CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ
CURSO DE ODONTOLOGIA

KARINE NASCIMENTO DE SOUZA BARBUTO

TAYANE DO NASCIMENTO OLIVEIRA

PROFESSOR-ORIENTADOR

SYLVIO LUIZ COSTA DE MORES

BIOMARCADORES DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

Rio de Janeiro

2020

BIOMARCADORES DE REMODELAÇÃO ÓSSEA

BONE REMODELING BIOMARKERS

Karine Nascimento de Souza Barbuto e Tayane do Nascimento Oliveira
Acadêmicas do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José
Sylvio Luiz Costa de Moraes
Professor da Disciplina de Cirurgia Bucal I e Anestesiologia do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José

RESUMO

Há uma excelente discussão sobre a aplicabilidade e eficácia dos biomarcadores de remodelação óssea nas áreas de Medicina e Odontologia. O objetivo deste trabalho é apresentar dois tipos diferentes de biomarcadores de remodelação óssea, o pró-peptídeo N pró-colágeno tipo 1 (P1NP) e o telopeptídeo C-Terminal Serum colágeno tipo 1 (CTX). O CTX terá destaque no controle de pacientes em uso de bisfosfonatos e outros antirreabsortivos. No entanto, estudos demonstram que o uso desses biomarcadores ósseos, apesar de promissor, apresenta alta sensibilidade e baixa especificidade.

Palavras-chave: Biomarcadores ósseos, Remodelação óssea e Bisfosfonatos.

ABSTRACT

There is an excellent discussion about the applicability and effectiveness of bone remodeling biomarkers in the areas of Medicine and Dentistry. The purpose of this work is to present two different types of bone remodeling biomarkers, the pro-peptide N pro-collagen type 1 (P1NP) and the telopeptide C-Terminal Serum collagen type 1 (CTX). O CTX will be highlighted in the control of patients using bisphosphonates and other anti-resorptive. However, studies demonstrate these bone biomarkers' use, despite being promising, has high sensitivity, and low specificity.

Keywords: bone biomarkers, bone remodeling and bisphosphonates.

INTRODUÇÃO:

A redução da concentração do cálcio pode acarretar vários agravantes, como afetar a transmissão de impulsos nervosos. Para impedir tais efeitos, o organismo possui mecanismos de alta sensibilidade que regulam a concentração de cálcio. O principal deste é a reabsorção óssea, que aumentará a quantidade de íons cálcio no líquido extracelular e mantendo assim as funções normais do organismo. Entretanto, com a manutenção da condição patológica crônica, o osso perderá densidade mineral e, portanto, tornar-se-á poroso e susceptível a fraturas, denominado osteoporose (GUYTON, John; HALL, Arthur. 2006).

A osteoporose é atualmente um problema de saúde pública mundial. No Brasil, o Sistema Único de Saúde reportou de janeiro a outubro de 2009, 20.778 internações em decorrência de fraturas em pacientes com osteoporose, que representou um ônus de R$ 57,61 milhões de reais (BRASIL, 2010). Além da osteoporose, outras condições estão associadas à elevada reabsorção óssea, como: a terapia com glicocorticoides pode causar uma osteoporose secundária (ANGELI *et al*., 2006; CANALIS *et al.,* 2007; WEINSTEIN 2008; WEINSTEIN, 2011); a doença de Paget do osso, uma desordem de etiologia desconhecida que envolve alterações na remodelação óssea, levando a complicações como dor óssea, deformidades esqueléticas e fraturas (CUNDY,Tim; BOLLADN, Mark..2008; SILVERMAN. 2008); metástases osteolíticas, comuns em neoplasias de mama, próstata ou pulmão (CHEN et al.2006; RENTSCH *et al*. 2009; GUISE *et al.* 2010; LIPTON, 2010; GROSSMAN *et al*., 2011); a hipercalcemia, uma complicação metabólica comum de doenças malignas (BRENNAN, Burt. 1980; VASSILOPOULOU-SELLIN, Rena *et al*., 1993; MAKRAS; PAPAPOULOS, 2009 SARGENT; SMITH, 2010).

Os bisfosfonatos (BFs), análogos do pirofosfato quimicamente e em sua afinidade com a hidroxiapatita do osso, são drogas utilizadas amplamente no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, associadas à excessiva reabsorção (MORAES, Sylvio *et al.* 2014; RODAN, G. A.; FLEISCH, H. A.1996; RODAN, 1998; KATZ, 2005; FERREIRA JÚNIOR *et al*., 2007; BRANDÃO *et al*., 2008; CARTSOS *et al.*, 2008; CARVALHO *et al.* 2008; SHINODA *et al.*, 2008; DORE *et al*., 2009; TOUSSAINT *et al*., 2009). Foram primeiramente sintetizados em 1865. Inicialmente, foram utilizados em procedimentos industriais, como

agentes anticorrosivos e anti-incrustantes. Após a descoberta de que tinham influência no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio in vitro, bem como na mineralização e reabsorção óssea in vivo, foram desenvolvidos e utilizados no tratamento de doenças ósseas (RODAN; FLEISCH, 1996).

Após estudos, observou-se que os especialistas chegaram a um consenso sobre o uso dos marcadores de remodelação óssea (BTMs), tanto para aumentar a conscientização quanto para o monitoramento de curto prazo do tratamento de osteoporose. Os especialistas endossam o uso de BTMs, especialmente telopepitídeo C-terminal sérico de colágeno tipo 1 (CTX) e pró-peptídeo N pró-colágenos tipo 1 (P1NP) como ferramentas de monitoramento de curto prazo.(CHIH-HSING WU *et al,*2019).

O presente estudo tem por objetivo, buscar entender como atuam os BFs e suas consequências para um tratamento com excelência em procedimentos cruentos, que requer cicatrização e remodelação óssea.

Estudos que exploram o desempenho de biomarcadores ósseos estabelecidos e emergentes contra a avaliação histomorfométrica da renovação óssea são limitados, em geral apresentam resultados inconclusivos quanto a sua utilidade diagnóstica. O papel exato dos biomarcadores ósseos bioquímicos no manejo de doenças ósseas metabólicas, permanece um tópico de controvérsia (EVENEPOEL, Pieter; CAVALIER, Etienne; D'HAESE, Patrick. 2017).

O trabalho aborda qual a resposta biológica no uso prolongado de BFs visando entender melhor sobre o assunto, analisar as características clínicas resultantes do uso do mesmo ao paciente, e entender soluções que possibilitem a intervenção da odontologia nesses pacientes.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Foi realizado um levantamento bibliográfico sobre os mecanismos de ação dos bisfosfonatos e o uso de biomarcadores de remodelação óssea e sua eficácia. Esta pesquisa contemplou diversas publicações científicas, publicados em âmbito nacional e internacional. A seleção do conteúdo foi baseada em conformidade com a limitação dos assuntos aos objetivos do trabalho. Os meios utilizados para o levantamento da literatura foram os canais de busca: PUBMED, BBO, SciELO, LILACS, Revista Brasileira de Odontologia, Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre, Apontamentos de aulas de congressos; que possibilitam acesso tanto aos artigos mais recentes como também aos trabalhos clássicos referentes aos temas de interesse.

Em odontologia, alguns investigadores defendem o uso do CTX para prever o risco de desenvolver osteonecrose induzida por medicamentos (OMIM), enquanto outros questionam sua utilidade. No entanto, biomarcadores de remodelação óssea estão sendo usados com eficácia em outros campos, especificamente em doenças ósseas metabólicas e neoplásicas, como osteoporose, metástases ósseas de câncer, doença de Paget e mieloma múltiplo.

Embora esses marcadores quantifiquem a quantidade de moléculas de degradação que são produzidas pela atividade osteoclástica no momento da amostragem, eles não refletem necessariamente a diminuição geral da atividade de remodelação ósseas causada por bisfosfonatos e outros antirreabsortivos. (BUGUENO. Juan; MIGLIORATI, Cesar. 2017).

O uso deliberado de biomarcadores ósseos requer conhecimento sobre seus pontos fortes e limitações. Sem dúvida, a facilidade de coleta de amostra é um ativo importante do biomarcador ósseo químico. Os biomarcadores ósseos químicos refletem as mudanças na renovação óssea mais rapidamente do que as mudanças em outros testes clínicos. Embora repleto de desafios (SEEMEN; *et al*. 2016) o monitoramento dos biomarcadores ósseos pode ser defendido para capturar os efeitos “agudos” da doença e da terapia. A concentração de biomarcadores ósseos reflete a taxa de renovação do esqueleto como um todo, enquanto os índices histomorfométricos refletem sua ativação em um local definido. Isso pode ser relevante, pois existe heterogeneidade do esqueleto(local, envelope endosteal vs. periosteal) ,

tanto no que diz respeito à resposta ao envelhecimento, doença e terapia. (AMLING, M *et al.* 2017).

O estudo sobre o uso dos BFs, sinaliza claramente que é comum a utilização dos mesmos. Por esse motivo, faz-se necessária a ampliação do conhecimento dos profissionais que atuam na saúde, para conscientizá-los sobre seu uso, consequências e restrições. Na verdade os pacientes não tem consciência dos riscos existentes quanto ao uso prolongado via oral (VO) ou o uso não prolongado por via endovenosa (EV).

O tempo transcorrido entre o término do tratamento com antirreabsortivos e a possiblidade de procedimentos cirúrgicos representa um ponto de debate na literatura. O tipo de uso (VO ou EV) e o tempo de tratamento representam as variáveis mais importantes. O uso VO representa “menores riscos”, sendo que o tempo médio de uso necessário para termos o risco de osteonecrose induzida por medicamentos (OMIM) varia entre 12 (doze) meses a 3 (três) anos. A utilização EV dos bisfosfonatos relaciona-se com um risco maior, em que um número menor de utilizações se faz necessário e o tempo, após o término, é indeterminado, nos quais alguns trabalhos apontam uma média de 10 (dez) anos, tendo os autores a experiência de ter tratado um caso de OMIM, 12 (doze) nos após o término do tratamento com Ácido Zoledrônico.(MORAES, Sylvio *et al.* 2015). Motivado pela falta de conhecimento técnico, muitos profissionais colocam em risco o sucesso do procedimento e a saúde de seus pacientes, usuários desses tipos de medicamentos.

A recomendação de uma interrupção do uso do medicamento, conhecido como *Drug Holiday* antes de procedimentos cirúrgico dento alveolar em pacientes de “risco”, não é recomendável, não é considerado como uma boa prática; pois é baseado na suposição e não baseado em evidências de que biomarcadores, como CTX, são preditores de risco de OMIM adequados.

A exceção são os inibidores RANK-L, (Denosumab), que seis meses após interrupção do uso, o processo de *turnover* ósseo volta a sua normalidade, estando o paciente apto a ser submetido a procedimentos cruentos. Entretanto, cumpre ressaltar que caso o paciente re-

torne a fazer uso do inibidor de RANK-L, retornará ao grupo de risco para OMIM pelas mesmas razões anteriores**.** (Informação Verbal)[1].

A sugestão atual de um nível de CTX “mais seguro” antes de procedimentos odontológicos cruentos foi baseada em pequenos estudos que não foram adequadamente controlados e nos quais o nível basal de CTX nos participantes do estudo, não era conhecido (BUGUENO, Juan; MIGLIORATI, Cesar. 2017).

Pensando nisso, o trabalho está direcionado a busca de informações, de forma a compreender cada vez melhor sobre o assunto para ajudar pacientes e profissionais.

RELAÇÃO DOS BIOMARCADORES EM TERAPIA ANTIRREABSORTIVA

Os pacientes em tratamento com antirreabsortivos devem ser avaliados através da dosagem de Telopeptídeo C-Terminal (CTX) ou colágeno tipo I, que representa um método diagnóstico de alta sensibilidade, porém de baixa especificidade, pois são marcadores ósseos para todo o esqueleto. (MORAES, Sylvio; *et al.*2015).

Na terapia antirreabsortiva em pacientes tratados para osteoporose o CTX também é um dos marcadores de remodelação óssea utilizado para este monitoramento. Sobre os marcadores, no momento da amostragem são produzidas atividades osteoclásticas, porém não refletem necessariamente a diminuição geral da atividade de remodelação óssea causada pelos BFs e outros antirreabsortivos. O trabalho pretende mostrar a relação do uso de BFs com a inibição da remodelação óssea.

Os biomarcadores ósseos podem ser classificados grosseiramente como fatores circulantes que afetam a renovação óssea (por exemplo, PTH, esclerostina) e fatores que refletem o número de células ósseas e / ou atividade. Estes últimos são geralmente subdivididos em duas categorias: marcadores de formação óssea e marcadores de reabsorção óssea. Os

---

1 Pronunciamento do Professor Sylvio de Moraes no CONGRESSO INTERNACIONAL DE ODONTOLOGIA DO RIO DE JANEIRO (CIORJ), 23, 2017, Rio de Janeiro. **MEDICAMENTOS ANTI-REABSORTIVOS E OS RISCOS DE COMPLICAÇÕES PARA OS OSSOS DA FACE: O QUE O DENTISTA DEVE SABER?.**

marcadores de formação óssea derivam da atividade osteoblástica e incluem fosfatase alcalina específica do osso (BsAP), osteocalcina, pró-peptídeo N-terminal (PINP) e pró-peptídeo C-terminal de pro-colágeno tipo I (PICP). Os marcadores de reabsorção óssea incluem produtos de degradação do tipo I colágeno. (EVENEPOEL, Pieter; CAVALIER, Etienne; D"HAESE, Patrick. 2017).

Do ponto de vista farmacológico, os BFs podem ser subdivididos em : 1) BFs nitrogenados (BFsN) e BF'S não-nitrogenados (BFsnN); 2) e em três gerações- estas relacionadas com a potência dos mesmos, cabendo lembrar que os de terceira geração são mais potentes do que os de segunda e estes, mais potentes que os de primeira. (MORAES, Sylvio *et al*. 2013).

Bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1 e R2). A cadeia longa R2 determina a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Assemelham-se ao pirofosfato ainda em sua ligação com a hidroxiapatita do osso. (RODAN. 1996; RODAN. 1998; FERREIRA, Júnior. *et al*. 2007; BRANDÃO *et al.* 2008; CARTSOS *et al*. 2008; CARVALHO *et al*. 2008; SHINODA *et al.* 2008; DORE *et al.* 2009; TOUSSAINT *et al*. 2009).

A presença de nitrogênio na cadeia R2 faz com que estas drogas sejam classificadas em bisfosfonatos nitrogenados ou aminobisfosfonatos, representados por pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato, e bifosfonatos não nitrogenados, que são etidronato, tiludronato e clodronato. São conhecidos por terem meia vida longa, podendo durar meses a anos, por se aderirem ao mineral ósseo e lá permanecerem até que o sítio ósseo em que se encontra seja reabsorvido (FERREIRA, Junior *et al.* 2007; RODAN, 1998).

Os BFs ligam-se irreversivelmente à hidroxiapatita permanecendo no osso por até 12 anos.(MORAES, Sylvio *et al.* 2015*;* SABINO, Jullia *et al.*2019).

Estes compostos são utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo associadas à excessiva reabsorção, como osteoporose pós-menopausa ou causada pelo tratamento com glicocorticoides, doença de Paget, e na oncologia, como nos casos de hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas, estas últimas comuns em câncer de mama, pulmão ou próstata (RODAN; FLEISCH, 1996; MELO; OBEID, 2005; FERREIRA,

Júnior. *et al.*, 2007; BRANDÃO *et al.*, 2008; CARTSOS *et al.*, 2008; SHINODA *et al.*, 2008; SILVERMAN, 2008; DORE *et al.,* 2009; TOUSSAINT *et al*., 2009; NEVILLE-WEBBE; COLEMAN, 2010; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011; TERPOS *et al*., 2011).

Desde 1995 os BFs têm assumido um papel predominante no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo associadas a neoplasias. Com efeito, desde a sua introdução no mercado, têm sido fármacos de eleição na terapêutica de doenças como o mieloma múltiplo e prevenção e terapêutica de metástases ósseas (CARVALHO et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011). Apenas em 2004 o laboratório responsável pela introdução no mercado dos bisfosfonatos pamidronato e zoledronato alertou os profissionais de saúde para os riscos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, fato que em 2005 incluiu a todos os BFs, inclusive os VO, como potenciais desencadeadores dos processos de osteonecrose dos maxilares (CARVALHO *et al*., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

Por esses motivos o atendimento odontológico requer o emprego rotineiro de anamnese (história clínica e exame físico) para gerar um ambiente seguro para o paciente e para o cirurgião-dentista já que minimiza a possibilidade de consequências nefastas para o paciente, principalmente no que tange, a procedimentos cruentos. Isto porque estes procedimentos geram uma demanda metabólica no osso e esse osso com essa mudança de arquitetura perde sua porosidade natural e acaba se tornando cheio de osteoblastos e de cálcio, comprometendo a sua vascularização e capacidade de reagir a qualquer tipo de demanda metabólica sobre ele. O osso torna-se marfinizado, eburnificado. (Informação Verbal)[2].

Cumpre-se ressaltar que não existe um protocolo exato de acompanhamento destes pacientes; a utilização dos biomarcadores, em especial o CTX, não é suficiente, cada caso necessita de uma avaliação prévia fazendo-se necessária a identificação da doença de base do paciente; qual antirreabsortivo utilizado; e por qual via este medicamento é empregado. Visto que a meia-vida plasmática dos bisfosfonatos é curta, porém a deposição no osso é

---

2 Pronunciamento do Professor Sylvio de Moraes no CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA, 2019, Rio de Janeiro. **SIMPÓSIO SOBRE OSTEONECROSE INDUZIDA POR MEDICAMENTOS.**

longa, superior a 10 anos. O que torna reservado o prognóstico de procedimentos que dependam do processo de neoformação e reparação óssea. (Informação Verbal)[3].

Os biomarcadores ósseos embora promissores, também têm limitações. Os biomarcadores ósseos originados da degradação do colágeno tipo I carecem de especificidade para o tecido. Na verdade, o colágeno tipo I está presente não apenas no osso, mas também em outros tecidos conjuntivos, como pele e tendões. A maioria dos biomarcadores ósseos são caracterizados por uma alta variabilidade. As fontes de variabilidade podem ser pré-analíticas (relacionadas às características do paciente e condições de amostragem), analíticas (relacionadas ao ensaio) e pós-analíticas (incluindo variabilidade biológica). Muitos dos biomarcadores ósseos circulantes exibem um ritmo circadiano. O ritmo circadiano é mais pronunciado para marcadores de reabsorção óssea do que para os de formação óssea. Outros fatores de confusão pré-analíticos incluem idade, sexo, estado da menopausa, etnia, localização geográfica e terapia. Os glicocorticoides, por exemplo, diminuem os níveis dos marcadores de formação óssea de forma dependente da dose, em 2 dias do início da terapia. O tipo de amostra (soro ou plasma EDTA), o local da amostra (fístula ou cateter de diálise) e a estabilidade do analito, componente químico, também devem ser considerados. Os biomarcadores ósseos são mais comumente determinados por imunoensaios. Métodos automatizados não estão uniformemente disponíveis, e a variabilidade entre métodos ou entre fabricantes é alta. O último é exultante com problemas de especificidade de anticorpos e falta de padronização. O estabelecimento de intervalos de referência confiáveis para biomarcadores ósseos também é um desafio.(NAYLOR K*, et al.* 2012;8:379–89).

A importância de se conhecer este tema é que a OMIM pode resultar em danos irreversíveis para os pacientes. A OMIM é a maior causa de insucesso em intervenções cruentas no complexo craniomaxilofacial, pois resulta em baixíssima vascularização e capacidade de remodelação óssea. O que reduz significativamente a capacidade orgânica em resolver o processo inflamatório-infeccioso, a despeito da utilização de antimicrobianos comumente utilizados na prática clínico-cirúrgica.

---

3 Pronunciamento do Professor Sylvio de Moraes no COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL, Curso anual de atualização em cirurgia e traumatologia Buco-Maxilo-Facial, 2017,Uberlândia-MG. **BISFOSFONATOS X ODONTOLOGIA: O QUE DEVE MUDAR NA PRÁTICA? .**

A recomendação, para os profissionais da área odontológica, que por ocasião da primeira consulta, durante a anamnese, seja instituído em formulário com a lista dos medicamentos à base de BFs, disponíveis no país, para todos os pacientes, independente de faixa etária. Caso o paciente faça ou tenha feito uso de BFs nos últimos 10(dez) anos, ele será considerado um paciente de risco e, todo e qualquer procedimento cruento sobre maxilares deve ser, em princípio, contraindicado, restando apenas os casos de manejo de urgência ou emergência. (MORAES, Sylvio. *et al* 2013)

É necessário estabelecer biomarcadores que possam prever se os indivíduos que tomam medicamentos antirreabsortivos estão no grupo de “alto risco’ para o desenvolvimento de OMIM se estiverem submetidos a procedimento odontológicos que envolvam manipulação cirúrgica do osso.(BUGUENO, Juan; MIGLIORAT,Cesar. 2017).

Pouco se sabe sobre como proceder nesses casos, para minimizar os riscos que estes pacientes possuem ao serem submetidos a procedimentos cirúrgicos. Porém com o avanço dos estudos, profissionais tem buscado melhores opções de tratamento para reduzir os riscos, e assim otimizar a atuação da odontologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, nenhum dos biomarcadores ósseos preenche todos os critérios de um biomarcador “ideal”; um biomarcador ideal sofre pouca degradação, mostra variabilidade mínima diurna e longitudinalmente pode ser analisado por uma metodologia de alto rendimento que ao mesmo tempo é precisa, reproduzível e acessível; e fornece informações que adicionam ou melhoram os testes existentes, auxiliam na avaliação de risco ou aprimoram o gerenciamento do paciente.

A variação entre métodos da maioria, senão de todos os biomarcadores ósseos, é alta. Isso compromete a implementação clínica generalizada e exige mais padronização e harmonização.

Os biomarcadores ósseos apresentam várias vantagens, mas também limitações

importantes. São necessários grandes estudos transversais e longitudinais adicionais que comparem os biomarcadores ósseos com o padrão ouro e a histomorfometria óssea. Além dos biomarcadores ósseos estabelecidos, biomarcadores ósseos emergentes ou a combinação de biomarcadores ósseos (o que aumentará a especificidade - medida de verdadeiros negativos em detrimento da sensibilidade-verdadeiros positivos) também devem ser avaliados.

Embora dados clínicos promissores tenham sido relatados para alguns dos biomarcadores ósseos, as evidências não são consistentes.(EVENEPOEL,Pieter; CAVALIER, Etienne; D'HAESE, Patrick. 2017).

Propriedades dos medicamentos citados ao longo deste trabalho, estimulam a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos, mesmo após interrupção do uso, portanto, pacientes que utilizam ou utilizaram os mesmos apresentam maiores riscos. A atenção e tratamento odontológico visando promoção de saúde são a melhor forma de prevenção. Deve-se manter um meio bucal adequado, afim de evitar procedimentos cirúrgicos invasivos e cruentos - principal causa de desenvolvimento dessas necroses.

Deve-se ter em mente que todos os profissionais de saúde têm responsabilidade legal sobre as consequências de uma anamnese incompleta, principalmente quando o resultado pode se traduzir em efeitos devastadores para os pacientes. (MORAES, Sylvio *et al.* 2014).

REFERÊNCIAS

1. MORAES, Sylvio; AFONSO, Alexandre; SANTOS, Roberto; MATTOS, Ricardo; OLIVEIRA, Maiollino; BARBOSA, Darceny; DUARTE, Bruno. Riscos e complicações para os ossos da face, decorrentes do uso de bisfosfonato. **REVISTA BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA**. Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 114-9, julho/dezembro 2013.

2. MORAES, Sylvio; AFONSO, Alexandre; SANTOS, Roberto; MATTOS, Ricardo; DUARTE, Bruno. Pacientes que usam medicamentos antirreabsortivos: O que muda na odontologia? **CONEXÃO UNNA**. Janeiro/fevereiro/março 2015.

3. MORAES, Sylvio; AFONSO, Alexandre; SANTOS, Roberto; MATTOS, Ricardo; DUARTE, Bruno. Osteonecrose mandibular: uma complicação do uso de bisfosfonatos. **CONDUTA MEDICA**. Ano XV – nº 59 – janeiro/fevereiro/março 2014.

4. NÚCLEO DE FARMACOVIGILÂNCIA DO CENTRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DA SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE DE SÃO PAULO. Alerta terapêutico em farmacovigilância – 2/2013. Uso de bisfosfanatos associado ao risco de osteonecrose da mandibula. Setembro 2013.

5. SAMPAIO, Felipe; VELOSO, Heloisa; BARBOSA, Danielle. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **REVISTA DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE PORTO ALEGRE**. v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

6. SABINO, Jullia; HOMSI, Nicolas; JÚNIOR, Hernando; CARDOSO, Eduardo. Pacientes em uso de medicação antirreabsortiva: qual o risco para a Odontologia? **REVISTA BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA**. 2019;76:(Supl.2):84.

7. MERAT, Bruna; BRITTO, Fernanda; RESENDE, Rodrigo; UZEDA, Marcelo; SEABRA, Rafael. O papel do cirurgião-dentista no diagnóstico, no tratamento e na prevenção da osteonecrose associada aos bifosfonatos. **REVISTA BRASILEIRA DE ODONTOLOGIA**. 2018;75:(Supl.2):24.

8. AAOM CLINICAL PRACTICE STATEMENT. The use of serum C-terminal telopeptide cross-link of type 1 collagen (CTX) testing in predicting risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ). Vol. 124 No. 4 October 2017.

9. WU, Chih-Hsing; CHANG, Yin-Fan; CHEN, Chung-Hwan; LEWIECKI, E. Michael; WUSTER, Christian; REID, Ian; TSAI, Keh-Sung; MATSUMOTO, Toshio; MERCADO-ASIS, Leilani; CHAN, Ding-Cheng; HWANG, Jawl-Shan; CHEUNG, Ching-Lung; SAAG, Kenneth; LEE, Joon-Kiong; TU, Shih-Te; XIA, Weibo; YU, Wei; CHUNG, Yoon-Sok; EBELING, Peter; MITHAL, Ambrish; FERRARI, Serge; COOPER, Cyrus; LIN, Gau-Tyan; YANG, Rong-Sen. Consensus Statement on the Use of Bone Turnover Markers for Short-Term Monitoring of Osteoporosis Treatment in the AsiaPacific Region. **JOURNAL OF CLINICAL DENSITOMETRY: ASSESSMENT & MANAGEMENT OF MUSCULOSKELETAL HEALTH.** Volume 00, 2019.

10. EVENEPOEL, Pieter; CAVALIER, Etienne; D'HAESE, Patrick. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. Curr Osteoporos Rep. DOI 10.1007/s11914-017-0362-3. Published on line: 20 april 2017.

11. MORAES, Sylvio, CONGRESSO INTERNACIONAL DE ODONTOLOGIA DO RIO DE JANEIRO (CIORJ), 23, 2017, Rio de Janeiro. **MEDICAMENTOS ANTI-REABSORTIVOS E OS RISCOS DE COMPLICAÇÕES PARA OS OSSOS DA FACE: O QUE O DENTISTA DEVE SABER?.**

12. MORAES, Sylvio, CONSELHO REGIONAL DE ODONTOLOGIA, 2019, Rio de Janeiro. **SIMPÓSIO SOBRE OSTEONECROSE INDUZIDA POR MEDICAMENTOS.**

13. MORAES, Sylvio, COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL, Curso anual de atualização em cirurgia e traumatologia Buco-maxili-facial, 2017,Uberlândia-MG. **BISFOSFONATOS X ODONTOLOGIA: O QUE DEVE MUDAR NA PRÁTICA?**