

## BIFOSFONATOS E DENOSUMABES: MECANISMOS DE AÇÃO E ALGUMAS IMPLICAÇÕES PARA A IMPLANTODONTIA

CHAVES, Rômulo Augusto da Costa.<sup>1</sup>; QUEIROZ, Thallita Pereira<sup>1</sup>.; FALONI, Ana Paula de Souza\*<sup>1</sup>. Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Área de Concentração: Implantodontia, Universidade de Araraquara, UNIARA, Araraquara, SP, Brasil;  
ÓRFÃO, Antônio Marcos Arildo<sup>2</sup>.; BETONI-JÚNIOR, Walter<sup>2</sup>. - Escola de Odontologia de Cuiabá, Cuiabá, MT, Brasil.  
\*Autor para correspondência e-mail: apfaloni@gmail.com

Recebido em: 09/01/2018  
Aprovação final em: 16/04/2018

### RESUMO

Antirreabsortivos são potentes inibidores da reabsorção óssea empregados no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas ou não a neoplasias. Devido à sua eficácia, antirreabsortivos como bifosfonatos (BPs) e denosumabes (DMABs) são amplamente utilizados. Porém, esses medicamentos têm sido associados à ocorrência de osteonecrose dos maxilares (ONJ), denominada “medication-related osteonecrosis of jaw (MRONJ)”. Parece haver uma relação entre a MRONJ e cirurgias odontológicas em pacientes tratados com BPs e DMABs. Porém, a relação entre a ocorrência de MRONJ e a instalação de implantes dentários não é muito discutida. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão de literatura a respeito do uso de antirreabsortivos, descrevendo seus mecanismos de ação, bem como sua inter-relação no tratamento com implantes. Foram também discutidas estratégias prévias à realização de implantes em pacientes que fazem ou fizeram uso recente dos mesmos. Com isso, foi possível concluir que BPs e DMABs inibem a reabsorção óssea por mecanismos distintos. Os BPs se ligam ao tecido ósseo e quando incorporados por osteoclastos induzem sua apoptose. Já os DMABs, atuam inibindo a formação osteoclastica. Com relação entre o uso de BPs ou DMABs, a instalação de implantes e a MRONJ, a literatura é controversa. Cabe ao cirurgião-dentista e ao médico, avaliarem os riscos e benefícios da suspensão do tratamento, para cada indivíduo candidato à implantodontia. Na tomada de decisão da suspensão ou não da medicação deve-se considerar variáveis associadas ao medicamento e ao paciente, prezando sempre pela prevenção da ONJ.

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteonecrose por Bifosfonatos; Osseointegração; Implantes dentários.

### BISPHOSPHONATES AND DENOSUMABS: MECHANISMS OF ACTION AND SOME IMPLICATIONS FOR IMPLANTOLOGY

#### ABSTRACT

Antiresorptive agents are potent inhibitors of bone resorption used in the treatment of osteoporosis and changes in bone metabolism associated or not with neoplasias. Due to their effectiveness, anti-resorptive agents such as bisphosphonates (BPs) and denosumabes (DMABs) are widely used. However, these drugs have been associated with the occurrence of osteonecrosis of the jaws (ONJ), called “medication-related osteonecrosis of jaw (MRONJ)”. There appears to be a relationship between MRONJ and dental surgeries in patients treated with BPs and DMABs. However, the relationship between the occurrence of MRONJ and the installation of dental implants is not much discussed. The objective of this article was to perform a literature review on the use of antiresorbents, describing their mechanisms of action, as well as their interrelations in the treatment with implants. Strategies were also discussed prior to the implantation of

implants in patients who use or have recently used them. Thus, it was possible to conclude that BPs and DMABs inhibit bone resorption by different mechanisms. BPs bind to bone tissue and when incorporated by osteoclasts induce its apoptosis. On the other hand, DMABs act to inhibit osteoclastic formation. Regarding the use of BPs or DMABs, the installation of implants and MRONJ, the literature is controversial. It is up to the dental surgeon and the physician to evaluate the risks and benefits of discontinuation of treatment for each individual applying for the implant. When deciding whether or not to suspend medication, one should consider variables associated with the medication and the patient, always caring for the prevention of the ONJ.

**KEYWORDS:** Osteonecrosis by bisphosphonates; Osseointegration; Dental implants.

#### INTRODUÇÃO

Os antirreabsortivos são fármacos com função de reduzir a reabsorção óssea excessiva ao promoverem a diminuição da atividade e/ou do número de osteoclastos (KIMMEL, 2007; SUZUKI et al., 2006), Destacando-se os bifosfonatos (BPs) (RODAN; RESZKA, 2002) e os denosumabes (DMABs) (CUMMINGS et al., 2009; FIZAZI et al., 2011).

Os BPs são estruturalmente análogos ao pirofosfato, um produto sintetizado pelo organismo humano. Por se ligarem à hidroxiapatita do tecido ósseo, no momento da reabsorção óssea os BPs são incorporados por osteoclastos, induzindo a morte dos mesmos (RUGGIERO et al., 2009).

Por sua vez, os DMABs, anticorpos monoclonais humanos, têm como alvo o eixo RANK/RANKL/OPG (receptor ativador do fator nuclear kappa B/ligante de RANK/*osteoprotegerina*), que exerce um papel chave na reabsorção óssea. Esses antirreabsortivos mimetizam a função da molécula endógena OPG, que se liga ao RANKL e inibe sua interação com o RANK (presente em pré-osteoclastos e osteoclastos). Deste modo, os DMABs inibem a formação, a atividade e

a sobrevivência de osteoclastos, diminuindo consequentemente a reabsorção óssea (HANLEY et al., 2012).

Apesar de atuarem de forma eficiente na inibição da perda óssea decorrente de osteoporose ou de metástases ósseas (SAFRIADI, 2013), os antirreabsortivos tem sido associados à ocorrência de osteonecrose dos maxilares [(do inglês “osteonecrosis of the jaws” (ONJ)] (AGHALOO et al., 2014; RAYMAN; ALMAS; DINCER, 2009).

A ONJ relacionada ao uso de medicamentos, do inglês “medication related osteonecrosis of jaw (MRONJ)” é definida como necrose do tecido ósseo que se caracteriza pela presença de osso exposto não cicatricial e necrótico em região oral e maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia na região cérvico-facial (RUGGIERO et al., 2014).

Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura a respeito do uso de antirreabsortivos e a instalação de implantes dentários.

#### METODOLOGIA

Foram obtidos artigos científicos publicados entre os anos de 2003 e 2017, por meio de buscas utilizando as bases de dados PubMed, Scielo, Periódicos Capes e Google Acadêmico. Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os seguintes descritores indexados: “Antirreabsortivos”, “Denosumabes”, “Bifosfonatos”, “Osteonecrose dos Maxilares” e “Implantes Dentários”, com suas respectivas versões em Língua Inglesa “Antiresorbptives”, “Denosumabs”, Bisphosphonates”, “Osteonecrosis of the Jaw” and “Dental Implants”. Foram selecionados artigos em língua inglesa e língua portuguesa que apresentavam estudos envolvendo investigações *in vitro* e *in vivo* (em animais e seres humanos), relatos de casos clínicos, revisões sistemáticas e revisões convencionais. Foram excluídos artigos redigidos em línguas diferentes das anteriormente mencionadas.

## REVISÃO DE LITERATURA

**Tecido Ósseo, Antirreabsortivos e Osteonecrose dos Maxilares**

O tecido ósseo é um tecido conjuntivo especializado constituído por células e matriz extracelular mineralizada. Em condições de homeostase, as células do tecido ósseo, ou seja, osteoblastos, células de revestimento ósseo, osteócitos e osteoclastos atuam no processo de remodelação da matriz (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006; DE SOUZA FALONI; CERRI, 2007).

O equilíbrio da remodelação da matriz óssea e, conseqüentemente, a homeostase do tecido ósseo ficam comprometidos, por exemplo, diante das alterações hormonais pós-menopausa e em casos de metástases ósseas. Com o intuito de diminuir a reabsorção excessiva observada nessas patologias, tem se lançado mão de medicamentos antirreabsortivos, que permitem tratar ou prevenir as patologias do metabolismo ósseo. Dentre os medicamentos antirreabsortivos, tem se destacado os bifosfonatos (BPs) (RODAN; RESZKA, 2002) e os denosumabes (DMABs) (CUMMINGS et al., 2009; FIZAZI et al., 2011).

Apesar desses medicamentos atuarem efetivamente na prevenção e/ou no tratamento de doenças relacionadas ao metabolismo ósseo, apresentam como principal efeito colateral a osteonecrose dos maxilares, que em inglês recebe a sigla ONJ (“osteonecrosis of the jaws”) (KHAN et al., 2015). De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) os critérios para diagnóstico da MRONJ são os seguintes: presença de osso exposto ou fistula por pelo menos 8 semanas, em paciente com histórico prévio ou atual do uso de antirreabsortivos, que não foi submetido à radioterapia em região cérvico-facial (RUGGIERO et al., 2014).

Quando a ONJ está associada ao uso BPs é denominada “Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)” (VERCRUYSSSE; DE BACKER; MOMMAERTS, 2014) e quando está associada aos denosumabes, DRONJ, ou seja,

“Denosumab-related ONJ” (RISTOW et al., 2014). Como além dos BPs e denosumabes, medicamentos antiangiogênicos, tais como o sunitinib, sorafenib e bevacizumab têm sido associados à ocorrência de ONJ, o termo atualmente recomendado pela AAOMS é osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos ou “Medication-related ONJ (MRONJ)” (RUGGIERO et al., 2014).

**Bifosfonatos**

Os BPs constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas, que atuam como potentes inibidores da reabsorção óssea. Essas drogas vêm sendo utilizadas no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas ou não a neoplasias, tais como: osteoporose, hipercalemia maligna, mieloma múltiplo, Doença de Paget e metástases ósseas (RUGGIERO et al., 2014; SILVA et al., 2016).

Os BPs são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Por sofrer rápida hidrólise enzimática, o pirofosfato, que possui um átomo central de oxigênio (P-O-P), não constitui um antirreabsortivo eficaz para o tratamento de doenças ósseas. Nos BPs, o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática, aumentando sua meia vida e tornando-os capazes de influenciar efetivamente o metabolismo ósseo. Desse modo, a longa disponibilidade metabólica dos BPs deve-se ao fato de não haver uma enzima capaz de romper a ligação P-C-P (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

As diferentes potências dos BPs dependem das variações na estrutura molecular de suas cadeias laterais, que podem ser divididas em compostos que apresentam e que não apresentam nitrogênio. São exemplos de BPs não nitrogenados, o clodronato e o etidronato. Dentre os BPs nitrogenados, 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, 2011; RUGGIERO et al., 2014;

RUGGIERO; FANTASIA; CARLSON, 2006).

O quadro 1 apresenta os principais tipos de BPs nitrogenados, suas vias de administração e indicações.

Os compostos que não contêm nitrogênio são metabolizados em análogos de ATP (adenosina trifosfato), os quais se ligam aos minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido. Os análogos de ATP tornam-se citotóxicos à medida que se acumulam, o que leva à diminuição da função celular e à apoptose. As gerações mais recentes de BPs, ou seja, os compostos contendo nitrogênio, também chamados de aminobifosfonatos, tem potência aumentada. Eles funcionam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, que permite a formação de metabólitos essenciais para a prenilação de proteínas na via do mevalonato. A prenilação de proteínas, por

sua vez, permite a ligação de proteínas pequenas à membrana celular. Com a inibição desse processo, ocorre a ruptura da borda em escova dos osteoclastos e sua apoptose. Os BPs também influenciam osteoblastos (GOYTIA; SALAMA; KHANUJA, 2009) e osteócitos (ROELOFS et al., 2010). Sob ação dos BPs, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos (GOYTIA et al., 2009). Quando atuam nos osteócitos, os BPs previnem sua morte, inibindo a reabsorção do tecido ósseo por osteoclastos que seriam recrutados para a fagocitose dos osteócitos mortos (ROELOFS et al., 2010). Os BPs também possuem efeitos anti-angiogênicos associados a menores taxas de reabsorção (RUGGIERO et al., 2009). A figura 1 resume os principais mecanismos de ação dos BPs nitrogenados.

É importante ressaltar que os BPs nitrogenados

**Quadro 1** - Principais tipos de bifosfonatos nitrogenados, nomes comerciais, vias de administração e indicações.

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

[Adaptado de Scarpa et al (2010) e Ruggiero et al (2014)]

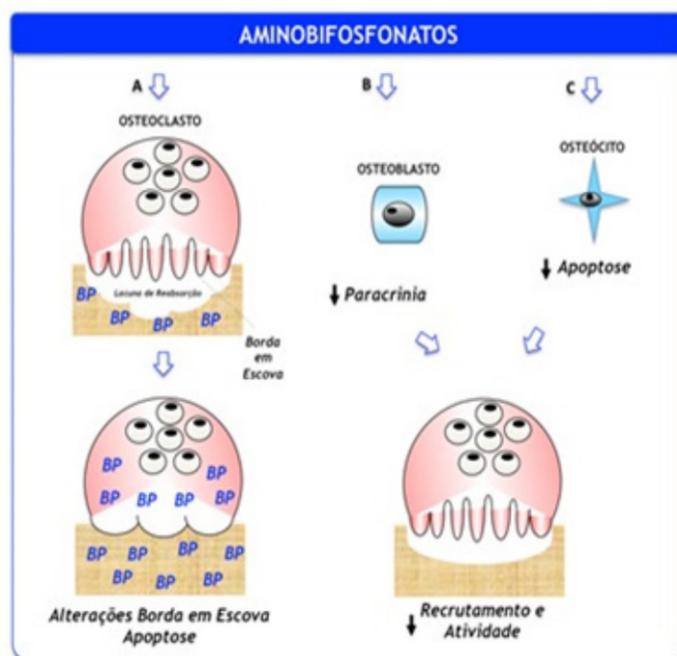
orais ou intravenosos constituem a classe associada à ocorrência de ONJ, ou seja, à BRONJ. Esta complicação ocorre principalmente quando pacientes em tratamento ou recentemente tratados com BPs são submetidos a procedimentos odontológicos cirúrgicos (MIGLIORATI et al., 2005; RUGGIERO et al., 2014; SCARPA et al., 2010) e também em casos de infecção secundária ou de traumatismos bucais (SCARPA et al., 2010).

A incidência estimada de BRONJ é de 1:143.000 pacientes/ano (MIGLIORATI et al., 2005). Considerando-se que os BPs tem efeito tempo e dose dependentes (BADROS et al., 2006), o risco de BRONJ para pacientes realizando tratamento de câncer é 100 vezes maior que para pacientes em tratamento para osteoporose. Além disso, a ONJ parece ter um aspecto sítio ósseo dependente, ocorrendo com maior frequência na mandíbula (73%) que na maxila (22,5%) e que nos dois ao

mesmo tempo (4,5%) (RUGGIERO et al., 2014).

Quando há necessidade de intervenção cirúrgica odontológica, deve-se pensar na possibilidade de suspensão do uso de BPs. Considerando-se que 50% dos níveis de BPs plasmáticos sofrem excreção renal, o maior reservatório seria o osteoclasto, cujo tempo de vida é de cerca 2 semanas (BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011). Deste modo, acredita-se que a maioria do medicamento livre no plasma estaria reduzida após 2-3 meses da última administração oral, intervalo (“drug holiday”) que parece ser adequado previamente a um procedimento dental invasivo (DAMM; JONES, 2013). Por outro lado, levando-se em conta que os maxilares têm necessidade de maior suprimento sanguíneo que outros ossos por suas elevadas taxas de remodelação, os BPs ficam altamente concentrados nesses sítios, podendo haver BRONJ, mesmo que marcadores ósseos como CTX-I e

**Figura 1** - Mecanismo de ação dos bifosfonatos (BPs) nitrogenados: A) Os aminobifosfonatos ligam-se ao tecido ósseo e durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, desencadeando a ruptura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos; B) Sob ação dos BPs, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos; C) atuando nos osteócitos, os BPs diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuariam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos.



P1NP apresentem níveis considerados normais (LEHRER et al., 2008; THUMBIGERE-MATH et al., 2016). Estudos de farmacocinética indicam que aproximadamente metade de qualquer dose de BP nitrogenado tenha uma meia vida inicial de dez dias e uma meia vida final de cerca de 10 anos. É válido mencionar que limitação do design de estudos práticos e as considerações teóricas sugerem que ambos, meia vida e quantidade de BPs nitrogenados retidos no esqueleto após períodos de uso prolongado são superestimados por extrapolação direta de dados farmacocinéticos. Assim, parece que a quantidade de BPs sendo liberados dos tecidos esqueléticos torna-se insuficiente para manter a eficácia da farmacodinâmica rapidamente quando a dose é interrompida (KIMMEL, 2007). No entanto, considerando-se que a eliminação dos BPs depende também do turnover ósseo de cada indivíduo, eles podem permanecer por vários anos no organismo. Apesar da limitação de dados, para pacientes que fazem uso de antirreabsortivos orais há mais de 4 anos, considera-se que a suspensão do uso de medicamento 3 meses antes e 3 meses após o procedimento odontológico invasivo seja uma estratégia adequada para pacientes em tratamento de osteoporose e osteopenia (DAMM; JONES, 2013; RUGGIERO et al., 2014).

**Bifosfonatos x Implantes**

No que diz respeito ao de BPs e à Implantodontia, de acordo com alguns autores, o tratamento com implantes predispõe pacientes que fazem uso de BPs à BRONJ mostrando que, pacientes que recebem implantes dentários durante e após o

tratamento com BPs tendem a desenvolver ONJ mais rapidamente que pacientes que fazem uso de BPs após a instalação dos implantes (HOLZINGER et al., 2014). Por outro lado, trabalhos de revisão sistemática mostram que o uso de antirreabsortivos orais ou intravenosos não é uma contra-indicação absoluta para a instalação de implantes dentários, já que os implantes podem osseointegrar de forma efetiva (CHADHA et al., 2013). Além disso, o uso de antirreabsortivos não necessariamente reduz a taxa de sobrevivência dos implantes instalados (ATA-ALI et al., 2014). Estudos pré-clínicos indicam aumento na osseointegração de implantes realizados em ratos tratados com BPs (VERZOLA et al., 2015).

Considerando que quando os BPs são utilizados por pacientes em tratamento oncológico, o risco de BRONJ é maior, os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados se possível. Porém, caso a BRONJ ocorra, a descontinuação do tratamento precisa ser considerada até o reparo dos tecidos moles (HANLEY et al., 2012).

**Denosumabes**

Além dos BPs, a literatura tem citado os antirreabsortivos do tipo denosumabes (DMABs) para o tratamento de doenças ósseas. Trata-se de um anticorpo monoclonal humano que atua inibindo a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos (HANLEY et al., 2012). O quadro 2 apresenta os nomes comerciais, as vias de administração e as indicações dos denosumabes.

O DMAB tem como alvo de atuação o eixo RANK/RANKL/OPG (receptor ativador

**Quadro 2** - Denosumabes: nomes comerciais, vias de administração e indicações.

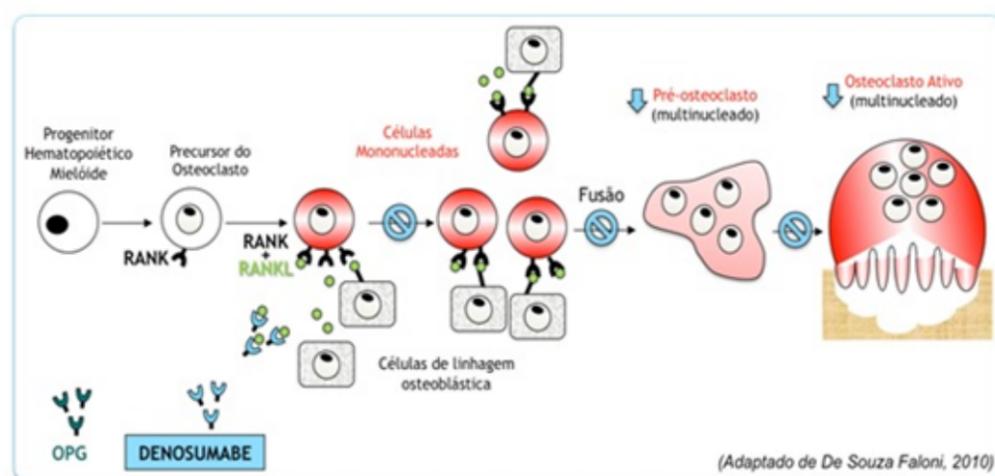
	Nome comercial	Via de Administração	Indicações
Denosumabe	Prolia	IV	Osteoporose
	Xgeva		Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas.

de fator nuclear Kappa B/ligante de RANK/Osteoprotegerina) (DAHIYA et al., 2015) que exerce um papel chave na reabsorção óssea por regular a formação (DE SOUZA FALONI et al., 2011), a atividade e a sobrevivência de osteoclastos (DE SOUZA FALONI; CERRI, 2007).

O RANKL (expresso e/ou liberado por células mesenquimais e/ou de linhagem osteoblástica) ao interagir com o RANK (presente na superfície de precursores de osteoclastos) promove a amplificação do NFATc1 (fator nuclear de células ativadas c1), que regula genes codificadores das enzimas TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato) e catepsina K e induz a expressão de moléculas mediadoras da fusão, como a DC-STAMP (proteína transmembrana célula dendrítica-específica). Assim, acontece a fusão e, conseqüentemente, a multinucleação dos pré-osteoclastos. Em contato com a superfície

óssea, os pré-osteoclastos passam a exibir borda em escova e zona clara que caracterizam a maturação e a ativação dos osteoclastos. Além de estar presente nos precursores de osteoclastos, o RANK também é encontrado na superfície de osteoclastos já formados e sua ativação pelo RANKL estimula a atividade dessas células. O receptor RANK que não se encontra ligado a osteoclastos ou a seus precursores é chamado OPG. A ligação RANKL-OPG bloqueia a diferenciação e a atividade de osteoclastos (DE SOUZA FALONI, 2010; DE SOUZA FALONI et al., 2011). Neste contexto, o DMAB, anticorpo monoclonal humano que mimetiza a OPG, pode interagir com o RANKL, impedindo que esse ligante ative seu receptor RANK. Conseqüentemente, a formação, a atividade e a sobrevivência de osteoclastos são inibidas (DAHIYA et al., 2015). A figura 2 resume o

**Figura 2** - Mecanismo de ação do denosumabe: a osteoclastogênese envolve a via RANK/RANKL/OPG (receptor ativador de fator nuclear Kappa B/ligante de RANK/Osteoprotegerina). O RANKL é expresso e/ou liberado por células mesenquimais e de linhagem osteoblástica e interagindo com RANK, receptor presente na superfície dos precursores de osteoclastos desencadeia a fusão e a multinucleação dos pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos passam a exibir borda em escova e zona clara caracterizando a maturação e ativação dos osteoclastos. O receptor RANK que não se encontra ligado à superfície de precursores e de osteoclastos é chamado OPG podendo ligar-se ao RANKL bloqueando a diferenciação e atividade de osteoclastos. Como o denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que mimetiza a OPG, pode se ligar ao RANKL, impedindo que esse ligante ative seu receptor RANK e, conseqüentemente, a formação, a atividade e a sobrevivência de osteoclastos são inibidas.



mecanismo de ação do DMAB.

Testes pré-clínicos demonstram a eficácia da administração do DMAB por via subcutânea, que garante rápida inibição da reabsorção óssea, visto que atinge sua concentração plasmática máxima após 10 dias (HANLEY et al., 2012).

Devido à farmacodinâmica e à farmacocinética que diferem dos BPs, o DMAB apresenta meia-vida menor e promove uma inibição reversível de RANKL, uma característica vantajosa em relação aos BPs (HANLEY et al., 2012).

Por se tratar de um anticorpo, o DMAB é eliminado em cerca de 26 dias (BEKKER et al., 2004), por meio do sistema reticuloendotelial (BARON et al., 2011) e tendo os marcadores ósseos retornando aos níveis pré-tratamento por volta de 9 meses após aplicação do medicamento (HANLEY et al., 2012).

Apesar dos DMABs apresentarem um menor tempo de eliminação, a literatura apresenta relato de casos de ONJ, com exposição óssea, sinais radiográficos e quadro clínico semelhante aos da BRONJ (AGHALOO; FELSENFELD; TETRADIS, 2010; NEUPREZ et al., 2014).

### Denosumabes x Implantes

Em relação à influência dos DMABs na Odontologia e, em especial na Implantodontia, a literatura também não é conclusiva quanto ao tratamento, à prevenção e ao período correto de descontinuação da droga. Estudos utilizando modelos animais têm fornecido informações importantes sobre o uso de DMABs e a ocorrência de MRONJ (BERNHARDSSON; SANDBERG; ASPENBERG, 2015). Em camundongos com doença periodontal induzida, o efeito da descontinuação do inibidor de RANKL garantiu a reversão nas características da MRONJ (DE MOLON et al., 2015).

Como na literatura ainda são escassos os trabalhos clínicos sobre ocorrência de MRONJ em pacientes tratados com DMABs e submetidos a procedimentos odontológicos cirúrgicos, a prevenção e o tratamento propostos têm sido

os mesmos aplicados a pacientes que utilizam BPs ou outros medicamentos que causam ONJ (RUGGIERO et al., 2014).

### Marcadores do metabolismo ósseo

Alguns marcadores do metabolismo ósseo têm sido propostos para a avaliação pré-cirúrgica odontológica de pacientes fazendo uso de antirreabsortivos. Um dos métodos para a estimativa das taxas de reabsorção óssea é o exame para detecção do telopeptídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno I (CTX-I). Embora a avaliação dos níveis séricos desse marcador não seja um preditor definitivo do desenvolvimento de MRONJ (LAZAROVICI et al., 2010; O'CONNELL; IKEAGWANI; KEARNS, 2012), ela pode sugerir uma previsão à uma cirurgia oral. Esse exame demonstra especificamente a degradação do colágeno tipo 1 (predominante no osso). As concentrações elevadas de CTX-I indicam que a reabsorção óssea está aumentada. Por outro lado, os níveis séricos de CTX-I tendem a cair durante a terapia com agentes antirreabsortivos ósseos, e níveis séricos de CTX-I < 150 pg/mL podem estar associados à ocorrência de MRONJ (LAZAROVICI et al., 2010).

O quadro 3 apresenta os valores de CTX-I (pg/ml) associando-os ao risco de MRONJ e também sugere possíveis formas de atuação do cirurgião-dentista considerando-se o tempo de uso e risco de MRONJ (MARX, 2003).

Outros marcadores bioquímicos da remodelação óssea que podem ser utilizados para avaliar os níveis de formação e reabsorção óssea são apresentados no quadro 4. Embora os BPs, por exemplo, promovam o declínio dos níveis dos marcadores ósseos de reabsorção deve-se considerar o tipo de BPs, a dose e o tempo de utilização (CREMERS; FAROOKI, 2011). Até o momento, o nível de nenhum marcador é considerado critério absoluto de decisão para submeter ou não o paciente usuário de antirreabsortivos a qualquer procedimento odontológico invasivo (SEIBEL, 2000).

**Quadro 3** -Valores de CTX-I e risco de MRONJ.

Valores de CTX-I	Risco de Osteonecrose
Abaixo de 150 pg/ml	Risco elevado de osteonecrose
Acima de 150 pg/ml	Risco moderado de osteonecrose
Acima de 300 pg/ml	Risco mínimo de osteonecrose

**Quadro 4** - Marcadores bioquímicos da formação e da reabsorção óssea.

Formação Óssea	
Exame	Deteção
Fosfatase alcalina óssea	Soro
Osteocalcina	
Pró-peptídeo amino terminal do pró-colágeno tipo1(PINP)	
Pró-peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo1 (P1CP)	
Reabsorção Óssea	
Exame	Deteção
Hidroxiprolina	Urina
Interligadores do Colágeno ( <i>cross-links</i> ):	Soro
• N-telopeptídeo (NTx)	
• C-telopeptídeo (CTx)	
Fosfatase ácida tartarato-resistente	Soro

#### Implantodontia e etiopatogenia da MRONJ

Como o risco de MRONJ associado à instalação de implantes dentários não está elucidado, acredita-se que exista quando a exposição e a manipulação do osso forem comparáveis às de uma exodontia (RUGGIERO et al., 2014). Porém, embora a instalação de implantes e a exodontia constituam procedimentos cirúrgicos, no primeiro ocorre o reparo por primeira intenção, enquanto no segundo, geralmente acontece reparo por segunda intenção. O reparo é definido como o processo de neoformação tecidual destinado a reparar injúrias acidentais ou cirúrgicas produzidas no organismo, que pode ocorrer de duas maneiras: por primeira ou

por segunda intenção. A cicatrização por primeira intenção é caracterizada por ausência de infecção e pelo fechamento dos bordos da ferida cirúrgica, o que acelera o processo de neoformação tecidual e evita a contaminação da ferida cirúrgica. Já a cicatrização por segunda intenção, ocorre quando a ferida não pode ser fechada com o contato dos bordos teciduais (GRAZIANI, 1995). Nesta situação, a ferida fica exposta a microorganismos, havendo uma cicatrização mais lenta e geralmente acompanhada por infecção local (HUPP, 2009). De acordo com a literatura, dentre as causas da MRONJ, pode-se citar também a presença de infecção local (RUGGIERO et al., 2014).

Considerando estes dados, é questionável se o risco de MRONJ associado à instalação de implantes poderia ser realmente comparado ao risco de MRONJ associado à uma exodontia.

#### Prevenção e tratamento da MRONJ

Em geral, mesmo com todos os cuidados pré-operatórios, como solicitação de exames para avaliação dos marcadores ósseos, instruções de higiene oral, utilização de antibióticos tópicos e sistêmicos e controle da doença periodontal previamente a exodontias ou a procedimentos que envolvam injúria óssea como, por exemplo, a instalação de implantes dentários, os antirreabsortivos podem causar ONJ.

Apesar de ser uma doença de difícil tratamento, a literatura tem descrito alguns métodos para tentar solucionar a MRONJ, tais como: debridamento superficial do sequestro ósseo (POUBEL et al., 2012) bochechos com antimicrobianos (VERCRUYSSSE et al., 2014), transplante intralesional de células-tronco da medula óssea, utilização de concentrados plaquetários como as membranas de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) (KIM; KIM; KIM, 2014), oxigênio hiperbárico, enxerto de tecido e terapia a LASER de baixa potência (LEITE et al., 2015), além do fechamento completo da ferida cirúrgica (RUGGIERO et al., 2014). Estes métodos podem ser utilizados na cura ou na melhora do estado do paciente, revertendo o estágio de MRONJ que o paciente se encontra (KHAN et al., 2016; SPANOU et al., 2015). O tratamento da MRONJ visa o restabelecimento da qualidade de vida do paciente através da educação do paciente para controle da dor e infecção secundária e prevenir a extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose (RUGGIERO et al., 2014).

#### DISCUSSÃO

Os dados da literatura apresentam-se escassos e um pouco controversos em relação à ocorrência de MRONJ diante do tratamento com implantes dentários. De acordo com alguns autores, o tratamento com implantes predispõe pacientes

que fazem uso de antirreabsortivos à MRONJ mostrando que pacientes que recebem implantes dentários durante e após o tratamento com BPs tendem a desenvolver BRONJ mais rapidamente que pacientes que fazem uso de BPs após a instalação dos implantes (HOLZINGER et al., 2014). Por outro lado, trabalhos de revisão sistemática mostram que o uso de antirreabsortivos orais ou intravenosos não é uma contra-indicação absoluta para a instalação de implantes dentários, visto que nestes pacientes, os implantes podem osseointegrar de forma efetiva (CHADHA et al., 2013). Além disso, o uso de antirreabsortivos não necessariamente reduzirá a taxa de sobrevivência dos implantes instalados (ATA-ALI et al., 2014).

Apesar do risco de MRONJ associado à instalação de implantes dentários não estar elucidado, sugere-se que exista quando a exposição e a manipulação do osso forem comparáveis às de uma exodontia (RUGGIERO et al., 2014). Porém, é questionável o fato do trauma causado pela exodontia, isoladamente, constituir a causa direta de MRONJ. Fazendo-se uma comparação entre a instalação de um implante dentário e uma exodontia convencional, pode-se dizer que apesar do trauma comum a ambas as cirurgias, na primeira situação o reparo se dará por primeira intenção, enquanto que em grande parte das exodontias ocorre cicatrização por segunda intenção, ou seja, com a ferida exposta ao meio bucal. De acordo com a literatura, dentre os fatores etiopatogênicos da MRONJ, pode-se citar também a presença de infecção local (RUGGIERO et al., 2014). Considerando este dado, é possível sugerir que para um paciente usuário de antirreabsortivos, o risco de MRONJ quando submetido a um procedimento cirúrgico de exodontia é maior do que quando submetido à cirurgia de instalação de implante dentário, pois, além do trauma, haverá maior probabilidade de exposição da ferida cirúrgica a microorganismos que são fonte de infecção. De acordo com a literatura, quando eliminada a fonte de infecção, o risco da ocorrência de MRONJ é menor (RUGGIERO et al., 2014). Considerando

estes dados, pode-se supor que o processo de reparo da ferida cirúrgica esteja relacionado à prevenção da MRONJ (MATSUMOTO et al., 2017).

Além de se considerar que a MRONJ possa estar ligada a procedimentos odontológicos cirúrgicos e à infecção local (RUGGIERO et al., 2014), deve-se levar em conta as particularidades de cada indivíduo (condições sistêmicas como: osteoporose, câncer e saúde periodontal e locais: tempo e dose de administração, esses fatores entre outros, influenciam diretamente na qualidade, quantidade e capacidade de reparo ósseo). Neste contexto, torna-se imprescindível avaliar individualmente cada paciente candidato à instalação de implantes (KHAN et al., 2016). Medidas preventivas diminuem em aproximadamente 3 vezes o risco de osteonecrose (DIMOPOULOS et al., 2008).

Para garantir maior sucesso do tratamento e maior segurança ao paciente e ao cirurgião-dentista, é importante que seja estabelecida uma comunicação entre o dentista e o médico do paciente, que juntos podem realizar uma análise cuidadosa e particularizada do candidato à instalação de implantes. É importante avaliar o medicamento utilizado, bem como os riscos e benefícios da suspensão do tratamento previamente à cirurgia para instalação dos implantes dentários (RUGGIERO et al., 2014). Essa avaliação cuidadosa e o conhecimento das características farmacológicas do antirreabsortivo que está sendo utilizado terão um papel muito importante na determinação de um plano de tratamento adequado para cada paciente, de maneira a prevenir a ONJ (DIMOPOULOS et al., 2008).

É importante que o cirurgião-dentista compreenda a farmacologia e a aplicação dos BPs e DMABs, principais antirreabsortivos utilizados atualmente. Os BPs tem como alvo principal o osteoclasto ativo, promovendo sua morte celular. Já os DMABs atuam principalmente na osteoclastogênese, inibindo sua ocorrência. Estruturalmente os BPs são pequenas moléculas que se ligam ao mineral da matriz óssea, sendo absorvido pelos osteoclastos. O DMAB apresenta-se como um anticorpo monoclonal, tendo

ação no meio extracelular e não se associando diretamente ao tecido ósseo (BARON et al., 2011).

A principal diferença observada entre os dois medicamentos e que teria a maior relevância para a clínica odontológica, é o tempo de meia vida de cada um deles. Apesar de se acreditar que a maioria dos BPs livres no plasma estaria reduzida após 2-3 meses da última administração oral, intervalo (“drug holiday”) recomendado previamente a um procedimento dental invasivo (DAMM; JONES, 2013), a literatura sugere que esses medicamentos possam estar presentes no organismo por até 10 anos após a suspensão do uso (KIMMEL, 2007).

Por outro lado, o DMAB é excretado pelo sistema reticuloendotelial após 26 dias de sua administração (HANLEY et al., 2012). Os marcadores ósseos retornam aos níveis pré-tratamento por volta de 9 meses após aplicação do DMAB (HANLEY et al., 2012).

Vários marcadores de formação e reabsorção existem e podem ser utilizados para avaliação do *turnover* ósseo. Entretanto, deve-se considerar a disponibilidade e o custo ao decidir o marcador ósseo a ser investigado (AL NOFAL et al., 2015). É importante salientar que pacientes que apresentam doenças do metabolismo ósseo apresentam marcadores ósseos alterados acompanhados de algum comprometimento do estado de saúde geral. Além disso, variáveis como potência do medicamento, *turnover* individual e sítio ósseo envolvido parecem influenciar os marcadores ósseos (DAMM; JONES, 2013). Talvez, por isso, não haja na literatura um consenso sobre o indicador mais seguro para a tomada de decisão clínica (HUGGINS; HODGES, 2002; SEIBEL, 2000). Até o momento, um marcador bastante utilizado é o CTX-I. Embora os níveis séricos de CTX-I não sejam um preditor definitivo do desenvolvimento de MRONJ, ele pode ter um importante papel na previsão de risco previamente à uma cirurgia oral. Como já mencionado, níveis de CTX-I abaixo de 150 pg/mL podem estar associados à ocorrência de MRONJ (LAZAROVICI et al., 2010).

Considerando os dados literatura apresentados

neste artigo, fica claro que o uso de terapia antirreabsortiva tem grande influência no processo de reparo ósseo necessário para osseointegração. Mesmo com todas as orientações da literatura em relação à prevenção e ao tratamento da MRONJ, o risco que o cirurgião dentista assume quando decide intervir em um paciente que faz uso de antirreabsortivos, havendo ou não a suspensão medicação, não pode ser mensurado. Mesmo com todos os cuidados pré e pós-operatórios ainda há risco de ocorrência MRONJ.

#### CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando-se que a literatura apresenta dados controversos em relação à instalação de implantes e a MRONJ, cabe aos profissionais cirurgião dentista e médico, avaliarem os riscos e benefícios da suspensão do tratamento com antirreabsortivos para cada indivíduo candidato à Implantodontia, prezando sempre pela prevenção da ONJ e pela garantia da saúde geral do paciente.

#### REFERÊNCIAS

AGHALOO, T. L. et al. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 4, p. 702-716, 2014.

AGHALOO, T. L.; FELSENFELD, A. L.; TETRADIS, S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 68, n. 5, p. 959, 2010.

AL NOFAL, A. et al. Bone turnover markers in Paget’s disease of the bone: A Systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, v. 26, n. 7, p. 1875-1891, 2015.

ANDIA, D. C.; CERRI, P. S.; SPOLIDORIO, L. C. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da**

**UNESP**, v. 35, n. 2, p. 191-98, 2006.

ATA-ALI, J. et al. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. **Clinical oral implants research**, 2014.

BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 6, p. 945-952, 2006.

BARON, R.; FERRARI, S.; RUSSELL, R. G. G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. **Bone**, v. 48, n. 4, p. 677-692, 2011.

BEKKER, P. J. et al. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 19, n. 7, p. 1059-1066, 2004.

BERNHARDSSON, M.; SANDBERG, O.; ASPENBERG, P. Anti-RANKL treatment improves screw fixation in cancellous bone in rats. **Injury**, v. 46, n. 6, p. 990-995, 2015.

CHADHA, G. K. et al. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: A systematic review. **Journal of Oral Implantology**, v. 39, n. 4, p. 510-520, 2013.

CREMERS, S.; FAROOKI, A. Biochemical markers of bone turnover in osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis and advanced cancer involving the bone. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1218, n. 1, p. 80-87, 2011.

CUMMINGS, S. R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. **New England Journal of**

**Medicine**, v. 361, n. 8, p. 756-765, 2009.

DAHIYA, N. et al. Denosumab: A bone antiresorptive drug. **Medical Journal Armed Forces India**, v. 71, n. 1, p. 71-75, 2015.

DAMM, D. D.; JONES, D. M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. **Gen Dent**, v. 61, n. 5, p. 33-38, 2013.

DE MOLON, R. S. et al. OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 9, p. 1627-1640, 2015.

DE SOUZA FALONI, A. P. **Biologia de osteoclastos**: estudo in vivo dos aspectos estruturais de osteoclastos sob a ação do estrógeno e estudo in vitro da osteoclastogênese a partir de precursores de sítios ósseos distintos. Tese (Doutorado em Morfologia) - Universidade Federal de São Paulo, UNIFESP, São Paulo, 2010, p. 151, 2010.

DE SOUZA FALONI, A. P.; CERRI, P. S. Mecanismos celulares e moleculares do estrógeno na reabsorção óssea. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n. 2, p. 181-88, 2007.

DE SOUZA FALONI, A. P. et al. Jaw and long bone marrows have a different osteoclastogenic potential. **Calcified tissue international**, v. 88, n. 1, p. 63-74, 2011.

DIMOPOULOS, M. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals of Oncology**, p. mdn554, 2008.

FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-80, 2005.

FIZAZI, K. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. **The Lancet**, v. 377, n. 9768, p. 813-822, 2011.

GOYTIA, R. N.; SALAMA, A.; KHANUJA, H. S. Bisphosphonates and osteonecrosis: potential treatment or serious complication? **Orthopedic Clinics of North America**, v. 40, n. 2, p. 223-234, 2009.

GRAZIANI, M. **Cirurgia bucomaxilofacial**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995. ISBN 9788527703024.

HANLEY, D. et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. **International journal of clinical practice**, v. 66, n. 12, p. 1139-1146, 2012.

HOLZINGER, D. et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1937. e1-1937. e8, 2014.

HUGGINS, C.; HODGES, C. V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. **The Journal of urology**, v. 167, n. 2, p. 948-951, 2002.

HUPP, J. R. **Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea - peterson 5a edição**. Elsevier Brasil, 2009. ISBN 9788535246117.

KHAN, A. A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KHAN, A. 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**, 2016.

KIM, J.-W.; KIM, S.-J.; KIM, M.-R. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 52, n. 9, p. 854-859, 2014.

KIMMEL, D. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. **Journal of dental research**, v. 86, n. 11, p. 1022-1033, 2007.

LAZAROVICI, T. S. et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 68, n. 9, p. 2241-2247, 2010.

LEHRER, S. et al. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 106, n. 3, p. 389-391, 2008.

LEITE, G. B. et al. Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários-relato de dois casos. **ImplantNews**, p. 771-778, 2015.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MATSUMOTO, A. et al. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. **Clinical oral investigations**, v. 21, n. 1, p. 127-134, 2017.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **The Journal of the American Dental Association**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2005.

NEUPREZ, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. **Osteoporosis International**, v. 25, n. 1, p. 393-395, 2014.

O'CONNELL, J.; IKEAGWANI, O.; KEARNS, G. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? **Irish journal of medical science**, v. 181, n. 2, p. 237-242, 2012.

POUBEL, V. L. D. N. et al. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 12, n. 1, p. 33-42, 2012.

RAYMAN, S.; ALMAS, K.; DINCER, E. Bisphosphonate-related jaw necrosis: A team approach management and prevention. **International journal of dental hygiene**, v. 7, n. 2, p. 90-95, 2009.

RISTOW, O. et al. Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 52, n. 4, p. 308-313, 2014.

RODAN, G. A.; RESZKA, A. A. Bisphosphonate mechanism of action. **Current molecular medicine**, v. 2, n. 6, p. 571-577, 2002.

ROELOFS, A. J. et al. Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around

osteocytes in vivo. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 25, n. 3, p. 606-616, 2010.

RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1218, n. 1, p. 38-46, 2011.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—2009 Update. **Australian endodontic journal**, v. 35, n. 3, p. 119-130, 2009.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology**, v. 102, n. 4, p. 433-441, 2006.

SAFRIADI, F. Bone metastases and bone loss medical treatment in prostate cancer patients. **Acta medica Indonesiana**, v. 45, n. 1, 2013.

SCARPA, L. C. et al. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, 2010.

SEIBEL, M. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. **Osteoporosis International**, v. 11, n. 18, p. S18-S29, 2000.

SILVA, L. F. et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. **Oral and maxillofacial surgery**,

v. 20, n. 1, p. 9-17, 2016.

SPANOU, A. et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **Oral diseases**, v. 21, n. 8, p. 927-936, 2015.

SUZUKI, K. et al. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. **Journal of pharmacological sciences**, v. 100, n. 3, p. 189-194, 2006.

THUMBIGERE-MATH, V. et al. Serum markers of bone turnover and angiogenesis in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after discontinuation of long-term intravenous bisphosphonate therapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 74, n. 4, p. 738-746, 2016.

VERCRUYSSSE, H.; DE BACKER, T.; MOMMAERTS, M. Y. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: systematic review and a new case series. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 42, n. 5, p. 377-386, 2014.

VERZOLA, M. H. A. et al. Effects of the long-term administration of alendronate on the mechanical properties of the basal bone and on osseointegration. **Clinical oral implants research**, v. 26, n. 12, p. 1466-1475, 2015.



XII Jornada Científica de  
Administração Pública



Nos dias 15, 16 e 17 de maio de 2018 ocorreu, nas dependências da Faculdade de Ciências e Letras da UNESP Araraquara, a XII Jornada Científica de Administração Pública - JORNAP. Ela foi preconcebida em 2006, em meio a debates entre docentes e estudantes sobre as ausências de espaços para discussões acadêmicas e técnicas no curso de Administração Pública. Estas necessidades são mantidas em pauta nas edições anuais da JORNAP, organizadas pelo Programa de Educação Tutorial (PET) de Administração Pública.

Nesta edição, o que se destacou foi a pluralidade da programação e a qualidade do corpo científico. A Revista Brasileira Multidisciplinar – ReBraM honrosamente, traz em seu segundo volume deste ano, os dois manuscritos que se destacaram, de acordo com os avaliadores dos trabalhos científicos apresentados no evento.