

Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura

*Therapy with bisphosphonates: implications for dental patient
– literature review*

Cristina de Moraes Izquierdo*
Marília Gerhardt de Oliveira**
João Batista Blessmann Weber***

Resumo

Objetivos: Revisar a literatura científica sobre os bisfosfonatos (BPs), suas indicações e contraindicações terapêuticas, mecanismo de ação e efeitos colaterais que podem ocorrer em pacientes submetidos a essa terapia medicamentosa e verificar a interferência da LLLT (laserterapia de baixa potência) no tratamento da osteonecrose. Revisão de literatura: Os BPs causam uma alteração no remodelamento ósseo, diminuindo a reabsorção óssea mediada por osteoclastos. São fármacos utilizados no tratamento de diversas desordens ósseas, entre as quais osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalemia maligna e mieloma múltiplo. O uso crônico dos bisfosfonatos pode causar como efeito colateral a osteonecrose dos maxilares após tratamento odontológico. Quando ocorre a necrose óssea, a LLLT tem sido considerada como uma alternativa de tratamento, melhorando a condição clínica e sintomatológica. Considerações finais: O tratamento dessa necrose óssea é considerado difícil e prolongado. Diante das alterações sistêmicas percebidas com o uso desse medicamento, a odontologia tem buscado também indicações para o seu uso. Novas linhas de pesquisa têm sido desenvolvidas também em áreas como implantodontia e endodontia, utilizando os BPs como medicamentos de uso tópico.

Palavras-chave: Difosfonatos. Osteonecrose. Terapia a laser de baixa intensidade.

Introdução

Bifosfonatos (BPs) são fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalemia maligna e mieloma múltiplo. Apresentam-se sob duas formas: contendo nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato) e não contendo nitrogênio (etidronato e tiludronato) em sua composição. Em 1991, o uso por via oral e endovenosa de bisfosfonatos nitrogenados (BPsN) foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration). Os bisfosfonatos formam uma classe de substâncias químicas que apresenta uma ligação P – C – P em sua estrutura e agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. São análogos químicos da substância endógena, denominada “ácido pirofosfórico”, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entretanto, essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Além disso, a grande afinidade pelo tecido ósseo justifica sua eficácia. Os BPs ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea mineralizada por longos períodos de tempo. Entre suas propriedades destacam-se a capacidade de inibir a função osteo-

* Cirurgiã-dentista, aluna do curso de mestrado em Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilofacial da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Departamento de Cirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil.

** Doutora em Estomatologia Clínica, professora Titular da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Departamento de Cirurgia, Porto Alegre, RS, Brasil.

*** Doutor em Odontologia, professor Adjunto da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia, Departamento Odontologia Preventiva, Porto Alegre, RS, Brasil.

clástica e a característica anti-angiogênica. Entre os efeitos adversos mais frequentes observam-se: intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia^{1,2}. Além desses, desde 2003 a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso relacionado a essa terapia medicamentosa³⁻⁵.

A osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo. Geralmente, a necrose está associada aos bisfosfonatos nitrogenados administrados de forma endovenosa. 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 tecidual⁶.

A osteonecrose é, clinicamente, semelhante àquela produzida por radioterapia (osteorradiocrose). Apresenta-se com exposição de osso avascular, podendo estar associada a processo inflamatório, causando dor e dificuldade de função. A maioria dos casos de necrose relacionados a essa terapia medicamentosa, descrita na literatura, ocorreu após tratamento odontológico invasivo, como exodontia. Entretanto, existem estudos que mostram o desenvolvimento da necrose em pacientes desdentados, função de trauma crônico induzido pelo uso de prótese total^{3, 7-8}. Acredita-se que a ocorrência da necrose pode iniciar não somente no osso, mas no tecido mole também, possivelmente pelas alterações vasculares (causadas pelo fármaco) no tecido traumatizado.

O cirurgião-dentista deve identificar os pacientes que estão em tratamento com BPs. Um exame clínico rigoroso e medidas preventivas podem minimizar a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos. Entretanto, todo indivíduo está sujeito a desenvolver patologias orais, ou mesmo sofrer algum traumatismo dentoalveolar, ou ainda, estar exposto a traumas crônicos ocasionados por próteses dentárias, que podem servir como um estímulo para o desenvolvimento da necrose. Por isso, há a preocupação de muitos autores em estudar métodos que controlem a necrose dos maxilares⁹.

Estudos têm mostrado a eficiência do uso de antibióticos no tratamento sintomático das necroses. Pesquisas utilizando a terapia *laser* de baixa intensidade (*Low Level Laser Therapy* - LLLT) como possibilidade de tratamento para as necroses associadas a maxilares têm sido realizadas em virtude de seu efeito bioestimulador e potencial antimicrobiano quando utilizada em tecidos bucais^{8, 10-11}.

Diante das alterações sistêmicas que os bisfosfonatos provocam, alguns pesquisadores têm estu-

doado a aplicação desse fármaco na odontologia¹²⁻¹⁴. A terapia com BPs pode dificultar o tratamento ortodôntico. Porém, quando usado como medicação auxiliar no tratamento de implantes dentários ou implantes de titânio, apresenta resultados satisfatórios¹⁵⁻¹⁶. Diante desses estudos, fica claro que esse fármaco deve ser mais estudado, com o objetivo de esclarecer as possibilidades de seu uso para outros fins, além da aplicação para o tratamento de distúrbios ósseos.

Bisfosfonatos

Bisfosfonatos são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea e diminuem o risco de fratura, bem como têm uma importante função no tratamento de diversas distúrbios que afetam o tecido ósseo, como osteoporose e hipercalcemia associada à disseminação óssea de neoplasias malignas – especialmente mieloma múltiplo e câncer metastático para o osso¹⁷.

Segundo uma revisão de literatura feita por Fernandes et al.² (2005), os bisfosfonatos (BPs) formam uma classe de substâncias químicas que apresentam uma ligação P – C – P em sua estrutura e agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. São análogos químicos da substância endógena, denominada “ácido pirofosfórico”, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Entretanto, essa substância não pode ser usada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Os BPs que contêm nitrogênio em sua cadeia lateral são mais potentes. A substituição do átomo central de oxigênio por um de carbono faz com que os BPs sejam mais resistentes à degradação enzimática. Diferentes substituintes ligados ao carbono central dão características únicas para cada fármaco. O grupo R1 fornece a afinidade dos BPs aos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência e atividade farmacológicas. Por causa dessa diferença de potência entre esses fármacos, suas doses clínicas também diferem acentuadamente. Os alimentos causam diminuição na absorção do fármaco, devendo esse ser administrado 30min antes da refeição. A excreção renal é a única rota de eliminação dos BPs. Após a administração endovenosa, ligam-se ao osso e só são liberados quando o tecido ósseo é reabsorvido.

Marx³ (2003) publicou um estudo informando a ocorrência de osteonecrose em pacientes fazendo uso de bisfosfonatos. De 36 pacientes, 24 estavam fazendo uso de pamidronato 90 mg com administração endovenosa mensal; seis estavam fazendo uso de zolendronato após terem recebido pamidronato e seis estavam recebendo apenas zolendronato 4 mg endovenoso mensalmente. Vinte e dois pacientes estavam recebendo dexametasona, 24 mantinham

a quimioterapia e quatro tinham história de radioterapia. Em 28 pacientes ocorreu a exposição óssea, parecendo ter como fator desencadeante a exodontia prévia; entretanto, oito pacientes manifestaram a lesão espontaneamente. Nos 36 casos, a exposição foi restrita aos ossos maxilares. Da mesma forma, nenhum caso com exposição óssea em outros ossos tinha sido descrito na literatura. As lesões que ocorreram espontaneamente foram justificadas pela espessura fina da mucosa na região onde ocorreram – superfície lingual da região posterior da mandíbula. Os autores concluíram que o tratamento odontológico preventivo, o uso de próteses dentárias com materiais macios e a não colocação de implantes pareciam condutas prudentes para evitar o estabelecimento dessa lesão de difícil tratamento. O controle da osteonecrose foi obtido por meio de tratamentos com antibióticos, antissépticos e cirurgias.

A osteonecrose dos maxilares deve ser relacionada à combinação de fatores que alteram o metabolismo ósseo, que, quando combinados com BPs, aumentam o risco de necrose. Em uma revisão de literatura para identificação de casos de osteonecrose de maxilares em indivíduos recebendo bisfosfonatos por indicações diversas, os autores observaram que a maioria dos pacientes com necrose apresentava uma condição sistêmica alterada e fazia uso de outras medicações⁴.

O tratamento da osteonecrose é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Assim, pensando nessa forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imaginológica oral antes do tratamento com BPs ser iniciado, para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx (C-telopeptídeo) e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a osteonecrose. Na anamnese realizada durante o tratamento odontológico, o cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BPs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga. Os oncologistas, por outro lado, devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde bucal⁹.

A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial¹⁸ (2007) estabeleceu critérios para o diagnóstico de osteonecrose, incluindo: (1) tratamento prévio com bisfosfonato; (2) exposição óssea persistente por mais de oito semanas; (3) nenhuma história de radioterapia prévia. Entretanto, em 2009 foi feita uma revisão para incluir pacientes com o estágio zero da doença, caracterizado por nenhuma evidência de necrose óssea, mas com: (1) sintomas

inespecíficos, como dor ou odontalgia não explicadas por causas odontogênicas; (2) achados clínicos incluindo perda dentária não justificada por doença periodontal crônica e/ou fístula periodontal/periapical não associada à necrose pulpar; (3) achados radiográficos incluindo perda óssea não atribuída à doença periodontal crônica, alteração óssea trabecular, e não remodelamento ósseo persistente em áreas de exodontia.

Em um estudo realizado em 2008 foram avaliados 82 pacientes fazendo uso de bisfosfonatos, dos quais 78 desenvolveram osteonecrose. Observou-se que 94,9% tinham recebido a medicação endovenosa para tratamento de condições malignas, 3,8% por osteoporose e 1,3% para tratamento da doença de Paget. Desses pacientes, 46,2% desenvolveram osteonecrose de maxilares espontaneamente, ao passo que os demais (53,8%) tiveram osteonecrose após uma intervenção cirúrgica. Os pacientes com câncer estavam realizando quimioterapia; 10% dos pacientes eram diabéticos e 11%, fumantes regulares. Os autores concluíram que pacientes com distúrbios malignos recebendo BPs endovenosos, e/ou com história de quimioterapia, radioterapia ou uso corrente de esteroides, são pacientes de alto risco para desenvolvimento de necrose. Relataram ainda que, uma vez identificado um paciente de alto risco, esse deve passar por uma rigorosa avaliação odontológica com o objetivo de evitar procedimentos invasivos após início da terapia com BPs⁵.

A etiopatogenia da osteonecrose continua incerta, mas a relação entre o uso de BPs e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após a manipulação ou trauma está cada vez mais evidente. A doença de base do paciente não parece influenciar tanto quanto o tipo, a dose e o tempo de administração do fármaco⁶.

Regev et al.¹⁹ (2008) descreveram uma técnica de extração dentária com menor trauma possível ao tecido ósseo. É um procedimento que causa destruição ao ligamento periodontal e extrusão dentária. É realizada através do uso de uma banda adaptada na porção cervical do dente, a qual é deslocada em direção apical progressivamente. Segundo os autores, das 21 raízes extraídas por essa técnica apenas três não tiveram sucesso, o que torna esse procedimento ideal para ser usado em pacientes fazendo uso de BPs.

Terapia laser de baixa intensidade (LLLT) no tratamento da osteonecrose

Vescovi et al.¹¹ (2008) realizaram um estudo para verificar a influência da LLLT no tratamento de osteonecrose em maxilares com ou sem tratamento cirúrgico e/ou medicamentoso associados. Os resultados clínicos evidenciaram melhora naqueles pacientes que foram tratados com laserterapia.

A laserterapia tem potencial para aumentar o controle sobre a osteonecrose em maxilares. Num estudo clínico, observaram que a LLLT melhora os sinais clínicos do paciente que desenvolveu a osteonecrose, considerando sucesso a ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo¹⁰.

Em um estudo de casos realizado na Itália no período de 2004 a 2006 foram relatados 29 pacientes entre 45 e 83 anos recebendo terapia medicamentosa com pamidronato, seguidos por zolendronato (11 pacientes), zolendronato apenas (15 pacientes) e alendronato (três pacientes). O pamidronato 90 mg foi administrado por via endovenosa por 2 a 4h a cada quatro semanas; o zolendronato foi aplicado por infusão durante 15min com intervalos de quatro semanas e o alendronato 70 mg foi administrado por via oral, semanalmente. As administrações foram feitas para tratamento de mieloma múltiplo, metástase óssea e osteoporose. Nenhum paciente foi tratado com corticoide. Quatorze pacientes realizaram exodontias prévias no mesmo local onde ocorreu a necrose. O tempo decorrido entre o procedimento odontológico e o desenvolvimento da osteonecrose variou entre um mês e um ano. Um paciente foi submetido à remoção de um implante onde a osteonecrose ocorreu. Ao exame clínico, observou-se uma lesão ulcerada com exposição óssea; histologicamente, osteíte necrótica associada a infiltrado de linfócitos e granulócitos. De acordo com as características clínicas, foi aplicado outro tipo de tratamento: terapia medicamentosa associada ou não a terapia cirúrgica com ou sem bioestimulação com aplicação de *laser* Nd:YAG. As terapias aplicadas promoveram sucesso parcial, em especial quando o *laser* foi utilizado. Os autores concluíram que todo paciente que recebe BPs deveria ser encaminhado ao dentista para uma avaliação cuidadosa e que cirurgias em maxilares não são recomendadas nesse período⁸.

Implicações odontológicas dos BPS

BPs são medicamentos promissores na tentativa de controle de reabsorções do tipo substitutivas. Os bisfosfonatos são capazes de resistir à reabsorção de dentina mediada por dentinoclástos. A medicação pode ser usada de duas formas após a avulsão dentária: imergir o dente avulsionado em solução contendo BP antes do reimplante ou utilizar como medicação intracanal²⁰.

Existe na literatura a descrição de métodos disponíveis para monitorar clínica e radiograficamente o tratamento ortodôntico de pacientes que estão recebendo terapia com bisfosfonatos. Nas radiografias, a atividade osteoclástica deixa a imagem de uma área hipermineralizada. Clinicamente, duran-

te o tratamento ortodôntico pode-se observar uma diminuição progressiva da movimentação dentária. Movimentação dentária, mobilidade dentária, mudanças radiográficas da lâmina dura e do espaço do ligamento periodontal devem ser avaliadas constantemente. Os riscos ortodônticos devem ser comparados com o aumento dos riscos sistêmicos em caso de suspensão do uso da medicação. Nenhum paciente deve suspender o BP sem o conhecimento e consentimento do médico que prescreveu o fármaco¹⁵.

Os trabalhos referentes à movimentação dentária não afirmam que o uso de bisfosfonatos contraindica o tratamento ortodôntico. Os BPs são reguladores da remodelação óssea descontrolada, que ocorre em alguns processos patológicos, como a osteoporose. Esse fármaco restabelece uma fisiologia óssea muito próxima da normal, dando uma condição de conforto e qualidade de vida para os pacientes²¹.

Muitos fármacos interferem no tratamento ortodôntico. É fundamental uma anamnese detalhada para obter informações adequadas dos pacientes quanto à sua condição sistêmica e ao uso de medicações. Além da osteonecrose, o aumento do tempo para movimentação dentária é uma possibilidade relatada e não desejada²².

O alendronato melhora a fixação biomecânica e a osteointegração do implante após sua aplicação local na região manipulada. Pesquisadores realizaram a colocação de implantes em tíbias de dez cães, bilateralmente, sendo que um lado serviu como controle, não recebendo medicação no local (grupo de controle)¹⁴.

Em um trabalho realizado em 2001 foi avaliada a influência do alendronato na cicatrização óssea após o reimplante de dentes avulsionados em cães. A pesquisa revelou que o fármaco pode retardar o processo de reabsorção após graves lesões traumáticas. Os autores concluíram que o tratamento tópico, realizado através da imersão do dente na solução com o bisfosfonato durante 5min, resulta em menor perda de estrutura radicular por reabsorção¹³.

Mori et al.¹² (2007) testaram o alendronato como medicação intracanal em dentes de ratos avulsionados submetidos a reimplante tardio. Observaram que tanto os dentes tratados com bisfosfonato como os tratados com pasta de hidróxido de cálcio não revelaram reabsorção radicular após sessenta dias do procedimento.

Uma pesquisa realizada em 2009 utilizando o etidronato mostrou que, quando esse BPs foi utilizado como medicação intracanal em dentes avulsionados, não impediu a reabsorção radicular após o reimplante dentário em macacos. Os autores compararam a cicatrização óssea, após oito semanas do reimplante, dos dentes tratados com medicação de hidróxido de cálcio, com bisfosfonato e sem tratamento prévio. Os resultados revelaram que os dentes não tratados tiveram o maior grau de reabsorção da raiz (46% da superfície radicular); os dentes

tratados com hidróxido de cálcio tiveram o menor grau de reabsorção (menos que 30%), ao passo que aqueles tratados com etidronato tiveram comportamento intermediário (39%). Entretanto, os dentes tratados com o fármaco tiveram o maior índice de anquilose (41%), ao passo que no grupo sem tratamento apenas 15% da superfície radicular apresentaram união direta com o osso¹⁶.

Considerações finais

O termo “câncer” é utilizado genericamente para representar um conjunto de tumores malignos de diferentes localizações. Importante causa de doença e morte no Brasil, desde 2003 as neoplasias malignas constituem-se na segunda causa de morte na população, representando quase 17% dos óbitos de causa conhecida, notificados em 2007 no Sistema de Informações sobre Mortalidade. Compreender e controlar as doenças malignas requer conhecimentos científicos e experiências que vão desde o conhecimento dos complexos mecanismos de regulação molecular intracelular às escolhas individuais do estilo de vida. A prevenção e o controle de câncer estão entre os mais importantes desafios, científicos e de saúde pública da nossa época²³.

De acordo com a publicação feita no site oficial do Instituto Nacional de Câncer (Inca) do Ministério da Saúde²³, as estimativas feitas para o ano de 2010 também são válidas para 2011. Essa pesquisa indica 489.270 novos casos de câncer. O câncer de pele será o mais incidente, seguido pelos tumores de próstata, mama feminina, cólon e reto, pulmão, estômago e colo de útero. Segundo a Organização Mundial da Saúde, o impacto global do câncer mais que dobrou em trinta anos. O contínuo crescimento global, bem como seu envelhecimento, afetará de forma significativa o impacto dessa doença no mundo.

O impacto dessas doenças no mundo atual estimula novas linhas de pesquisas buscando o entendimento amplo dessas enfermidades, suas manifestações, melhores abordagens e formas de diagnóstico mais rápido. Da mesma forma, os métodos de tratamento são estudados, objetivando também melhorar sua eficácia e diminuir possíveis efeitos colaterais indesejados.

Os bisfosfonatos (BPs) são medicamentos amplamente utilizados nessas doenças ósseas e metastáticas. A eficiência e a eficácia desses fármacos usados para o tratamento das doenças sistêmicas são uma certeza. O mecanismo de ação desse fármaco permite que seu uso não seja restrito, podendo ser utilizado por outras especialidades, como na odontologia. Mais estudos, entretanto, são necessários para verificar o efeito benéfico desse fármaco quando usado como medicação tópica em reimplantes dentários, implantes de titânio ou traumatismos dentários.

A manutenção da condição de saúde bucal, com visitas frequentes de revisão ao odontólogo, é fundamental e imprescindível antes do início da terapia medicamentosa com bisfosfonatos. Uma vez iniciada a administração desse fármaco, o paciente deve se manter atento à manutenção da saúde bucal, sob orientação constante do cirurgião-dentista.

Abstract

Objective: The objective of this study was to review the scientific literature on Bisphosphonates (BPs), its indications and contraindications, mechanism of actions and side effects that may occur in patients who are submitted to this therapy and verify the influence of the LLT (low level laser therapy) in the treatment of osteonecrosis. Review of literature: the BPs inhibit the osteoclastic activity and induce osteoclast apoptosis. These drugs are used in the treatment of metastatic bone disease and osteoporosis, malignant neoplasms with bone metastasis, malignant hypercalcemia and multiple myeloma. The chronic use of bisphosphonates may cause osteonecrosis of jaws after dental treatment. When bone necrosis occurs, the LLLT has been considered an alternative of treatment, improving clinical and symptomatologic condition. Final considerations: The treatment of this bone necrosis is difficult and long. Before these systemic alterations observed with the use of this medication, dentistry has also searched for indications for its use. New lines of research have been developed in areas as implantology and endodontics, using the BPs as a medicament of topical use.

Key words: Diphosphonates. Osteonecrosis. Low-level Laser therapy.

Referências

1. Kumar SK, Meru M, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9(1):63-9.2.
2. Fernandes C, Leite RS, Lanças FM. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quim Nova* 2005; 28(2):274-80.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-17.
4. Hess LM, Jeter JM, Benham-Hutchins M, Alberts DS. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med* 2008; 121:475-83.
5. Abu-id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil y et al. “Bis-phossy jaws” – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36:95-103.
6. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008; 30(6):501-4.
7. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1567-75.
8. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E et et al. Bone necrosis of jaws associated with

- bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006; 77: 109-17.
9. Martins MAT, Delgioglio A, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Res Bras Hematol Hemoter* 2009; 31(1):41-6.
 10. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornai C, Nammour S, Manfredi M. Nd-Yag laser bioestimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45:628-32.
 11. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornai C, Bonanini M et al. Nd-Yag laser bioestimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(1):37-46.
 12. Mori GG, Garcia RB, Gomes de Moraes I, Bramante CM, Bernardineli N et al. Morphometric and microscopic evaluation of the effect of a solution of alendronate as an intracanal therapeutic in rat teeth submitted to late reimplantation. *Dent Traumatol* 2007; 23:218-21.
 13. Levin L, Bryson EC, Caplan D, Trope M. Effect topical of alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. *Dent Traumatol* 2001; 17:120-26.
 14. Jacobsen T, Baas J, Kold S, Bechtold JE, Elmengaard B, Soballe K. Local bisphosphonate treatment increase fixation of hydroxyapatite-coated implants inserted with bone compaction. *J OrthopRes* 2009; 27:189-94.
 15. Zahrowski JJ. Optimizing orthodontic treatment in patients taking bisphosphonates for osteoporosis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135:361-74.
 16. Thong YL, Messer HH, Zain RB, Saw LH, Yoong LT. Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors. *Dent traumatol* 2009; 25(4):386-93.
 17. Licata, AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of BPs. *Ann Pharmacother* 2005; 39(4):668-77.
 18. American association of oral and maxillofacial surgery position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369.
 19. Regev E, Lustmann J, Nashef R. Atraumatic teeth extraction in bisphosphonate-treated patients. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:1157-61.
 20. Bezerra AG, Caldeira CI, Gavini G. Estágio atual e perspectivas futuras do tratamento das reabsorções externas pós-traumatismo dental. *Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo* 2007; 19(2):209-16.
 21. Consolaro A, Consolaro MFMO. Os bisfosfonatos e o tratamento ortodôntico: análise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. *Rev Dent Press Ortodon Ortop Facial* 2008; 13(4):19-25.
 22. Bartzela, T, Turp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009; 135:16-26.
 23. Instituto Nacional de Câncer – INCA. Estimativa 2010 – Incidência de câncer no Brasil. Brasil, 2010.

Endereço para correspondência:

João Batista Blessmann Weber
Faculdade de Odontologia - Av.
Ipiranga, 6681 - Prédio 6 - Partenon
90619-900 Porto Alegre - RS
Fone: (51) 3320-3562 Fax: (51) 3320-3626
E mail:jbbweber@terra.com.br