado e Prof.^a Raquel Midená, por terem me orientado em toda elaboração desse estudo, pela paciência, por me permitir partilhar de seu conhecimento e pelo apoio de sempre.

Ao Prof. Murilo Alcalde por todo ensinamento e apoio, por conceder sua participação na Banca do presente estudo.

Ao Prof. Coordenador Guilherme Ferreira, por toda sua organização, disponibilidade e paciência conosco.

A todos os funcionários do UNISAGRADO.

A cada pessoa que de forma direta ou indireta esteve presente nesses quatro anos. Sou extremamente grata por tudo, tudo, tudo!

“Que as gerações vindouras saibam que mulheres de uniformes também garantiram sua liberdade” (WALKER).

RESUMO

O ácido zoledrônico é atualmente o BPn (Bisfosfonato nitrogenado) mais utilizado no tratamento de doenças ósseas, seu mecanismo de ação interfere diretamente na remodelação óssea. A MRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos) é uma possível consequência da utilização desse tipo de medicamento, trata-se de uma doença grave, agressiva e que pode ser desencadeada a partir de intervenções odontológicas. Desta forma, o presente estudo objetiva analisar a interferência do ácido zoledrônico no reparo ósseo, assim como a sua influência em procedimentos endodônticos e cirúrgicos. Através de uma revisão bibliográfica, baseada em fontes confiáveis, foram expostos de forma detalhada os fatores em questão, ou seja, a utilização do ácido zoledrônico, procedimentos endodônticos, procedimentos cirúrgicos e instalação da MRONJ. Posteriormente esses fatores foram relacionados entre si e discutidos, de forma a possibilitar uma conclusão a respeito da conduta adequada para com os pacientes usuários desse tipo de medicamento.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteonecrose dos maxilares. Regeneração óssea.

Tratamento cirúrgico. Tratamento endodôntico.

ABSTRACT

Zoledronic acid is currently the BPh (nitrogenous bisphosphonate) most used in the treatment of bone diseases, its mechanism of action directly interferes with bone remodeling. MRONJ (osteonecrosis of the jaws related to medication use) is a possible consequence of using this type of medication, it is a serious, aggressive disease that can be triggered by dental interventions. Thus, the present study aims to analyze the interference of zoledronic acid in bone repair, as well as its influence on endodontic and surgical procedures. Through a bibliographic review, based on reliable sources, the factors in question were exposed in detail, that is, the use of zoledronic acid, endodontic procedures, surgical procedures and installation of MRONJ. Subsequently, these factors were related to each other and discussed, in order to allow a conclusion regarding the appropriate conduct for patients who use this type of medication.

Keywords: Bisphosphonates. Osteonecrosis of the jaws. Bone regeneration. Surgical treatment. Endodontic treatment.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Mecanismo de ação dos BPns.....	17
Figura 2 - Principais tipos de BPns	18
Figura 3 - Estágios da MRONJ.....	19

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	12
2.1	GERAL	12
2.2	ESPECÍFICOS	12
3	METODOLOGIA	13
4	REVISÃO DE LITERATURA	14
4.1	REPARO ALVEOLAR.....	14
4.2	BIFOSFONATOS	15
4.2.1	Mecanismo de ação	15
4.2.2	Ácido zoledrônico	17
4.3	A INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO.....	20
4.4	RELAÇÃO DOS BIFOSFONATOS COM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS.....	22
5	DISCUSSÃO	25
6	CONCLUSÃO	28
	REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

Segundo Khan *et al.* (2017) uma relevante condição inflamatória decorrente ao uso de drogas antirreabsortivas ósseas, é a chamada osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (do inglês *Medication-RelatedOsteonecrosisoftheJaws* – MRONJ), a mesma destaca-se como um dos grandes desafios da odontologia, sendo que sua fisiopatologia permanece obscura, tanto quanto a sua prevenção e tratamento.

“A terapia medicamentosa com bifosfonatos nitrogenados (BPns) mostra-se comprovadamente efetiva no tratamento de doenças de caráter osteolítico de origem inflamatória ou neoplásica” (CONWELL; CHANG, 2012).

Rogers *et al.* (2011) pontua que tais doenças osteolíticas podem ocorrer decorrente ao mecanismo de ação desses BPns, sendo que o alvo principal é a inibição da via do mevalonato, a qual regula a biossíntese de proteínas isoprenoides responsáveis pela modificação lipídica das GTPases farnesildifosfato e geranilgeranildifosato, diretamente relacionadas com a organização do citoesqueleto das células osteoclásticas e consequente formação da borda corrugada.

“Na ausência desta borda corrugada, as células ficam impossibilitadas de exercerem a função de reabsorção da matriz óssea, fato este que culmina em sua apoptose” (GUTTA; LOUIS, 2007). Por esse motivo, a remodelação do tecido ósseo diminui drasticamente, o que lentamente leva a um acúmulo de danos nos componentes orgânicos e inorgânicos da matriz, e morte dos osteócitos por senescência, afirma Roelofs *et al.* (2010).

“Além disso, dentre outros efeitos dos BPns no organismo, destaca-se a ação antiangiogênica do mesmo, diminuindo a capacidade reacional do tecido ósseo por diminuição de oferta de oxigênio” (RUGGIERO *et al.*, 2014). Todas estas alterações dificultam a reação do tecido ósseo frente a agressões, podendo resultar em uma grave condição, a MRONJ que se instala exclusivamente nos ossos das maxilas e mandíbula, normalmente associados aos chamados fatores de risco que podem tanto ser locais, como a presença de doença periodontal, necessidade de exodontia e instalação de implantes dentários, potencializados pelas condições sistêmicas do paciente como osteoporose, diabetes, neoplasias malignas, entre outras.

Estes efeitos são mais acentuados quando se trata de investigação experimental em modelos animais. Revisões a respeito do assunto deixam claras

estas diferenças que vão desde a escolha do animal até a dose a ser utilizada (BARBA *et al.*, 2014; SHARMA *et al.*, 2013). A maioria dos estudos experimentais utilizam BPNs de alta potência, como o ácido zoledrônico, pelo risco aumentado de desenvolvimento das MRONJs (RUGIERO *et al.*, 2014). Dentre os modelos animais destacam-se os ratos, com doses que variam de 0.02 mg/Kg (MARINO *et al.*, 2012) a 01mg/Kg (HUJA *et al.*, 2009; SENEL *et al.*, 2006) de ácido zoledrônico, e camundongos com doses que variam de 0,15 mg/Kg (KIKUIRI *et al.*, 2010) a 0,5 mg/Kg (POZZI *et al.*, 2009). Além disso, para o desencadeamento da MRONJ, diferentes fatores são associados, como a indução de doença periodontal, defeitos ósseos e, predominante, modelos de extrações dentárias (BARBA *et al.*, 2014). Tal diversidade nos modelos de estudo resulta em diferentes porcentagens de instalação das MRONJs nos modelos animais, que de maneira radical variam de 0 a 100% (BIASOTTO *et al.*, 2010).

Devido ao fato dos Bifosfonatos (BPs) serem amplamente utilizados atualmente, é importante que o cirurgião-dentista esteja atento aos efeitos que estas drogas podem vir a causar nos pacientes, afetando os procedimentos e o prognóstico do tratamento odontológico. Além da interferência que esses medicamentos tem no âmbito cirúrgico, os tratamentos endodônticos também podem ser comprometidos pelo uso deles. Devido aos mecanismos de ação dos BPs, que incluem redução da remodelação óssea e inibição de mediadores da reabsorção, os mesmos mediadores do processo de inflamação, os pacientes usuários desses medicamentos sofrem influência no prognóstico do tratamento endodôntico, principalmente referente ao reparo de periodontites apicais (SAMPAIO; VELOSO; BARSOSA, 2010).

França *et al.* (2017) pontuam que o efeito inibitório dos BPs na remodelação óssea pode interferir potencialmente na cura de lesões periapicais, durante terapia endodôntica, principalmente tratando-se dos BPNs. Através de uma experiência com camundongos e análises bibliográficas, os autores consideram de extrema importância que em casos de utilização BPNs aliada a lesões e consequentes intervenções endodônticas, seja feita o cuidadoso acompanhamento, ainda que sejam necessários mais estudos sobre o assunto, afim de constatar o seu potencial de interferência.

2 OBJETIVOS

Seguem adiante os objetivos em questão.

2.1 GERAL

O objetivo do presente trabalho consiste em uma análise da literatura para verificação científica sobre os atuais estudos a respeito do uso dos BPNs e possíveis consequências no âmbito odontológico.

2.2 ESPECÍFICOS

Analisar a influência dos BPNs, mais especificamente o ácido zoledrônico:

- a) No reparo alveolar, após cirurgias de exodontia;
- b) Sua influência em tratamento endodôntico, assim como em seu prognóstico;
- c) Relacionar os cuidados necessários durante o tratamento odontológico, com os pacientes que utilizam esses medicamentos.

3 METODOLOGIA

O presente estudo baseia-se em uma revisão bibliográfica, através da busca por informações confiáveis. Foram realizadas buscas no banco de dados MeSH/Pubmed com os seguintes descritores: “Mecanismo de ação dos bifosfonatos”, “Osteonecrose dos maxilares”, “Influencia dos bifosfonatos no reparo alveolar”, “Interferência do ácido zoledrônico em lesões periapicais”, “Utilização de bifosfonatos durante o tratamento de periodontites apicais”.

A busca foi realizada nos periódicos específicos da área de Endodontia: Journal of Endodontics, International Endodontic Journal, Journal of Dental Desearch, Dental Traumatology, Brazilian Dental Research. E na área de Cirurgia: J Oral Maxillofac Surg, Rev Bras Reumatol, J Oral Implantol, Clin Oral Investig, J Craniomaxillofac Surg.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 REPARO ALVEOLAR

A restauração perfeita do tecido pré-existente é a regeneração, entretanto ela só ocorre no desenvolvimento embrionário, organismos inferiores e em determinados tecidos, como por exemplo ossos e fígado. Na cicatrização de feridas a regeneração é de certa forma substituída pela velocidade de reparo. O reparo de feridas baseia-se, em suma, no esforço dos tecidos para restaurar a função e estruturas normais, e decorre a partir de lesão causada por agentes mecânicos, térmicos, químicos e/ou bacterianos (TAZIMA; VICENTE; MORIYA, 2008).

O osso alveolar, objetivamente é uma camada de tecido ósseo que reveste o alvéolo dentário (FALONI; CERRI, 2009). Segundo Judas *et al.* (2012) os ossos são estruturas extremamente dinâmicas, sendo que os mesmos tem a capacidade de crescimento, remodelação e de manter-se ativos durante toda a vida do organismo. Essa constante remodelação do tecido ósseo só é possível devido a existência de diversas células ósseas, as quais assumem várias formas e funções, onde destacam-se principalmente os osteoclastos e os osteoblastos, responsáveis pela formação, reabsorção, reparação e manutenção da estrutura óssea.

Três tipos principais de células compõem o tecido ósseo: os osteoblastos, responsáveis por produzir matriz orgânica; os osteócitos, que basicamente são osteoblastos acondicionados no interior da matriz mineralizada no decorrer da osteogênese e os osteoclastos que participam da remodelação óssea reabsorvendo o osso mineralizado (GATNER; HIATT, 2007).

A interação que ocorre entre os osteoblastos e os osteoclastos, seja ela fisiológica ou patológica, é o que determina a possibilidade de reparo do tecido ósseo (RODAN; MARTIN, 1981).

É primordial que ocorra uma completa coordenação e integração dos eventos celulares responsáveis pela remodelação óssea, de modo a manter-se um equilíbrio perfeito. Contudo, sabe-se que o tecido ósseo, está sujeito a sofrer danos de diversas naturezas. Neste contexto, o tecido em questão possui a capacidade de perceber e localizar a extensão dos danos, bem como utilizar de mecanismos eficientes que possam interferir na ação desses danos, restaurando o estado inicial, ou seja, possui potencial de reparação. Esta importante capacidade de resposta do

tecido ósseo é possível através dos processos de remodelação. A aplicação de determinados estímulos e danos tem uma profunda influência no metabolismo ósseo, podendo interferir processos de modelação, remodelação e consequentemente, de reparo (JUDAS *et al.*, 2012).

Tendo em vista o processo de reparo, em relação ao osso alveolar, é possível afirmar que lesões de origem periapical, assim como a realização de exodontias, além de diversos outros estímulos, podem causar agressões que necessitam do poder de reparo fisiológico do osso alveolar. Entretanto, determinados fatores podem influenciar nesse processo, como o uso de BPs, especialmente os BPns, conforme será detalhado adiante.

4.2 BIFOSFONATOS

Os BPs são uma classe de substâncias químicas, podendo ser considerados medicamentos. Estes medicamentos são amplamente utilizados no tratamento de diversas doenças ósseas, caracterizadas pela excessiva atividade de osteoclastos, como a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, a osteoporose, a doença metastática e osteolítica, entre outras. Eles agem como inibidores da reabsorção óssea, a qual é mediada pelos osteoclastos (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

Historicamente, essas substâncias foram sintetizadas inicialmente em 1865, para utilização em procedimentos industriais, empregados como agentes anticorrosivos. Posteriormente, foi descoberta a sua influência no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio *in vitro*, bem como na mineralização e reabsorção óssea *in vivo*. Foram então desenvolvidos e utilizados no tratamento de doenças ósseas (RODAN; FLEISCH, 1996).

A utilização dos BPs se dá, portanto, a necessidade de controle de doenças que possuem caráter de ampla reabsorção óssea (causada pela atividade exagerada dos osteoclastos), com o intuito de mitigar essas manifestações, através de seu mecanismo de ação, que influencia diretamente no potencial de reabsorção.

4.2.1 Mecanismo de ação

Os BPs possuem carga e volume que limitam sua penetração na membrana celular, por esse motivo ocorre baixa absorção no intestino (de 1% a 7%). Contudo,

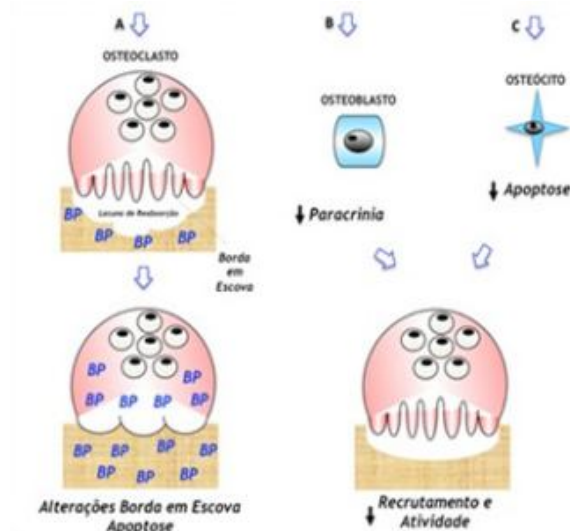
após serem absorvidos, esses medicamentos têm alta afinidade com o cálcio, de forma que se conecta aos nos cristais de hidroxiapatita. Essa afinidade, é a explicação para a ação farmacológica desses compostos, que é específica sobre os tecidos minerais. Desta forma, são depositados onde o mineral ósseo é exposto aos líquidos circundantes, principalmente nas regiões de remodelação óssea, agindo de maneira a levar a redução da mesma (RODAN; FLEISCH, 1996). E suma, suprimem a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade óssea (Rodriguez *et al.*, 2014).

Existem dois tipos diferentes de BPs, sua classificação depende das variações na estrutura molecular de suas cadeias laterais, que podem ser divididas em compostos que possuem e que não possuem moléculas de nitrogênio em sua cadeia. (RUGGIERO *et al.*, 2014). Classificando-se portanto, em BPs e BPns, sendo que o princípio do mecanismo de ação de ambos consiste na ligação aos osteoclastos. Entretanto, possuem diferentes formas de conduzir estas células à morte (REYES *et al.*, 2016)

Chaves *et al.* (2018) explica que, os BPs que não contêm nitrogênio são metabolizados através de ATP (adenosina trifosfato), que se ligam aos minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido. Os análogos de ATP tornam-se citotóxicos conforme se acumulam, levando a diminuição da função celular e posteriormente à apoptose. Os BPs que contêm nitrogênio (geração mais recente de BPs), ou seja, os BPns, por sua vez, tem potência aumentada, sendo que eles funcionam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, responsável por permitir a formação de metabólitos essenciais para a prenilação de proteínas na via do mevalonato. Essa prenilação de proteínas, permite a ligação de proteínas pequenas à membrana celular. Desta forma, ocorrendo a inibição desse processo, tem-se como consequência a ruptura da borda em escova dos osteoclastos e sua apoptose.

Devido a maior potência dos BPns, os mesmos tem sido amplamente empregados. De forma mais detalhada, segundo Chaves *et al.* (2018), o mecanismo de ação destes funciona da seguinte forma:

Figura 1 - Mecanismo de ação dos BPns



Fonte: CHAVES *et al.* (2018).

a) Os BPns se ligam ao tecido ósseo. Durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, o que desencadeia a ruptura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos;

b) Posteriormente, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos;

c) Atuando nos osteócitos, os BPns diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos (CHAVES *et al.*, 2018).

4.2.2 Ácido zoledrônico

Dentre os BPns, podem ser citados o Ácido Zoledrônico ou Zoledronato, o Alendronato de Sódio, o Ibandronato de Sódio, o Pamidronato de Sódio e o Risedronato de Sódio (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Atualmente o ácido zoledrônico é amplamente utilizado, o que pode ser atribuído a sua terapêutica que se aplica a diversas doenças, como especificado na Figura 2.

Figura 2 - Principais tipos de BPNs

Bifosfonato	Nome comercial	Via de Administração	Indicações
Ácido zoledrônico	Aclasta [®]	Intravenosa	Osteoporose
	Zometa [®]		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas
Alendronato de sódio	Fosamax [®]	Oral	Osteoporose
Ibandronato de sódio	Bonviva [®]	Oral	Osteoporose
Pamidronato de sódio	Aredia [®]	Intravenosa	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Actonel [®]	Oral	Osteoporose

Fonte: CHAVES *et al.* (2018).

O ácido zoledrônico é um BPNs de terceira geração que contém nitrogênio. Ainda que esses compostos sejam eficazes na redução da perda óssea, não são capazes de induzir a neoformação óssea (KHAJURIA; RAZDAN; MAHAPATRA, 2015). Neste contexto, como consequência a remodelação do tecido ósseo diminui de forma drástica, culminando em um acúmulo de danos nos componentes orgânicos e inorgânicos da matriz óssea, e morte dos osteócitos por senescência (ROELOFS *et al.*, 2010). As alterações provocadas pelo uso desse medicamento dificultam a reação do tecido ósseo frente a agressões, ou seja, seu reparo, o que pode resultar em diversos prejuízos ao tecido, inclusive a MRONJ, lembrando que essa condição se instala exclusivamente nos ossos das maxilas e mandíbula.

Para tanto, o risco de ocorrência de osteonecrose dos maxilares (ONJ) é significativamente maior se associado ao uso de BPNs, ou seja, a MRONJ. Esta condição pode ocorrer principalmente quando pacientes que se encontram em tratamento ou foram recentemente tratados com BPNs, são submetidos a

procedimentos odontológicos invasivos. Além disso, a MRONJ parece ter uma característica sítio ósseo dependente, ocorrendo com maior frequência na mandíbula (73%) que na maxila (22,5%) e que em ambos ao mesmo tempo (4,5%). (RUGGIERO *et al.*, 2014). A MRONJ é uma doença que se caracteriza por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam BPs sistemicamente (SILVA, 2015).

Quando a MRONJ já encontra-se instalada no paciente, o diagnóstico, segundo Moraes *et al.* (2013), deve incluir três características:

- 1) paciente estar em tratamento atual com BPs ou já ter feito uso do mesmo;
- 2) exposição de tecido ósseo na região crânio-maxilo-facial por mais de oito semanas;
- 3) paciente sem histórico de radioterapia na região dos maxilares.

Em relação aos estágios da MRONJ, Moraes *et al.* (2013) descreve conforme a Figura 3.

Figura 3 - Estágios da MRONJ

Estágio	Descrição
De Risco	Pacientes em tratamento com BFs, sem exposição óssea aparente, assintomáticos
Estágio 0	Ausência de exposições ósseas de alterações clínicas mas com alterações radiográficas
Estágio 1	Exposição óssea assintomática sem evidência de inflamação ou infecção
Estágio 2	Exposição de tecido necrótico associado a dor, eritema, inflamação e infecção com ou sem drenagem de secreção purulenta
Estágio 3	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, inflamação, infecção e com um mais sintomas: exposição óssea além do processo alveolar com fratura patológica, fistula extraoral, comunicação oral ou buconasal, osteólise entendendo para base da mandíbula ou assoalho seio maxilar

Fonte: Moraes *et al.* (2013).

De maneira geral, os tratamentos recomendados para MRONJ são o controle da dor, antibioticoterapia, uso de enxaguatórios bucais, suspensão do BPs, terapia

em câmara hiperbárica, laserterapia e desbridamento cirúrgico. (BROZOSKI *et al.*, 2012)

4.3 A INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NO TRATAMENTO ENDODÔNTICO

Frente a gravidade dos riscos que procedimentos cirúrgicos expõem o paciente usuário de BPns, fica evidente que sempre que possível esse tipo de procedimento deve ser evitado.

Medidas odontológicas preventivas em pacientes submetidos à terapia com BPns, podem ser empregadas, como realização de exodontia apenas em dentes com mobilidade (nível 3 e 4), realizar tratamento periodontal, higienização pelo profissional, tratamento restaurador e/ou endodôntico, levam a uma redução na incidência de 3,2% para 1,3% na comparação pré e pós medidas preventivas (RIPAMONTI *et al.*, 2009).

Para Katz (2005), os procedimentos cirúrgicos (exodontias ou tratamento endodôntico cirúrgico, por exemplo) são contraindicados, sendo que esses pacientes podem sentir uma dor semelhante a de origem odontogênica, mas que na realidade está associada ao uso do medicamento e/ou doença pré-existente, o que pode levar ao diagnóstico incorreto e consequente tratamento por uma causa odontogênica, que na realidade não existe.

Optar por procedimentos odontológicos não-cirúrgicos podem reduzir a ocorrência de novos casos de MRONJ (MARX *et al.* 2005). No entanto, ainda que o tratamento endodôntico não cirúrgico possua um menor índice de risco a MRONJ se comparado às cirurgias, em pacientes que fazem uso de BPns esse tipo de tratamento também pode sofrer influência.

Hsiao; Glickman (2009) realizaram uma pesquisa sobre o reparo de periodontites apicais em pacientes que utilizam BPns, após a terapia de canal radicular. No grupo que utilizou BPns, 26,5% das lesões não apresentaram sinais de reparo, enquanto no grupo de controle em 18,4% dos casos não havia sinal de reparo.

Em contrapartida, França *et al.*, (2017) realizaram um estudo que consistiu em uma análise microscópica dos alvéolos de camundongos que tiveram lesões periapicais induzidas, comparando grupos de controle e grupos medicados com ácido zoledrônico. O estudo em questão mostra que as lesões periapicais nos

animais tratados com ácido zoledrônico foram observados significativamente menores do que nos animais do grupo controle, concluindo, portanto, que a inibição da atividade de osteoclastos resultou no melhor reparo das lesões.

Kang *et al.* (2013) avaliaram através de microtomografia computadorizada, os ápices das raízes de molares pertencentes a mandíbula de camundongos (grupos tratados com BPNs e grupos de controle), e também observaram que o tamanho das lesões periapicais eram significativamente menores nos animais tratados com BPNs.

Concomitante com diversas outras pesquisas, no estudo de Wayama *et al.* (2015) também realizado com camundongos, as lesões periapicais nos grupos experimentais foram medidas pela presença de células TRAP-positivas exibindo osteoclastos ativos. O grupo controle teve maior perda óssea e reabsorção radicular com um grande número de células TRAP-positivas em comparação com o grupo tratado com ácido zoledrônico. Desta forma, grupo que teve a menor perda óssea, foi o grupo submetido ao tratamento com ácido zoledrônico, sugerindo que o mesmo agiu positivamente em relação ao reparo. Isso ocorreu, provavelmente, devido a sua incorporação no tecido mineralizado, atuando especificamente em osteoclastos, induzindo-os a apoptose, inibindo sua atividade de diferenciação e reabsorção, e conseqüentemente reduzindo o número de células TRAP-positivas. Entretanto, estas condições são favoráveis a ocorrência de MRONJ, uma vez a propriedade antirreabsortiva do ácido zoledrônico prejudica a reabsorção óssea que ocorre nos primeiros dias após a formação da lesão periapical, levando em conta que atividade dos osteoclastos e osteoblastos é fundamental para o processo de cicatrização do envolveram estruturas ósseas.

Em relação a ocorrência de MRONJ associada a lesões periapicais e o uso de BPNs, Xiong *et al.* (2010) avaliaram as conseqüências da administração de BPNs na região alveolar, e observaram que a administração de BPNs inibiu o osso reabsorção associada à periodontite apical, e não diagnosticaram úlceras ou demais sinais de osteonecrose. Em contrapartida, Kang *et al.* (2013) avaliaram o efeito de ácido zoledrônico em lesões periapicais em ratos e encontraram casos MRONJ nesses animais.

Desta forma, a remodelação óssea é um processo importante no desenvolvimento, progressão e reparo de lesões periapicais. Ao passo em que os BPNs atuam inibindo a reabsorção óssea, pode ocorrer efeitos que interferem no processo de reparo periapical durante tratamento endodôntico. Teoricamente, isso

sugere que os pacientes usando BPns podem ter cicatrização periapical satisfatória após tratamento endodôntico. No entanto, por causa do risco de MRONJ, o uso sistêmico de BPns terapia para lesões inflamatórias periapicais é desencorajada. (FRANÇA *et al.*, 2017).

4.4 RELAÇÃO DOS BIFOSFONATOS COM PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Ainda que atualmente, conforme descrito acima, a influência do uso dos BPns no tratamento endodôntico não cirúrgico seja uma possibilidade e necessite de mais estudos, é importante salientar que em muitos casos esse tipo de tratamento pode não ser indicado devido ao alto nível de comprometimento do dente. Sendo assim, a indicação baseia-se geralmente em intervenções cirúrgicas, que podem ter muitas implicações se associadas ao uso de BPns.

As cirurgias dentoalveolares, como: exodontia; instalação de implante dentário; cirurgia parendodôntica e cirurgia periodontal envolvendo tecido ósseo podem ser incluídas como fatores de risco ao desenvolvimento de MRONJ (ROUTULO, 2019).

Diante do fracasso do tratamento endodôntico, o retratamento é a próxima opção. Entretanto, quando nenhum desses tratamentos não cirúrgicos trazem a solução necessária, a cirurgia parendodôntica mostra-se como uma excelente alternativa. Esse tipo de cirurgia pode ser indicada para realização de diversos procedimentos, variando desde curetagem com alisamento ou plástica apical, apicectomia, apicectomia com obturação retrógrada, até a obturação do canal simultaneamente ao ato cirúrgico. Diversos fatores interferem no seu prognóstico, como as condições sistêmicas do paciente, o dente envolvido, quantidade e localização de reabsorção óssea, entre outros (ALMEIDA-FILHO *et al.*, 2011).

A exodontia é a opção de escolha em caso de impossibilidade da manutenção do dente. O risco relativo de desenvolver MRONJ em pacientes que fazem uso de BPns e são submetidos a extrações dentárias é 5,3-53 vezes maior do que em pacientes que fazem uso de BPns e não são submetidos a procedimentos exodônticos (SILVA, 2015). Esses parâmetros são amplamente estudados em modelos experimentais (geralmente camundongos), sendo que nesses modelos os resultados são mais evidentes.

Um estudo de Cavazana (2015), consistiu em uma pesquisa laboratorial com ratas, separadas em grupos de controle (14 ratas anteriormente tratadas com soro fisiológico) e experimental (7 anteriormente tratadas com ácido zoledrônico 0,45 ml), que foram submetidas a exodontia dos primeiros molares inferiores e posteriormente realizadas eutanásias e obtenção das amostras (dissecação das hemimandíbulas). Em relação aos resultados, macroscopicamente não foi constatada nenhuma alteração macroscópica na cavidade bucal e no sítio de extração dental no grupo de controle, já no grupo experimental observou-se pequena exposição óssea no sítio de extração em três ratas aos 28 dias pós-operatórios, as demais possuíam características semelhantes ao grupo de controle, porém a dimensão da loja cirúrgica se apresentou maior, como consequência de um nítido atraso no processo de reparo alveolar. Histologicamente, foram observadas diversas discrepâncias entre os grupos, prejudiciais ao grupo experimental, como ulcerações, presença de tecido de inflamação, áreas de osso não vital, nesses grupos todos os espécimes apresentavam áreas de osso necrosado envoltas por grande quantidade de células inflamatórias. Concluindo assim que o ácido zoledrônico é capaz de comprometer significativamente o processo de reparo dos tecidos moles subjacentes ao sítio de extração dental e, este efeito negativo do medicamento colabora para o desenvolvimento da MRONJ.

Yang *et al.* (2015) realizaram um experimento com camundongos machos, separando-os em grupo de controle e experimental, onde o primeiro foi tratado com soro fisiológico e o segundo com ácido zoledrônico, e submetidos a exodontias e eutanásia. Doze semanas após a extração, parte dos ratos que recebeu zoledronato possuía tecido mole comprometido, muco não curado no local de extração e osso exposto. Enquanto, todos os ratos do grupo controle mostraram tecido epitelial da mucosa completamente curado no local de extração. Em relação as observações histológicas, os autores relatam que os camundongos do grupo experimental desenvolveram sintomas típicos de MRONJ, incluindo muitas lacunas de ósseas vazias, perda de osso marginal, áreas de ossos necróticos infiltrados com células inflamatórias, inchaço e úlcera. Já os camundongos do grupo controle, assim como observado macroscopicamente, exibiram cura histológica normal de osso, epitélio quase completamente curado no local de extração e aproximadamente com remodelação óssea completa.

Os camundongos são um sucesso como modelo de estudo de MRONJ, sendo que suas manifestações clínicas principais são muito semelhantes as apresentadas por humanos, fornecendo uma rota para explicando a patogênese de MRONJ. Esses modelos também podem ser usados como uma ferramenta para determinar a eficácia dos tratamentos para MRONJ (YANG *et al.*, 2015).

5 DISCUSSÃO

O ácido zoledrônico (BPn de escolha para análise no presente estudo), é o BPn de maior potência atualmente comercializado. Com base no exposto, analisa-se a proporção dos fatores de risco envolvendo a utilização do mesmo e os procedimentos odontológicos (com ênfase nos tratamentos endodônticos e cirúrgicos).

Em dentes severamente prejudicados e que sofreram comprometimento pulpar, o tratamento endodôntico não-cirúrgico é preferível à exodontia, quando os pacientes relatam uso de BPns (MARX *et al.* 2005).

Desta forma, sobre a possibilidade do tratamento endodôntico em pacientes que fazem o uso de BPns conforme analisados na então revisão bibliográfica, e em concordância com Wayama *et al.* (2015), fica evidente que a terapia com ácido zoledrônico pode ajudar a conter a destruição óssea de lesões periapicais, devido a suas propriedades antirreabsortivas. Contudo, a hipótese de lesões periapicais para a patogênese da MRONJ deve ser enfatizada. Assim como o modelo de avaliação da MRONJ em camundongos sem extração dentária pode ser usada em estudos futuros para explorar esses mecanismos fisiopatológicos.

Moreira (2018), realizou um estudo em modelos animais, comprando o grupo de controle com experimental (tratados com ácidos zoledrônico), sem que houvesse intervenções cirúrgicas. Concluiu-se que as características histológicas encontradas em espécimes de pacientes com MRONJ (infecção, sequestros ósseos, infiltrado inflamatório, reação periosteal e extensas áreas necróticas) não foram observadas nos modelos animais. Contudo, foram detectadas nítidas diferenças entre os grupos experimental e de controle, demonstrando que a ação da medicação sobre o tecido ósseo, ainda com a ausência de traumas e cirurgias, e ainda que a doença não tenha sido diagnosticada clinicamente. O que realça, no âmbito odontológico, a necessidade de alerta e cuidado para com aos pacientes usuários de BPns, mesmo em situações onde serão realizados apenas procedimentos não cirúrgicos (tratamento endodôntico, por exemplo).

Em relação ao tratamento endodôntico cirúrgico, ou seja, as cirurgias parendodônticas, existem poucas publicações e estudos que possibilitem alguma constatação sobre sua relação como fator de risco para MRONJ. Entretanto, tendo em vista tamanha interferência que esses medicamentos submetem o tecido ósseo,

e referindo-se a uma cirurgia desta proporção de invasão, que expõe tecidos adjacentes a mucosa e envolve desgaste/corte do tecido ósseo (além de em muitas situações envolver remoção de raízes dentárias, por exemplo), pode-se subentender que a realização de cirurgia periodontal em pacientes que fazem o uso de BPNs, apresenta forte risco para o desenvolvimento de MRONJ.

Routulo (2019) ressalta que a extração dentária é considerada a intervenção simples responsável pela maior parte dos casos de MRONJ, em mais de 86% dos casos. Concomitante a isso, a análise de diversos estudos (desde estudos laboratoriais realizados com animais, até relatos de casos clínicos) mostram resultados que evidenciam a cirurgia exodôntica em pacientes que fazem o uso de BPNs, como principal responsável pela ocorrência de MRONJ.

Além dos fatores isolados que relacionam os procedimentos (endodônticos e cirúrgicos) com a ocorrência de MRONJ, Mothanna *et al.* (2018) pontuam que as lesões periapicais podem ser consideradas fatores predisponentes, podendo assim agravar o risco de desenvolvimento de MRONJ, após extração dentária. Ou seja, os autores apresentam, a partir da análise de alguns estudos, cirurgias exodônticas de dentes que previamente possuíam lesões periapicais pode exacerbar o risco a MRONJ, o que demanda que as lesões periapicais devem ser controladas antes da extração do dente, como forma de minimizar o risco de MRONJ.

Tendo em vista relação direta dos riscos de MRONJ com a área odontológica, é de suma importância que alguns cuidados sejam tomados com os pacientes que fazem uso de BPNs, desde previamente aos procedimentos, quanto em relação ao diagnóstico adequado de MRONJ e seu tratamento.

Silva (2015) evidencia que é indispensável uma anamnese criteriosa, comunicação com o profissional médico, buscando informações detalhadas sobre a saúde do paciente, investigando o uso BPNs. Em casos em que o paciente esteja fazendo uso deste tipo de medicamento, o mesmo deve ser monitorado minuciosamente em relação a higiene bucal.

Em relação aos cuidados específicos em procedimentos cirúrgicos nos paciente que fazem o uso de BPNs, sabe-se que os mesmos devem ser evitados sempre que possível, e quando realmente necessários, deve haver consenso entre o CD (cirurgião dentista), o paciente em questão e o médico, no sentido de estudar-se a possibilidade de pausar a utilização do BPN, durante o tratamento odontológico, objetivando eliminar focos de infecções residuais, realizar exames intra/extra orais e

radiográficos completos, tratamento periodontal e possíveis exodontias e/ou demais procedimentos cirúrgicos antes da retomada do medicamento.

Os cuidados específicos para tratamento endodôntico (não cirúrgico) em pacientes que fazem o uso de BPNs, consistem no enxágue bucal com clorexidina por um minuto, antes de iniciar o tratamento, reduzindo o número de microrganismos na cavidade oral, e minimizando a possibilidade de bacteremia, que pode estar presente devido a trauma de tecido. Evitar usar agentes anestésicos com vasoconstritores como forma de reduzir o risco de inadequação vascularização. Minimização do trauma. Execução do trabalho em um ambiente estritamente asséptico. Evitar a permeabilidade do forame apical, que pode aumentar a possibilidade de bacteremia por detritos, podendo usar de localizadores eletrônicos de ápice durante limpeza e modelagem para manter as limas no comprimento de trabalho adequado e evitar a extrusão apical. Aplicar técnicas de obturação com o mínimo riscos de preenchimento excessivo, aumentando assim a eficiência do tratamento de canal radicular e reduzindo a possibilidade de irritação do tecido periapical. Recomenda-se profilaxia antibiótica nos casos de polpas necróticas em pacientes tratados com BPNs por mais de 3 anos, e pacientes com vários dentes que requerem tratamento de canal radicular. (MOTHANNA *et al.*, 2018)

6 CONCLUSÃO

Apesar de atualmente existirem estudos e diversas experiências laboratoriais relacionando a exodontias e uso de BPns, é possível observar que entre eles existem controvérsias, o que possivelmente pode ser justificado por diferentes modelos animais, dosagem do medicamento, entre outros fatores. As discrepâncias ocorrem também em relação aos tratamentos endodônticos associados a esse tipo de medicamento, onde pode ocorrer participação de forma positiva do BPn no reparo de lesões periapicais, porém o mesmo pode comprometer o tratamento propriamente dito, tornando-o um fator de risco para instalação da MRONJ.

Desta forma, ainda que seja comprovada a interferência do ácido zoledrônico, e dos demais BPns, na remodelação óssea, e conseqüentemente no reparo alveolar, mais estudos são necessários para verificação e proporção do prejuízo que cada procedimento odontológico pode causar aos pacientes que utilizam essas substâncias, principalmente em relação a ocorrência da MRONJ, levando em conta sua gravidade.

Fica evidente, portanto, que ainda que de formas variáveis para cada tipo de procedimento, os pacientes que fazem uso ácido zoledrônico necessitam de atenção e cuidados especiais, desde a anamnese até a realização do tratamento de escolha, e preservação. Cabe ressaltar que a prevenção é sempre o melhor caminho, diminuindo assim a necessidade de tratamentos mais invasivos.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA-FILHO, J. *et al.* Cirurgia Paraendodôntica: relato de caso. **Oral Sciences**, Itabuna, v. 3, n. 1, p. 21-25, jan./dez. 2011. Disponível em: <https://portalrevistas.ucb.br/index.php/oralsciences/article/view/7553>. Acesso em: 16 set. 2020.

BARBA, P. *et al.* Zoledronic acid - related osteonecrosis of the jaws. Experimental model with dental extractions in rats. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery**, Stuttgart, v. 42, n. 6, p. 744-750, Sept. 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24342733/>. Acesso em: 1 out. 2020.

BIASOTTO, M. *et al.* A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. **Journal of oral pathology & medicine**, Copenhagen, v. 39, n. 5, p. 390-396, May 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20202091/>. Acesso em: 1 nov. 2020.

BROZOSKI, M. A. *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042012000200010&script=sci_abstract&tlng=es. Acesso em: 30 set. 2020.

CAVAZANA, T. P. **Efeito do ácido zoledrônico sobre o reparo dos tecidos moles sobrejacentes ao sítio de extração dental: estudo envolvendo os principais fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares**. 2015. Dissertação (Graduação em Odontologia) - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/149719/000868350.pdf?sequencia=1&isAllowed=y>. Acesso em: 1 nov. 2020.

CHAVES, R. A. C. *et al.* Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira multidisciplinar**, Araraquara, v. 21, n. 2, p. 66-80, mai./ago. 2018. Disponível em: <https://www.revistarebram.com/index.php/revistauniara/article/view/483>. Acesso em: 12 out. 2020.

CONWELL, L.; CHANG, A. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. **The Cochrane database of systematic reviews**, Oxford, v. 18, n. 4, Apr. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22513903/>. Acesso em: 21 out. 2020.

FALONI, A. P. S.; CERRI, P. S. Osso alveolar: característica histofisiológicas e correlações clínicas. **Revista Odontológica UNESP**, Araraquara, v. 38, out. 2009. Disponível em: <https://www.revodontolunesp.com.br/article/5880189f7f8c9d0a098b4d31>. Acesso em: 13 out. 2020.

FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bifosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 1678-1064, mar./abr. 2005. Disponível em:

https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-40422005000200019. Acesso em: 28 out 2020.

FRANÇA, T. R. T. *et al.* Effects of Zoledronic Acid in Experimental Periapical Lesions in Rats: An Imaging and Histological Analysis. **Brazilian Dental Journal**, Ribeirão Preto, v. 28, n.5, p. 566-572, Sept./Oct. 2017. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402017000500566. Acesso em: 11 out. 2020.

GATNER, L. P.; HIATT, J. L. **Tratado de Histologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. p. 139-140. 2007.

GUTTA, R.; LOUIS, P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 186-193, Apr. 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17448709/>. Acesso em: 3 nov. 2020.

HSIAO, A.; GLICKMAN, G. A Retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 35, n. 11, p. 1525-1528, Nov. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840641/>. Acesso em: 23 out. 2020.

HUJA, S. *et al.* Zoledronic acid decreases bone formation without causing osteocyte death in mice. **Archives of oral biology**, Oxford, v. 54, n. 9, p. 851-856, Sept. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19591974/>. Acesso em: 4 nov. 2020.

JUDAS, F. *et al.* **Estrutura e dinâmica do tecido ósseo**. 2012. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, 2012. Disponível em: <https://docplayer.com.br/225716-Estrutura-e-dinamica-tecido-osseo.html>. Acesso em: 14 out. 2020.

KANG, B., *et al.* Doença periapical e bifosfonatos induzem osteonecrose do maxilares em ratos. **Journal Bone and Mineral Research**, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 1631-1640, 2013. Disponível em: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/journal/15234681>. Acesso em: 16 out. 2020.

KATZ, H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: areport of three cases. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 31, n. 11, p. 831-834, Nov. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16249730/>. Acesso em: 14 out. 2020.

KHAJURIA, D. K.; RAZDAN, R.; MAHAPATRA, D. R. Efeitos combinados do ácido zoledrônico e do propranolol sobre a densidade óssea e marcadores bioquímicos de remodelação óssea em ratas osteopênicas submetidas à ovariectomia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 55, n. 2, p. 103-112, mar./abr. 2015. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042015000200103&script=sci_arttext&tlng=pt. Acesso em: 21 out, 2020.

KHAN, A. *et al.* Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the

International Task Force on ONJ. **Journal of clinical densitometry**, Totowa, v. 20, n. 1, p. 8-24, jan./mar. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956123/>. Acesso em: 24 out. 2020.

KIKUIRI, T. *et al.* Cell-based immunotherapy with mesenchymal stem cells cures bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. **Journal of bone and mineral research**, New York, v. 25, n. 7, p. 1668-1679, jul. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20200952/>. Acesso em: 28 set. 2020.

MARINO, K. *et al.* Development of a rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **The Journal of oral implantology**, Abington, v.38, n. 1, p. 511-518, Sept. 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21905888/>. Acesso em: 3 nov. 2020.

MARX, R. E. *et al.* Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis / osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, Philadelphia, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, Nov. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16243172/>. Acesso em: 22 out. 2020.

MORAES, S. L. C. *et al.* Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Odontologia**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, jul./dez.2013. Disponível em: http://revodontobvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722013000200004. Acesso em: 13 out. 2020.

MOREIRA, A. M. R. **Modelo animal de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato: avaliação das características histopatológicas de hemimandíbulas sem extração dentária**. 2018. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde) – Faculdade de Ciências da saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018. Disponível em: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:iYuEgtTLZsQJ:https://repositorio.unb.br/bitstream/10482/33904/1/2018_Andr%25C3%25A9iaMariaRochaMoreira.pdf+%&cd=2&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br&client=firefox-b-d. Acesso em: 21 set. 2020.

MOTHANNA, K. *et al.* Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. **Saudi medical journal**, Riyadh, v. 39, n.3, p. 232-238, mar. 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543299/>. Acesso em: 30 set. 2020.

POZZI, S. *et al.* High-dose zoledronic acid impacts bone remodeling with effects on osteoblastic lineage and bone mechanical properties. **Clinical cancer research**, Denville, v. 15, n. 18, p. 5829-5839, Sept. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19737962/>. Acesso em: 14 out. 2020.

REYES, C. *et al.* Risks and Benefits of Bisphosphonate Therapies. **Journal of Cellular Biochemistry**, New York, v. 117, n. 1, p. 20-28, jan. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26096687/>. Acesso em: 19 out. 2020.

RIPAMONTI, C.I. *et al.* Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. **Annals of Oncology**, Oxford, v. 20, n. 1, p. 137-145, jan. 2009. Disponível em: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)39948-X/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)39948-X/fulltext). Acesso em: 2 nov. 2020.

RODAN, A.; FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: mechanisms of action. **The Journal of clinical investigation**, New Haven, v. 97, n. 12, p. 2692-2696, jun. 1996. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8675678/>. Acesso em: 27 set. 2020.

RODAN, G. A.; MARTIN, T. J. Role of osteoblasts in hormonal control of bone resorption: a hypothesis. **Calcified tissue international**, Berlim, v. 33, n. 4, p. 349-51, 1981. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6271355/>. Acesso em: 4 out. 2020.

RODRIGUEZ, E. A. S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. **International Journal of Dentistry**, [s.l.], p. 1-5, Apr. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4020455/>. Acesso em: 13 out. 2020.

ROELOFS, A. *et al.* Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. **Journal of bone and mineral research**, New York, v. 25, n. 3, p. 606-616, Mar. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20422624/>. Acesso em: 3 nov. 2020.

ROGERS, M. *et al.* Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Bone**, New York, v. 49, n. 1, p. 34-41, jul. 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111853/>. Acesso em: 12 out. 2020.

RUGGIERO, S. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, Philadelphia, v. 72, n.10, p. 1038-1056, May 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234529/>. Acesso em: 15 out. 2020.

ROUTULO, H. R. **As influências dos bifosfonatos na implantodontia**. 2019. Dissertação (Especialização em implantodontia) – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, Nova Aliança do Avaí, 2018. Disponível em: <http://faculdaedefacsete.edu.br/monografia/files/original/e1d3083165c3b0b25666277e96a19860.pdf>. Acesso em: 21 out. 2020.

SAMPAIO, F. C.; VELOSO, H. H. P.; BARSOSA, D. N. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Revista Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr. 2010. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=719569&indexSearch=ID>. Acesso em: 5 nov. 2020.

SHARMA, D. *et al.* Animal models for bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws--an appraisal. **Oral Dis**, Houndmills v. 19, n. 8, p. 747-754, Nov. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23346935/>. Acesso em: 18 out. 2020.

SENEL, F. *et al.* Jaw bone changes in rats after treatment with zoledronate and pamidronate. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, St. Louis, v. 102, p. 433-441, Mar. 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20060339/>. Acesso em: 1 nov. 2020.

SILVA, G. M. **Alerta: uso de bisfosfonatos deve ser monitorado em tratamentos odontológicos**. Rio grande do Norte: CRO RN, 2015. Disponível em: <https://www.cron.org.br/artigos/ver/94>. Acesso em: 24 out. 2020.

TAZIMA, M. F. G. S.; VICENTE, Y. A. M. V. A.; MORIYA, T. Biologia da ferida e cicatrização. **Revista Medicina**, Ribeirão Preto, v. 41, n. 3, p. 259-264, jul./set. 2008. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-530205>. Acesso em: 12 out. 2020.

XIONG, H. *et al.* Effect of alendronate on alveolar bone resorption and angiogenesis in rats with experimental periapical lesions. **International endodontic jornal**, Oxford, v. 43, n. 6, p. 485-491, jun. 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20536576/>. Acesso em: 15 set. 2020.

WAYAMA, M. T. *et al.* Diminished Progression of Periapical Lesions with Zoledronic Acid in Ovariectomized Rats. **Journal of endodontics**, Chicago, v. 41, n. 12, Dec. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26490005/>. Acesso em: 16 out. 2020.

YANG, H. *et al.* A novel model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in rats. **International journal of clinical and experimental pathology**, Madison, v. 8, n. 5, p. 5161-5167, May 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26191212/>. Acesso em: 3 nov. 2020.