

Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos

Implantology considerations about osteonecrosis of the jaws powerful by bisphosphonate therapy

Luciano Bonatelli Bispo

Doutor em Dentística pela FO/USP

Especialista Implantodontia SENAC/Tiradentes

RESUMO

Lesões traumáticas ou intervenções cirúrgicas, tais como: exodontias ou a colocação de implantes, promovem infecção da região necrótica com micro-organismos presentes na cavidade bucal. Apesar de incidência estatisticamente baixa, a osteonecrose potencializada por bisfosfonatos constitui alteração de alta morbidade, ocasionando drástica diminuição do conforto e da qualidade de vida para os pacientes com imunidade comprometida. O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão sobre a ação farmacológica dos bisfosfonatos em pacientes reabilitados com implantes e a etiologia das falhas induzidas pela necrose avascular dos maxilares.

Palavras-chave: bisfosfonatos; implantes dentários; osteonecrose.

ABSTRACT

Traumatic lesions or surgical interventions, such as: exodontics or the implants placement, promote infection of the necrotic area with microorganisms present in the oral cavity. In spite of lower statistically incidence, the osteonecrosis potentiated by bisphosphonates constitutes alteration of high morbidity, causing drastic decrease of comfort and quality of life for the patients with committed immunity. The objective of this work is to do a review about the pharmacological bisphosphonates action in patients rehabilitated with implants and the aetiology of failures induced by avascular osteonecrosis of the jaws.

Keywords: bisphosphonates; dental implants; osteonecrosis.

Introdução

O fenômeno da osseointegração é definido como uma conexão direta, estrutural e funcional entre o osso vivo, maduro, organizado e a superfície de um implante endósseo submetido à carga funcional por um longo período de tempo (1, 7). Falhas nesse fenômeno têm sido associadas à terapia preventiva e de manutenção com bisfosfonatos em pacientes com patologias ósseas, doença de Paget, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas advindas de mieloma múltiplo, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, osteoporose induzida por esteroides ou pós-menopausa, bem como metástases ósseas de tumores com origem na mama, próstata ou pulmões (9).

Em 2003, os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bisfosfonatos foram descritos por cirurgiões maxilofaciais, com osso exposto, não cicatricial e necrótico em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com bisfosfonatos endovenosos. Embora a precedência de ensaios clínicos controlados, os fabricantes negligenciaram o exame meticuloso das estruturas ósseas cranianas. Em 2004, o laboratório responsável pela produção em larga escala do pamidronato e zoledronato alertou profissionais da saúde sobre os riscos de desenvolvimento da osteonecrose, fato também estendido em 2005 para os fármacos da mesma classe, porém nas formas orais (8).

Em recente estudo, 59% dos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares associadas com implantes osseointegrados tinham recebido terapia intravenosa com bisfosfonatos, enquanto 41% ingeriam bisfosfonatos por via oral. Devido ao alarme provocado na comunidade científica mundial pelo aparecimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes reabilitados com implantes e terapia com bisfosfonatos intravenosos, tal associação passou a ser definida e melhor controlada. No entanto, o aumento do número de indivíduos que fazem uso dos bisfosfonatos orais para tratamento da osteoporose pós-menopausa (Figura 1), doença de Paget e osteogênese imperfeita passou a ser objeto de controvérsias pela possibilidade, diminuída, porém incidente, de manifestações da osteonecrose maxilar após colocação de implantes (22, 28).

O objetivo desse trabalho é fazer uma revisão sobre os aspectos relacionados com a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia medicamentosa com bisfosfonatos, por via endovenosa e oral, e o insucesso no prognóstico de implantes osseointegrados nesses pacientes.

Revisão de Literatura

Bisfosfonatos são compostos análogos ao pirofosfato inorgânico. Anteriormente conhecidos como difosfonatos, descobertos no século XIX, foram sintetizados em larga escala na Alemanha, em 1865. Usados na indústria têxtil, tiveram aplicação no encanamento evitando a deposição de carbonato de cálcio em suas paredes internas.

A base para o desenvolvimento dos modernos bisfosfonatos foram os achados de que o pirofosfato inorgânico do soro e da urina eram capazes de inibir a precipitação do cálcio *in vitro* (16, 37). Aproximadamente, em 1968,

descobriu-se que tinha função em se unir com a hidroxipatita presente no corpo humano, sendo neutralizados na mucosa estomacal.

Em 1995, STARK & EPKER (35) relataram um caso de paciente com terapia com bisfosfonados que perderam 5 implantes mandibulares, sendo os pioneiros em descrever alterações correlatas com a Implantodontia. Posteriormente, os difosfonatos tiveram a formulação química alterada para resistirem à via parenteral sem sofrerem influência das pirofosfatases gástricas (15).

MARX (26), em 2003, e, posteriormente, RUGGIERO *et al.* (32), 2004, comprovaram a relação desses medicamentos com a necrose avascular dos maxilares, principalmente na mandíbula. Incorporam-se na estrutura óssea, degradando-se de forma lenta, com meia-vida de até 12 anos. Além do alto *turnover*, a mandíbula tem uma maior tendência em acumular o fósforo, devido a suas características anatômicas e fisiológicas, designadamente sua menor vascularização, bem como o caráter terminal da artéria mandibular, o que justifica a lesão preferencial nesse local (6, 8).

Em 2007, a Associação Americana de Cirurgias Maxilofaciais e Orais (AAOMS) (4) publicaram diretrizes para orientação dos profissionais da área de saúde, atentando para a persistência da lesão necrótica por mais de 8 semanas, não havendo história prévia de radioterapia da região dos maxilares e relato de tratamento do paciente, interrompido ou atual, com bisfosfonatos. Tais diretrizes se baseiam na adoção de medidas preventivas, dadas as complicações causadas no complexo maxilofacial pela terapêutica com bisfosfonatos.

Tal consenso afirma que pacientes que serão submetidos à reabilitação com implantes osseointegrados devem ser orientados para: execução de exames de rotina na cavidade bucal e execução de tratamentos de emergência não invasivos antecipadamente; estabilidade de quaisquer afecções bucais; evitar traumas ou procedimentos invasivos antes do início da terapêutica com bisfosfonatos; evitar procedimentos invasivos como a colocação de implantes, caso necessário, interromper 3 meses antes da intervenção e 3 meses depois com consentimento do médico que prescreve a terapia medicamentosa (4) e promover próteses sobre implantes adaptadas e reembasadas evitando traumatismos (8).

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgias Maxilofaciais e Orais (AAOMS) (5) publicou uma atualização modificando o estágio de classificação dos pacientes acometidos pela osteonecrose e propondo estratégias de tratamento. Cita que quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina têm sido medicações utilizadas em pacientes alérgicos à penicilina; propôs que, a infecção não é a etiologia primária da osteonecrose dos maxilares potencializada por bisfosfonatos.

Discussão

Os bisfosfonatos são incorporados aos osteoclastos durante sua função reabsortiva e interferem na via do meva-

lonato. Identificada por KATSUKI & BLOCH (21), 1967; também por LYNEN (25), em 1967, a via do mevalonato participa da síntese do colesterol (Figura 2), integrante da estrutura molecular do citoesqueleto (29). Três moléculas acetil succinil-coenzima A, transportadas da mitocôndria, condensam-se para formar 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A. A enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A reductase pode reduzi-la em mevalonato (38). O primeiro a participar da síntese do colesterol. Sem interferência ocorre a fosforilação e descarboxilação do mevalonato para tornar-se isopentenil pirofosfato, que se condensa com seu isômero, dimetilalil pirofosfato, para formar geranyl pirofosfato, que, rapidamente, se condensa com outro isopentenil pirofosfato pela enzima farnesil difosfato sintase para formar farnesil pirofosfato (18). A inibição dessa via pelos bisfosfonatos evita transições dentro da célula, principalmente o transporte de vesículas intracelulares (24). Assim, os osteoclastos são incapazes de formar o “bordo em escova ou bordo ondulado”, essencial para prender o osteoclasto à superfície que será reabsorvida, delimitando a área que será exposta à fosfatase ácida, separando as partículas de colágeno e mineral nas Lacunas de Howship (3). Assim, os bisfosfonatos nitrogenados, mais potentes – pamidronato, ibandronato, alendronato e zoledronato – induzem apoptose nos osteoclastos, inibindo enzimas da via do mevalonato e prevenindo a prenilação (principalmente a geranylgeranilação) de pequenas proteínas que se ligam à geranylgeranyl pirofosfato, que são essenciais para o tráfego de vesículas e manutenção da integridade do citoesqueleto. A geranylgeranilação é a ligação de um lipídeo de 20 carbonos (geranylgeranyl) a certas proteínas, incluindo proteínas-G regulatórias chaves, tais como Rac, Rho, Cdc-42, e vários membros da família Rab. A geranylgeranilação é necessária para ancorar essas proteínas na membrana plasmática ou em membranas intracelulares (Figura 3). A ausência desse processo resulta em um bloqueio ou mudança em eventos sinalizadores que em última instância levam à indução das caspases (nome derivado de sua função molecular característica: cysteine-aspartic-acid-proteases) e à apoptose (36). Os bisfosfonatos não nitrogenados, tais como etidronato, clodronato e tiludronato (Quadro I) também inibem a via do mevalonato até o nível da formação do farnesil pirofosfato, produzindo metabólitos apoptóticos. Tal inibição na formação do farnesil pirofosfato resulta no aumento da produção do isopentenil difosfato, que pode ser convertida num análogo da adenosina trifosfato (ATP) - fonte de energia intracelular. Incorporam-se na cadeia de fosfato de ATP tornando-a não hidrolisável, inibem a função das células e causam a apoptose (morte celular programada) osteoclástica (10).

Apesar dos bisfosfonatos nitrogenados inibirem a síntese de geranyl pirofosfato gerando a desregulação das proteínas necessárias para o transporte vesicular, a apoptose osteoclástica pode ser suprimida por citocinas osteoclastogênicas da própria lesão necrótica [fator α necrótico de tumores, fatores que estimulam a colonização por macrófagos e ativa-

dores de receptores do fator de transcrição nuclear (NF- κ B) e interleucinas 6 α]. Só a NF- κ B causa diminuição de Espécies Reativas de Oxigênio (ERO) oxidantes e das citocinas pró-inflamatórias (culminando com ação anti-inflamatória), até o aumento do *pool* de glutathione (importante antioxidante endógeno presente nas células) e a defesa contra a peroxidação lipídica da membrana celular. Apesar desses fatores serem sensíveis ao oxigênio e a fundamentação da terapia hiperbárica para controle da osteonecrose ser baseada no combate a esses osteoclastogênicos (17), essa modalidade terapêutica não provou ser bem sucedida (5, 27).

Embora existam estudos que demonstrem os efeitos antiangiogênicos dos bisfosfonatos como o pamidronato e o zoledronato, esse não parece ser o maior responsável pela produção da osteonecrose dos maxilares, conforme RINCÓN *et al.* (31), em 2007. Contrário a esse autor, os bisfosfonatos podem diminuir drasticamente a perfusão óssea conforme a literatura consultada. Reduzindo os níveis dos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) após 21 dias de administração (20). Em adição, zoledronato, bisfosfonado de terceira geração, pode induzir uma redução nos níveis dos fatores de crescimento derivados das plaquetas no soro (PDGF). O potencial antiangiogênico dos bisfosfonatos foi confirmado (33), pela significativa diminuição dos fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) quando comparados aos fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF). Os fatores de crescimento derivados das plaquetas no soro (PDGF) são encontrados em diversos tipos de tumores sólidos e têm menor potencial de induzir mitoses, mas também estimulam a quimiotaxia das células endoteliais. Já os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) são fatores angiogênicos mais potentes, sendo acelerados pelos tumores capazes de produzir aumentada angiogênese, servindo como prognóstico para avaliar a progressão de um tumor e sua malignidade (34). Há uma relação entre os fatores de crescimento derivados das plaquetas (PDGF) por ser um potente fator mitótico, contribuindo para a proliferação de osteoblastos, que estão envolvidos também, na regulação dos osteoclastos, que por sua vez, participam diretamente na reabsorção óssea e indiretamente induzem a proliferação endotelial vascular e a angiogênese. Entretanto, os bisfosfonatos acabam interagindo com o *turnover* ósseo e vascular afetando a qualidade e a quantidade do tecido ósseo, tão importante para a Implantodontia, causando o acúmulo de microdanos e alterando as propriedades do tecido, afetando a homeostasia do tecido neoformado ao redor das fixações, tornando-o propenso a infecções (20). Tais achados estão em conformidade com FILLEUL *et al.* (14), em 2010, que não encontraram resultados animadores com o uso do plasma rico em plaquetas (PRP) para tratamento das osteonecroses dos maxilares em detrimento das propostas de ADORNATO *et al.* (2), em 2007.

O sucesso da osseointegração dos implantes envolvem três fases: a primeira fase implica no recrutamento e migração de células osteogênicas na superfície do implante. A se-

gunda fase constitui a neoformação óssea na junção do osso pré-existente e o implante. Essas duas fases, com osteocondução e neoformação, resultam no contato osteogênico com a superfície do implante. A terceira fase é a de remodelação óssea, que envolve o *turnover* propriamente dito. Há problemas na integração ocorrendo na primeira fase, quando do uso de bisfosfonatos, ou ainda, quando já houve a osseointegração, na terceira fase, em que há um *turnover* acentuado, aumentando-se o potencial de perda da osseointegração (19). Soma-se, uma combinação da inibição dos queratinócitos endoteliais também produzindo uma redução na capacidade de cicatrização dos tecidos peri-implantares (23).

A falha em implantes é um processo multifatorial e repetitivos insucessos têm sido associados à susceptibilidade individual, sugerindo fatores de risco genético. O polimorfismo funcional nas falhas de implantes são variações nas partículas genéticas da interleucina-1 (IL-1), que exhibe propriedades inflamatórias e reabsortivas no osso. Existem correlações entre a perda de implantes e o polimorfismo genético da matriz de metaloproteinase 1 (MMP-1), com a proteína morfogenética do osso 4 (BMP-4) e com o gene receptor da calcitonina, com consequente perda óssea marginal antes da carga mastigatória (23).

A osteonecrose tem como fatores desencadeantes mais comuns a exodontia e o trauma iatrogênico, embora 25% dos casos ocorram espontaneamente, sem fatores desencadeantes aparentes ou relatos precisos dos pacientes. A incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de remodelação e reparação óssea decorrentes de estresse fisiológico (mastigação), trauma iatrogênico (prótese mal adaptada), procedimentos cirúrgicos (colocação de implantes) ou infecções de origem dentária têm contribuído para o seu aparecimento como fatores locais. Também, a existência de fatores predisponentes, como a utilização de fármacos com propriedades antiangiogênicas (glicocorticoides, talidomida) ou de *diabetes mellitus* e doença vascular periférica, fazem destas situações fatores de risco sistêmico (8).

Apesar da falta de limitações radiográficas da extensão da lesão necrótica (11), da dificuldade de obtenção das margens seguras de tecido ósseo sadio quando da ressecção para tratamento (19, 27), bem como da pobre resposta aos antibióticos convencionais (12). A alta estabilidade no soro humano normal e elevado grau de lipossolubilidade do cloridrato de doxiciclina 200 mg por dia, antibiótico de amplo espectro derivado sintético da oxitetraciclina (Figura 4), demonstra resultados otimizados, porém ainda desafiante com meses de tratamento (30).

Em detrimento aos efeitos antitumorais dos bisfosfonatos (20, 36), relatos de LIDDELOW & KLINEBERG (23), em 2011, afirmam que o risco de osteonecrose dos maxilares, tomando bisfosfonatos orais, após cirurgia de implante dentário, foi estimado em 1 em 2.000 para 8.000 pacientes, dependente do tempo e da dosagem, com 3 anos um tempo



considerável e de alerta para o profissional. Devido à baixa incidência, porém alta morbidade dos pacientes acometidos com a osteonecrose dos maxilares induzida ou potencializada pelos bisfosfonatos de uso oral ou endovenoso, cuidados são necessários. A inexistência de tratamentos consensuais e com evidência científica, a falta de ênfase no entendimento dos mecanismos fisiopatológicos e a negligência na adoção de cuidados clínicos antecipados (8) quando do planejamento e controle na Implantodontia, tornam a osteonecrose dos maxilares um sério problema de saúde pública a ser confrontado nos próximos anos. Ainda mais, tendo em vista o aumento das prescrições médicas dos bisfosfonatos nos casos de osteoporose e para pacientes oncológicos, concomitante ao aumento das reabilitações implantossuportadas.



Figura 1. Alendronato de sódio 70 mg, regularmente prescrito para osteoporose e de fácil aquisição nas farmácias nacionais

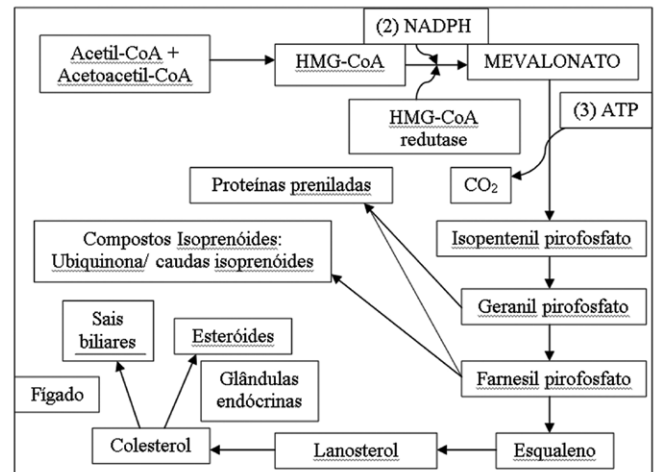


Figura 2. Esquema simplificado da síntese do colesterol

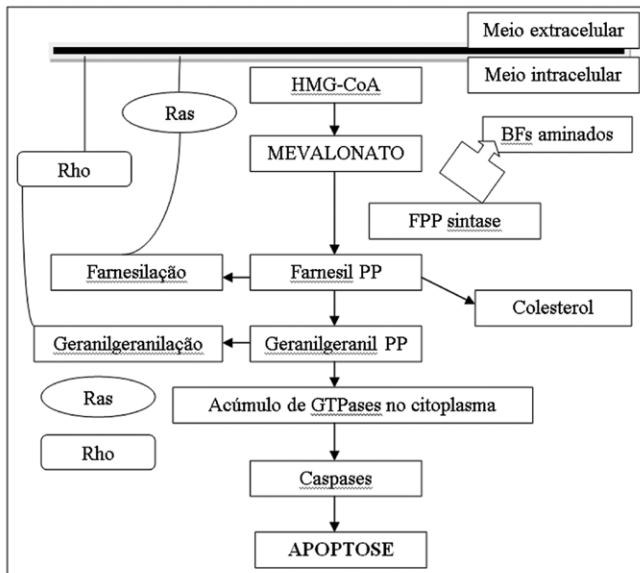


Figura 3. Os bisfosfonatos aminados induzem apoptose inibindo a farnesil pirofosfato sintase (FPP sintase), prevenindo a prenilação de pequenas GTPases, essenciais para o tráfego de vesículas e manutenção da integridade do citoesqueleto (Adaptado de VASCONCELLOS *et al.* (36))




Figura 4. Cloridrato de doxiciclina 100 mg

Quadro I. Características dos bisfosfonatos disponíveis no mercado brasileiro (Adaptado de FERREIRA JÚNIOR *et al.* (13))

Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Dose	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	não	Paget	5mg/kg/dia 400mg/dia	1x	IV
Tiludronato	Skelid	não	Paget	400mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	não	Neoplasias	300mg/dia	10x	IV
Pamidronato	Aredia	sim	Paget/Neoplasias	60mg	100x	IV
Alendronato	Fosamax	sim	Osteoporose Paget	Osteoporose	500x	Oral
	Alendil			70mg/sem		
	Recalfe			10mg/dia		
	Endrox					
	Cleveron			Paget		
	Osteoral			40mg/dia por 6 meses		
	Osteoform					
	Osteonan					
	Osteotrat					
	Osteofar					
	Bonalen					
	Endronax					
Minusorb						
Ibandronato	Bondronat Boniva	sim	Osteoporose	150mg/mês	1.000x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	sim	Osteoporose	35mg/sem. 5mg/dia	2.000x	Oral
Zoledronato	ZometaAclasta	sim	Paget/Neoplasias	5mg dose única	10.000x	IV

Nit= bifosfonato nitrogenado
IV= Intravenosa
*Potência relativa ao etidronato

promovem a maior ou menor susceptibilidade à osteonecrose, também carecem de melhor investigação.

O cloridrato de doxiciclina 200 mg por dia, dentro da literatura consultada, demonstrou ser a intervenção prioritária no controle da infecção secundária, apesar do longo período de tratamento. 

tos nos osteoclastos e no acometimento antiangiogênico promovido são peças-chaves na compreensão de tal afecção.

A elucidação dos mecanismos genéticos envolvidos, que

Conclusão

Devido à frustração das terapias propostas para tratamento da osteonecrose dos maxilares, acredita-se à prevenção o ponto crucial quando da prescrição dos bisfosfonatos. O minucioso acompanhamento desses pacientes junto ao médico que milita a terapêutica medicamentosa faz do cirurgião-dentista, particularmente do implantodontista, sério formador de opinião quanto aos riscos, diminutos, porém realistas, da osteonecrose potencializada por tais drogas. Situa-se tal acompanhamento, como um dos requisitos para a longevidade das reabilitações implantossuportadas.

O entendimento da farmacodinâmica e da atuação dessa classe de medicamen-

Referências Bibliográficas

1. ADELL, R., ERIKSSON, B., LEKHOLM, U. *et al.* Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1990; 5 (4): 347-59.
2. ADORNATO, M. C., MORCOS, I., ROZANSKI, J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J. Am. Dent. Assoc.* 2007; 138 (7): 971-77.
3. ALAKANGAS, A., SELANDER, K., MULARI, M. *et al.* Alendronate disturbs vesicular trafficking in osteoclasts. *Calcif Tissue Int.* 2002; 70 (1): 40-7.
4. AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65 (3): 369-76.
5. AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67 (1): 2-12.
6. BOYDE, A. Jaw bone necrosis and bisphosphonates: microanatomical questions. *BoneKEY-Osteovision.* 2006; 3 (9): 19-23.
7. BRÅNEMARK, P-I., ZARB, G. A., ALBREKTSSON, T. *Tissue-integrated prostheses. Osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence Publishing Co. Inc. 1985. p. 350.
8. CARVALHO, A., MENDES, R. A., CARVALHO, D. *et al.* Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med. Port.* 2008; 21 (5): 505-10.
9. CARVALHO, P. S. P., SANTOS, H. F., DUARTE, B. G. *et al.* Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos. *RFO.* 2010; 15 (2): 183-9.



10. DUNFORD, J. E., THOMPSON, K., COXON, F. P. *et al.* Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001; 296 (2): 235-42.
11. FAVIA, G., PIATTELLI, A., SPORTELLI, P. *et al.* Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin. Impl. Dent. Relat. Res.* 2011; 13 (1): 58-63.
12. FERLITO, S., LIARDO, C., PUZZO, S. Bisphosphonates and dental implants: a case report and a brief review of literature. *Minerva Stomatol.* 2011; 60 (1-2): 75-81.
13. FERREIRA JÚNIOR, C. D., CASADO, P. L., BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na Odontologia. *Rev. Periodontia.* 2007; 17 (4): 24-30.
14. FILEUL, O., CROMPOT, E., SASSEZ, S. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw a review of 2400 patient cases. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010; 136 (8): 1117-24.
15. FLEISCH, H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res.* 2002; 4 (1): 30-4.
16. FLEISCH, H., RUSSELL, R. G., STRAUMANN, F. Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Exp. Biol. Med.* 1966; 122 (2): 317-20.
17. FREIBERGER, J. J., PADILLA-BURGOS, R., CHHOEU, A. H. *et al.* *Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65 (7): 1321-7.
18. GOBER, H. J., KISTOWSKA, M., ANGMAN, L. *et al.* Human T cell receptor gamma delta cells recognize endogenous mevalonate metabolites in tumor cells. *J. Exp. Med.* 2003; 197 (2): 163-8.
19. GOSS, A., BARTOLD, M., SAMBROOK, P. *et al.* The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a south australian case series. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68 (2): 337-43.
20. HERBOZO, P. J., BRIONES, D. L., FERRES, A. J. *et al.* Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65 (8): 1650-4.
21. KATSUKI, H., BLOCH, K. Studies on the biosynthesis of ergosterols in yeast: Formation on methylated intermediates. *J. Biol. Chem.* 1967; 242 (2): 222-7.
22. LAZAROVICI, T. S., YAHALOM, R., TAICHER, S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68 (4): 790-6.
23. LIDDELOW, G., KLINEBERG, I. Patient-related risk factors for implant therapy. A critique of pertinent literature. *Australian Dent. J.* 2011; 56 (4): 417-26.
24. LUCKMAN, S. P., COXON, F. P., EBETINO, F. H. *et al.* Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing prenylation: Evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J. Bone Miner Res.* 1998; 13 (11): 1668-78.
25. LYNEN, F. Biosynthetic pathways from acetate to natural products. *Pure Appl. Chem.* 1967; 14 (1): 137-68.
26. MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2003; 61 (9): 1115-7.
27. MIGLIORATI, C. A., CASIGLIA, J., EPSTEIN, J. *et al.* O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *JADA.* 2006; 6 (3): 5-16.
28. MONTOYA-CARRALERO, J., PARRA-MINO, P., RAMÍREZ-FERNÁNDEZ, P. *et al.* Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates. A bibliographic review. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2010; 15 (1): e65-e69.
29. MORAN, L. A., SCRIMGEOUR, K. G., HORTON, H. R. *et al.* *Biochemistry.* New Jersey: Prentice Hall, 1994. p. 852.
30. PAUTKE, C., BAUER, F., TISCHER, T. *et al.* Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67 (3): 471-6.
31. RINCÓN, I. H., RODRÍGUEZ, I. Z., TAMBAY, M. C. *et al.* Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 2007; 12 (4): E267-71.
32. RUGGIERO, S. L., MEHROTRA, B., ROSENBERG, T. J. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2004; 62 (5): 527-34.
33. SANTINI, D., VICENZI, B., AWISATI, G. *et al.* Pamidronate induces modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2002; 8 (5): 1080-4.
34. SANTINI, D., VINCENZI, B., DICUONZO, G. *et al.* Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9 (8): 2893-7.
35. STARCK, W. J., EPKER, B. N. Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 1995; 10 (1): 74-8.
36. VASCONCELLOS, D. V., DUARTE, M. E., MAIA, R. C. Efeito antitumoral dos bisfosfonatos: uma nova perspectiva terapêutica. *Rev. Bras. Cancerol.* 2004; 50 (1): 45-54.
37. WANG, H., WEBER, D., MCCAULEY, L. K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J. Periodontol.* 2007; 78 (3): 584-94.
38. WATANABE, Y., SHIOMI, M., TSUJITA, Y. *et al.* Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits. *Biochim Biophys Acta.* 1988; 960 (3): 294-302.

Recebido em: 03/05/2013 / Aprovado em: 31/05/2013

Luciano Bonatelli Bispo

Av. Doutor Bernardino Brito Fonseca de Carvalho, 70/126 - Torre 2 - Vila Matilde

São Paulo/SP, Brasil - CEP: 03535-000

E-mail: lbbispo@ig.com.br