



UNIVERSIDADE
ESTADUAL DE LONDRINA

LILIAN MARI YUTANI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO
USO DE BIFOSFONATOS – REVISÃO DE LITERATURA**

Londrina
2013

LILIAN MARI YUTANI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO
USO DE BIFOSFONATOS – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel.

Orientadora: Dra. Cecília Luiz Pereira Stabile

Londrina
2013

LILIAN MARI YUTANI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE
BIFOSFONATOS – REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Estadual de Londrina como requisito parcial para obtenção do título em Bacharel.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dra. Cecília Luiz Pereira Stabile
Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Hedelson Odenir Lecher Borges
Universidade Estadual de Londrina

Londrina, ____ de _____ de ____.

Dedico este trabalho aos meus pais, Lúcia e Eiti, e ao meu irmão, Hilton, por todo amor, apoio e incentivo em todos os dias da minha vida. Eu amo vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar sempre me acompanhando durante todos os momentos de minha vida, me dando coragem, força e determinação, e não me deixando desistir dos meus objetivos.

Aos meus pais Eiti Yutani e Lucia Sumie Takao Yutani, que me deram toda a estrutura para que eu me tornasse a pessoa que sou hoje, sem a compreensão, confiança e amor de vocês, nada disso seria possível, e ao meu irmão Hilton Eiti Yutani, pelo apoio e compreensão em todos os momentos.

À minha orientadora, Prof. Dra. Cecília Luiz Pereira Stabile, que colaborou de forma fundamental neste trabalho, que com muita paciência e atenção, dedicou do seu valioso tempo para me orientar em cada passo deste trabalho, sempre disposta a ajudar e indicando sugestões que contribuíram de forma significativa.

Agradeço minhas queridas amigas Ana Luísa Pirassol da Silva, Bruna Barcelos Ferreira, Juliana dos Santos Proença, Letícia Sartori, Thays Luan Santana Rizzo, Thaís Norbiato e Míriam Gazzotto, pela grande amizade, nunca esquecerei dos nossos momentos, esta caminhada não seria a mesma sem vocês.

À minha família pelo carinho e incentivo oferecidos.

Agradeço em especial a minha prima Renata Yumi Hamada, pela amizade, companheirismo e por todo apoio durante esses 5 anos de faculdade que moramos juntas.

Aos professores, pela dedicação e ensinamentos transmitidos durante o curso, que muito contribuíram para minha formação.

Enfim, sou grata a todos que sempre estiveram ao meu lado, me apoiando e incentivando para prosseguir com os meus estudos.

YUTANI, Lilian Mari; STABILE, Cecília Luiz Pereira; STABILE, Glaykon Alex Vitti. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bifosfonatos – Revisão de literatura**. 2013. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade Estadual de Londrina, Londrina, 2013.

RESUMO

Os bifosfonatos são potentes inibidores da atividade osteoclástica que têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de doenças ósseas metabólicas, dentre elas a osteoporose, e nos doentes oncológicos. Podem ser utilizados por via endovenosa ou oral, conforme a droga e sua indicação. Dentre os efeitos adversos dos bifosfonatos, é relatada a osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, que consiste na necrose do osso na região maxilofacial que persiste por oito ou mais semanas em pacientes sob tratamento atual ou prévio com estes medicamentos e sem história de radioterapia no complexo maxilomandibular. Pode ser provocada por uma má cicatrização do tecido ósseo dos maxilares, após um procedimento odontológico invasivo, ou pode ocorrer espontaneamente sem nenhum fator desencadeante aparente. Este trabalho tem por objetivo revisar a literatura e alertar os profissionais da saúde sobre o uso de bifosfonatos pela possibilidade do aparecimento de osteonecrose dos maxilares, o que requer medidas terapêuticas e preventivas no envolvimento de práticas invasivas. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados eletrônicas para realização deste trabalho. Segundo a literatura, o uso de bifosfonatos endovenosos, principalmente por um longo período, e a realização de procedimentos cirúrgicos dento-alveolares são os maiores fatores de risco para osteonecrose associada aos bifosfonatos. O encaminhamento dos pacientes ao Cirurgião-Dentista antes do início da terapia com bisfosfonatos, para a orientação quanto à higiene bucal e a eliminação de focos infecciosos ou irritativos, é um passo essencial na prevenção. O conhecimento dos profissionais que prescrevem bifosfonatos ou que lidam com os pacientes que fazem o uso é fundamental para que possam identificar os primeiros sinais e sintomas desta complicação.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteonecrose. Maxilares.

YUTANI, Lilian Mari; STABILE, Cecília Luiz Pereira; STABILE, Glaykon Alex Vitti. **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates - Literature review**. 2013. Completion of course work (undergraduate Dentistry) - State University of Londrina, Londrina, 2013.

ABSTRACT

The bisphosphonates are potent inhibitors of osteoclastic activity which have been increasingly used in the treatment of metabolic bone diseases, including osteoporosis, and by cancer patients. These drugs can be used intravenously or orally according to the drug and indication. Among the adverse effects of bisphosphonates, the occurrence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw has been reported. It consists of bone necrosis in the maxillofacial region persisting for eight or more weeks in patients on current or prior treatment with bisphosphonates, and without a history of radiation therapy in the maxillo-mandibular area. It can be initiated by poor healing of bone tissue of the jaw after an invasive dental procedure, or it can occur spontaneously with no apparent trigger event. This paper aims to review the literature, alerting healthcare professionals about the use of bisphosphonates due to the possibility of the appearance of osteonecrosis of the jaws, which requires therapeutic and preventive measures when involving invasive practices. An electronic database literature review was performed. According to the literature, the use of intravenous bisphosphonates, especially for a long period, and dentoalveolar surgical procedures are the major risk factors for bisphosphonate related osteonecrosis. The referral of patients to a dentist before the start of bisphosphonate therapy, for guidance on oral hygiene and elimination of foci of infection or irritation, is an essential step in prevention. The knowledge of the professionals who prescribe bisphosphonates or who deal with patients who take them is essential so that they can identify early signs and symptoms of this complication.

Keywords: Bisphosphonates. Osteonecrosis. Jaws.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura química do bifosfonato e pirofosfato respectivamente.....	15
Figura 2 – Aspecto clínico intrabucal da OAB.....	19
Figura 3 – OAB em região anterior da mandíbula.....	20
Figura 4 – Paciente portadora de fístula produtiva extraoral.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BF	Bifosfonato
OAB	Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos
CTx	C-telopeptideo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVO	12
3	REVISÃO DE LITERATURA	13
3.1	HISTÓRICO	13
3.2	BIFOSFONATOS	15
3.2.1	Estrutura Molecular e Atividade Farmacológica.....	15
3.2.2	Vias de Administração	17
3.2.2.1	Bisfosfonatos orais	17
3.2.2.2	Bisfosfonatos via endovenosa	17
3.3	ASPECTOS CLÍNICOS.....	18
3.4	ASPECTO RADIOGRÁFICO	21
3.5	CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS.....	22
3.6	MARCADORES BIOQUÍMICOS DA REMODELAÇÃO ÓSSEA	23
3.7	FATORES DE RISCO	23
3.8	INCIDÊNCIA	24
3.9	ESTÁGIOS DA OAB E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO	25
3.10	PREVENÇÃO.....	27
3.11	DIAGNÓSTICO.....	28
3.12	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	28
3.13	TRATAMENTO	29
4	CONCLUSÃO	31
5	REFERÊNCIAS	32

1 INTRODUÇÃO

Os Bifosfonatos (BF) são uma classe de compostos utilizados para o tratamento de várias condições médicas. Surgiram novas indicações para seu uso, que vem aumentando nos últimos anos. Atuais indicações incluem o tratamento do mieloma múltiplo, hipercalemia de malignidade, lesões osteolíticas de doença metastática, doença de Paget, osteogênese imperfeita na infância, osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteroides, osteopenia e mais comumente nos casos de osteoporose pós-menopausa (RUGGIERO *et al.*, 2007). Entre os tumores sólidos que podem estar associados com metástases ósseas estão o câncer de mama, o câncer de próstata e o câncer de pulmão (RUGGIERO *et al.*, 2009). Seu estudo na redução da perda óssea associada à doença periodontal, também tem sido sugerido (TENENBAUM, 2002).

Os BF são conhecidos por sua alta afinidade pela hidroxiapatita e por terem meia-vida farmacológica que pode durar de meses a anos. Estas propriedades trópicas ósseas têm possibilitado a utilização no planejamento de formas latentes de liberação de fármacos nas estruturas ósseas ou na medula óssea. Esses fármacos parecem prevenir a calcificação por um mecanismo físico-químico que age como cristais após absorção na superfície óssea, inibindo a reabsorção (CASTRO *et al.*, 2004).

Por meio da sua ação sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição na reabsorção óssea, que predomina o processo de formação óssea, conseguindo-se um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (MARX, 2007).

Estas drogas apresentam alguns efeitos adversos conhecidos, porém, recentemente foi identificada uma nova complicação, com manifestação bucal, denominada Osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB). A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea (NETTO *et al.*, 2007). Esta necrose óssea pode ser provocada por uma má cicatrização do tecido ósseo dos maxilares, após um procedimento odontológico invasivo ou pode ocorrer espontaneamente sem nenhum fator desencadeante aparente. Fatores de risco específicos a esta patologia óssea incluem radioterapia de cabeça e pescoço,

doença periodontal avançada, procedimentos bucais envolvendo cirurgia óssea, regiões edêntulas e trauma crônico por próteses mal adaptadas (ASSAEL, 2004). Os BF apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de OAB. A administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de osteonecrose dos maxilares e apenas uma pequena parcela dos casos foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral. O mecanismo pelo qual os BF promovem tal fenômeno ainda não foi completamente esclarecido (GREENSBURG, 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2006; NASE *et al.*, 2006; JUNIOR *et al.*, 2007; MIGLIORATI *et al.*, 2010).

Os primeiros relatos de OAB envolveram doentes que faziam uso de BF intravenosos para tratamento de doenças ósseas metastáticas. Alguns casos têm sido associados ao uso de BF orais, como o alendronato e o ibandronato de sódio, muito utilizados nos casos de osteoporose/osteopenia (SCULLY, 2006). O efeito destes fármacos pode revelar-se mesmo passada uma década após o fim da terapêutica instituída (NASE *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos conhecidos dos BF, não relacionados com necrose óssea, incluem distúrbios gastrintestinais que podem ser graves, úlcera péptica e, ocasionalmente, dor óssea. O alendronato também foi relacionado a quadros de esofagite (RANG *et al.*, 2004).

As causas da OAB ainda são obscuras, mas parecem advir de uma complexa interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BF. Fatores sistêmicos como diabetes mellitus, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticoesteróides também parecem ter relação com a manifestação da OAB (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

2 OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada a uso dos bifosfonatos, sua etiopatogenia, histórico, características clínicas e radiográficas, prevenção e tratamento.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

Os BF foram sintetizados há mais de cem anos por Von Baeyer e Hofmann. A primeira aplicação deste grupo de fármacos foi como agentes anticorrosivos, devido à propriedade de inibirem a precipitação de sais de cálcio, não sendo descritos efeitos potencialmente terapêuticos até 1968 (FLEISCH, 2002).

Na década de 1960, o professor Fleisch e seus colegas notaram que o pirofosfato, o mais simples fosfato condensado, como também os de cadeia mais longa, os polifosfatos, incorporavam cristais de fosfato no cálcio, impedindo a formação de cristais e dissolução *in vitro*. Após as etapas de experiências, foi então que demonstraram que os BF, por sua vez, agiam de modo similar ao fosfato de cálcio *in vitro*, inibindo tanto a mineralização como a reabsorção óssea. A partir de então, os BF surgiram com ação terapêutica, desenvolvendo-se esta medicação para utilização principalmente a nível ósseo (FLEISCH, 2007).

Apesar dos BF terem sido sintetizados no século XIX, o conhecimento sobre as suas características biológicas data da década de 60 do século XX. Sua origem foi na utilização prévia de fosfatos condensados, pois no passado os fosfatos condensados eram utilizados com propósitos industriais, como agentes anti-sedimentação e como aditivos para limpeza dos canos de água e óleo, prevenindo a formação do carbonato de cálcio (FLEISCH, 2002).

A osteonecrose induzida por fósforo branco foi inicialmente descrita na literatura na metade do século XIX, quando trabalhadores das indústrias produtoras de palitos de fósforo foram afetados por uma necrose incomum dos maxilares. Esses trabalhadores foram expostos aos vapores aquecidos contendo este composto. Dependendo da duração da exposição, muitos trabalhadores desenvolveram exposição óssea dolorosa na boca, enquanto seus parceiros de trabalho de outro setor não desenvolveram. O osso exposto e curso clínico eram muito similares ao que os cirurgiões maxilofaciais veem atualmente devido ao uso de BF usados para tratar lesões de câncer metastáticas no osso ou osteoporose. As vítimas eram geralmente jovens saudáveis e, eventualmente, esses trabalhadores foram diagnosticados com a doença que ficou conhecida como *maxilar fosforado* ou

necrose fosforosa. A morbidade e mortalidade associadas eram significantes. Dor severa e deformidade facial eram as marcas dessa doença, com a taxa de mortalidade na era pré-antibiótica alcançando os 20%. O risco estava associado apenas com os metabólitos ativos do fósforo branco e, não do fósforo vermelho o usado nos palitos de fósforo atuais. Apesar de ambos serem fósforos, um tipo é alótropo do outro, resultando em diferentes propriedades físicas e químicas. Até hoje a fisiopatologia da osteonecrose causada por fósforo branco não está completamente compreendida (MILES, 1972; MARX, 2008).

O primeiro caso relatado de OAB em revista de cirurgia oral e maxilofacial foi devido a uma falha na osseointegração de implantes dentários em um paciente que havia se submetido à terapia com BF no tratamento de osteoporose (STARCK & EPKER, 1995).

Em 2003, Marx descreveu pela primeira vez em uma extensa revisão a osteonecrose dos maxilares como um importante efeito adverso da utilização dos BF. Foram relatados 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com BF e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila e/ou mandíbula, que não responderam ao tratamento cirúrgico. Dezoito pacientes recebiam o fármaco para hipercalemia associada ao mieloma múltiplo, 17 para hipercalemia relacionada a metástases de câncer da mama e 1, para osteoporose. A mandíbula foi afetada em 80%, a maxila em 14% e ambas em 6% dos pacientes. As lesões estavam associadas a extrações dentárias em 78% dos casos, nos outros 22% desenvolveram-se espontaneamente. Todos os pacientes recebiam também outros medicamentos, porém somente os BF eram comuns aos 36 casos. Na maioria dos casos, os autores conseguiram controle e limitação da progressão das lesões com antibioticoterapia intermitente, uso de colutórios à base de clorexidina e debridamento periódico do osso seqüestrado com irrigação da ferida (MARX, 2003).

Desde então, muitos outros estudos começaram a ser publicados na literatura com a descrição de inúmeros casos clínicos semelhantes. No mesmo ano, as bulas das caixas de zoledronato e pamidronato foram atualizadas para incluir a osteonecrose na seção de efeitos adversos (BADROS *et al.*, 2006).

Ruggiero e colaboradores relataram em 2004, 63 casos de OAB. O diagnóstico mais freqüente foi de mieloma múltiplo, seguido de câncer da mama, câncer de próstata e outras doenças malignas. Sete pacientes, também, faziam uso

de BF para tratamento de osteoporose, sem terem tido diagnóstico de doenças malignas ou terem passado por quimioterapia. A maxila foi envolvida em 38% dos pacientes, sendo 19 casos com envolvimento unilateral e 5 com bilateral. Já a mandíbula foi envolvida em 63% dos pacientes, com 37 casos unilaterais e três bilaterais. Um paciente teve todos os quadrantes acometidos por lesões ósseas necróticas. O quadro clínico mais frequente foi de dor e tecido ósseo exposto em local onde houve uma extração dentária prévia. No entanto, 14% dos pacientes não tinham história de qualquer procedimento dento-alveolar recente. Ao exame radiográfico, os autores observaram osso com aspecto mosqueado, formações de sequestros, sinusite crônica e fístulas buco-sinusais. Em seis pacientes, foram verificadas imagens de áreas osteolíticas antes da extração, sugerindo envolvimento prévio do osso alveolar. O tratamento variou de debridamento sob anestesia local até procedimentos cirúrgicos para remoção de toda a peça óssea envolvida. A interrupção do uso do BF não teve um grande impacto na progressão do processo. Em 5 pacientes, a necrose óssea não apenas persistiu, como também se desenvolveu em outros sítios (RUGGIERO *et al.*, 2004).

3.2 BIFOSFONATOS

3.2.1 Estrutura Molecular e Atividade Farmacológica

Os BF são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico e apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato (PO_3) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos BF, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade destes medicamentos (BRAUN & LACONO, 2005).

Os BF apresentam, basicamente, duas categorias de estrutura química da cadeia R2, que são os BF nitrogenados e os não-nitrogenados. Ambas

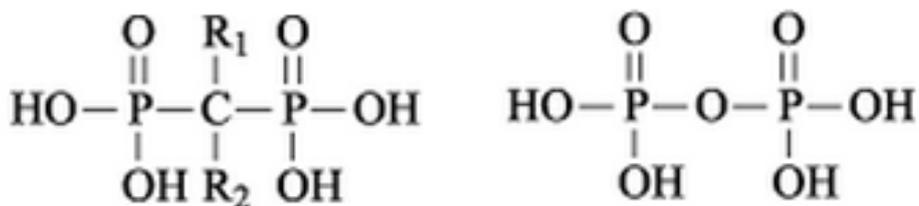
são internalizadas pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando esta célula à morte por apoptose, por diferentes mecanismos de ação (WANG *et al.*, 2007).

Os BF não-nitrogenados ao serem metabolizados pelos osteoclastos passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula. Contudo, os BF nitrogenados, após reabsorvidos pelos osteoclastos parecem atuar interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção deste mecanismo faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea (WANG *et al.*, 2007).

A cadeia central P-C-P dos BF forma uma estrutura tridimensional, capaz de ligações bivalentes com íons metálicos como os íons magnésio, ferro e cálcio, com especial relevo para este último íon. A elevada afinidade dos BF ao cálcio torna a matriz óssea mineralizada um alvo seletivo *in vivo*, com particular relevo para os locais onde a remodelação óssea está exacerbada (RESOZKA, 2006).

A farmacologia clínica dos BF endovenosos é caracterizada por baixa absorção intestinal, alta seletividade e deposição óssea. Os BF circulantes desaparecem rapidamente do plasma e aproximadamente 50% da dose administrada se liga ao tecido ósseo, sendo o restante excretado imediatamente e sem modificações pelos rins. Essa classe de drogas não sofre metabolização hepática. Apesar da meia vida plasmática dos BF ser de poucas horas, no osso pode durar cerca de 10 anos (WOO *et al.*, 2006; MARIOTTI, 2008; SARIN *et al.*, 2008; FANTASIA, 2009).

Figura 1 - Estrutura química do bifosfonato e pirofosfato respectivamente.



3.2.2 Vias de Administração

O estudo de Yamazaki e colaboradores estimou a incidência cumulativa e taxa de risco de osteonecrose dos maxilares após a extração do dente em pacientes com e sem a administração de BF e potenciais fatores de risco identificados para OAB. Dos 3.216 pacientes, 126 tinham administração de BF, dos quais cinco desenvolveram OAB, e sem a administração 1 entre 3090 pacientes. Administração endovenosa foi associada com o desenvolvimento da osteonecrose após a extração de dentes. Os pacientes que recebem BF mostrou uma associação significativa entre a incidência de OAB e perda óssea alveolar. O risco de OAB é maior em pacientes com administração de BF, administração particularmente intravenosa (YAMAZAKI *et al.*, 2012).

3.2.2.1 Bisfosfonatos orais

Os BF de uso oral são utilizados para tratamento de outras doenças que ocasionam lise óssea, dentre elas a osteoporose (BERENSON *et al.*, 2002). A estratégia para o tratamento da osteoporose é a de inibir a reabsorção de osso trabecular por osteoclastos e, portanto, manter a sua densidade. Para este efeito, os BF orais são prescritos e incluem: etidronato (Didronel®), risedronato de sódio (Actonel®), tiludronato de sódio (Skelid®), alendronato de sódio (Fosamax®) e ibandronato de sódio (Bonviva®) (MARTIN & GILL, 2000).

Estes medicamentos são geralmente administrados uma vez por semana, como o alendronato (70 mg) e o risedronato (35 mg). O Ibandronato é o mais recente BF que recebeu a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) em março de 2005 para o tratamento da osteoporose, sendo administrado em um regime mensal. (MARTIN & GILL, 2000; MARX *et al.*, 2005).

3.2.2.2 Bisfosfonatos via endovenosa

Os BF intravenosos possuem maior potência, induzindo maior risco de desenvolver a osteonecrose. Esse é o risco diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento (BADROS, 2006; MARX, 2007; RUGGIERO *et al.*, 2009). A

via endovenosa tem uma absorção mais acelerada, estando o fármaco muito mais rapidamente disponível para se depositar no osso e ter ação farmacológica (FERNANDES *et al.*, 2005).

Esses medicamentos são indicados para estabilizar o câncer metastático, depósitos nos ossos e para o tratamento dos defeitos de reabsorção óssea de mieloma múltiplo e hipercalemia grave. Os BF intravenosos incluem o pamidronato (Aredia®, BF de segunda geração) administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas a uma dose típica de 90 mg e, o ácido zoledrônico (Zometa®, BF de terceira geração) administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas em uma dose de 4 mg. Em comparação com pamidronato, o zoledronato é muito mais potente e mais eficaz no controle da hipercalemia da malignidade e, da redução do número global de complicações ósseas. Estima-se que mais de 2,8 milhões de pacientes com câncer em todo o mundo tenham recebido tratamento com BF por via intravenosa. Existem vários outros BF conhecidos que não são utilizados, ou que permanecem na fase experimental (MARTIN & GILL, 2000; MARX *et al.*, 2005).

3.3 ASPECTOS CLÍNICOS

A OAB clinicamente é semelhante à osteorradionecrose e se apresenta como deiscência e destruição da mucosa bucal com exposição de um osso maxilomandibular necrótico, amarelado e irregular. Esta necrose óssea, indolor ou dolorosa pode surgir espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar. Este quadro pode estar associado com vermelhidão gengival, edema, supuração intra e extra-bucal, mobilidade de dentes adjacentes, sinusite, secreção nasal purulenta, parestesia, linfadenomegalia, fratura patológica e destacamento espontâneo do osso necrótico na cavidade bucal (FILLEUL *et al.*, 2010).

Antes da manifestação clínica com exposição de osso necrótico, os pacientes podem desenvolver uma AOB com sintomas inespecíficos que pode permanecer assim por semanas ou meses, sendo que neste estágio inicial, pouca ou nenhuma alteração radiográfica pode ser observada (ARCE *et al.*, 2009).

O processo é mais comum na mandíbula, mas a maxila também pode ser afetada. Alguns pacientes apresentam osteonecrose dos maxilares multifocal. (RUGGIERO *et al.*, 2004; RUGGIERO *et al.*, 2007).

Baseando-se no fato de que as lesões osteonecróticas sempre afetam a gengiva inserida e no mecanismo de apoptose induzido pelos BF aos osteoclastos e queratinócitos, alguns autores propuseram a hipótese de que a combinação da apoptose dos osteoclastos e queratinócitos resulta na redução e destruição da barreira de queratina da mucosa oral, consistindo numa via que leva a osteonecrose dos maxilares (ALLEN & BURR, 2009).

Além disso, a infecção secundária reduz o pH (ácido) em que os BF podem ser liberados das superfícies ósseas, gerando um aumento da concentração local dos mesmos. Este fato realça a hipótese de que o aumento da taxa de apoptose dos queratinócitos da gengiva inserida e o que poderia explicar o porquê da osteonecrose ocorrer somente na região buco-maxilofacial (LANDESBURG *et al.*, 2011).

A OAB é relativamente comum na mandíbula, pois o local é frequentemente exposto ao ambiente externo no caso de exodontias, grandes procedimentos dentários e durante a higiene oral (MELO *et al.*, 2005). Alguns autores acreditam que esta predileção se deve ao fato de este ser o único tecido ósseo submetido a traumas contínuos e exposto ao ambiente através do sulco gengival, justificando a alta percentagem de casos desencadeados por extrações dentárias. O risco de osteonecrose aumenta com a manipulação dental e a má higiene oral, de maneira que, ao se expor a estrutura óssea a microbiota oral, há um aumento da infecção produzindo dor significativa, tumefação, secreção purulenta e uma necrose óssea progressiva muito difícil de ser tratada (BAGAN *et al.*, 2006; MEHROTRA & RUGGIERO, 2005).

O estudo de Fede e colaboradores (2013) teve como objetivos a observação das características clínicas da OAB em 87 pacientes com osteoporose em terapia com BF, não-cancerosas, e a avaliação de suas variáveis demográficas e comorbidades. Após o diagnóstico e estadiamento da OAB, foram coletadas comorbidades e os dados relativos aos fatores de risco locais e relacionada com a droga para OAB. Como resultado, 77/87 (88,5%) pacientes da amostra que usaram alendronato, a duração do tratamento com BF variou de 2 a 200 meses, e 51,7%

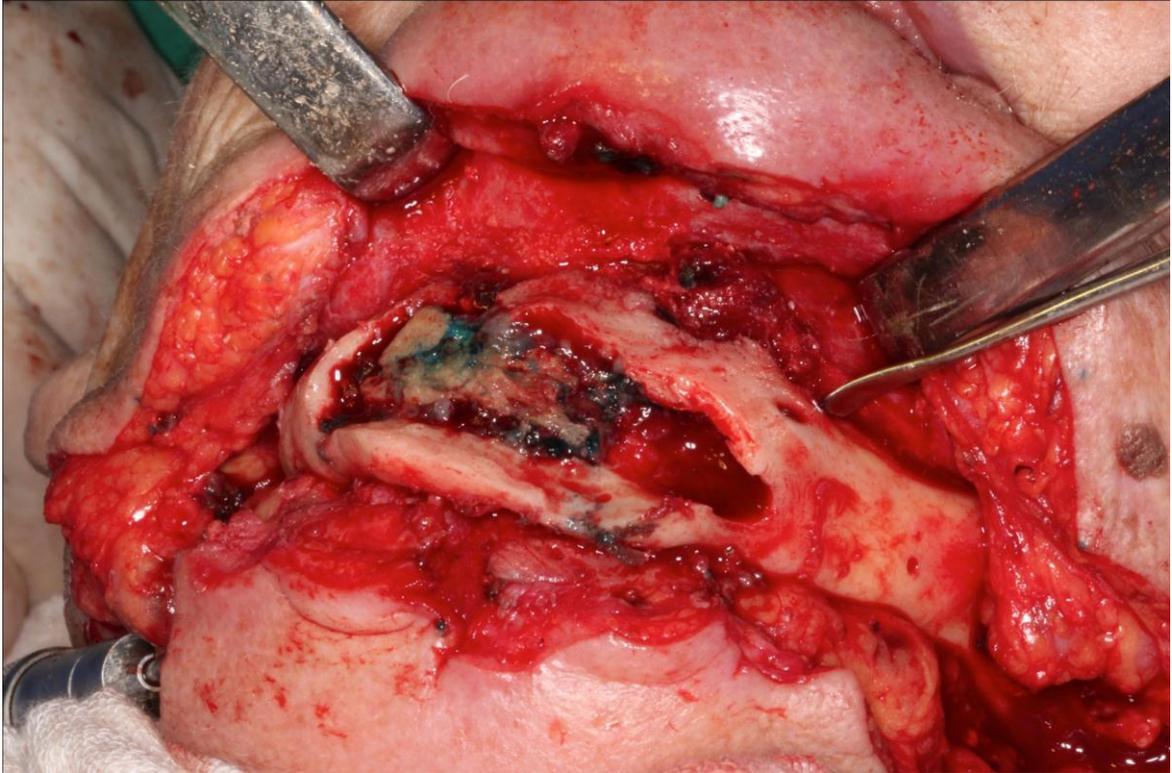
dos pacientes estavam em tratamento para ≤ 38 meses (valor médio). Sem fatores de risco ou comorbidades locais foram observadas em 17 (19,5%) pacientes, indicando a ausência de casos pertencentes a formas OAB desencadeadas por cirurgia. Localização OAB foi significativamente associada com a idade: um risco aumentado de localização da mandíbula foi observada para os maiores de 72 anos. Na análise multivariada, o aumento do risco de OAB na mandíbula para pessoas com mais de 72 anos foi confirmado para a administração BF > 56 meses. O estudo confirma a necessidade crucial da aplicação de protocolos de prevenção, a fim de reduzir a incidência de OAB em pacientes com osteoporose, não-cancerosas, na presença de comorbidades e/ou como fator de risco local, bem como, com menor frequência, na sua ausência (FEDE *et al.*, 2013).

Figura 2 – Aspecto clínico intrabucal da OAB.



Fonte: Arquivo de imagens da residência em CTBMF/HU/UUEL

Figura 3 – OAB em região anterior da mandíbula.



Fonte: Arquivo de imagens da residência em CTBMF/HU/UEL

3.4 ASPECTO RADIOGRÁFICO

Apesar do diagnóstico da AOB ser eminentemente clínico, os achados imaginológicos fornecem informações importantes quanto ao curso, magnitude e progressão da doença. A OAB apresenta uma aparência radiográfica similar a da osteorradionecrose. Mudanças radiográficas associadas ao uso dos BF são geralmente apenas evidentes caso exista um envolvimento significativo do osso. No início, a condição pode não ser radiograficamente detectável ou pode aparecer como um sutil alargamento do espaço do ligamento periodontal semelhante às imagens associadas à doença periodontal. Casos avançados mostram uma radioluscência fracamente definida, com ou sem sequestro radiopaco. A imagem radiográfica tradicionalmente observada é de uma lesão mista com áreas de radiopacas de esclerose óssea e áreas radiolúcidas de destruição ao redor dos

dentos e da crista alveolar. Também podem ser visualizados osteosclerose difusa ou regional; espessamento da lâmina dura dentária; deposição óssea subperiosteal; adensamento do osso esponjoso e falha na cicatrização óssea após cirurgia. A tomografia computadorizada é útil, pois revela a exata extensão do comprometimento ósseo e a presença de seqüestros. A ressonância magnética e a cintilografia óssea também podem ajudar na detecção precoce dessa patologia (POLIZZOTTO *et al.*, 2006; HEWITT & FARAH, 2007; BISDAS *et al.*, 2008; ARCE *et al.*, 2009; HUTCHINSON *et al.*, 2010).

3.5 CARACTERÍSTICAS PATOLÓGICAS

Macroscopicamente, espécimes de OAB são compostos de tecido duro com ou sem tecido mole friável fragmentado. Grandes espécimes pode exigir descalcificação significativa em soluções ácidas, uma prova da natureza esclerótica do osso envolvido. Algumas amostras ósseas menores podem ter uma consistência macia, possivelmente o resultado de ácidos bacterianos, resultando na desmineralização *in vivo*. Culturas microbianas não têm consistentemente identificado patógenos específicos relacionados a este processo da doença. (MARX *et al.*, 2007; RAJE, *et al.*, 2008; SEDGHIZADEH *et al.*, 2008).

Espécimes de desbridamento, seqüestro e amostras de ressecção de OAB são semelhantes histologicamente. Necrose óssea caracterizada pela ausência de osteócitos é a marca. O osso é invariavelmente esclerótico e, se exposto à cavidade bucal terá restos bacterianos aderente à superfície óssea necrótica. Osteoclastos são tipicamente ausentes, uma descoberta que pode ser reflexo da apoptose osteoclástica causada pelo BF. Tecidos moles adjacentes consistem tipicamente de tecido de granulação com e sem a formação de abscessos. Não foram identificados indícios de depósitos metastáticos em osso com OAB ou tecidos moles adjacentes. O mieloma múltiplo que afeta a mandíbula ou maxila pode ser identificado. Deve-se reconhecer que o mieloma é um tumor maligno primário do osso, e os depósitos de mieloma não são considerados "metastático" (FANTASIA, 2009).

3.6 MARCADORES BIOQUÍMICOS DA REMODELAÇÃO ÓSSEA

Marcadores substitutos de renovação óssea representam uma forma não invasiva de avaliar a atividade da doença óssea e a resposta ao tratamento. Marcadores de reabsorção óssea são de interesse em pacientes que estão sendo considerados para a terapia com BF, avaliando a eficácia dos que receberam BF, avaliando aqueles em risco de OAB, e em pacientes com OAB. A aplicação de marcadores de turnover ósseo inclui a avaliação da atividade da doença óssea, a resposta à terapia, e se os marcadores normalizam ou excedem os valores normais com a interrupção do BF. Esta última indicação para avaliar a utilidade dos marcadores de turnover ósseo pode influenciar as decisões de tratamento enfrentadas pelos médicos e dentistas. Os ensaios de produtos de degradação do colágeno, imunoensaio especificamente C-telopeptideo (CTx), mede colágeno tipo I fragmentos gerados pela reabsorção óssea dos osteoclastos. Marx e colaboradores sugeriram para este ensaio ser utilizado para avaliar a atividade dos osteoclastos renovada em pacientes que interromperam o uso de um BF oral para a osteoporose. Estes valores podem permitir decisões de tratamento específicas relacionadas com a capacidade de remodelação óssea para ocorrer uma vez que os BF orais foram descontinuados. No entanto, deve ser reconhecido que a variabilidade intra-individual, sexo, idade, atividade física, e variação sazonal e circadiano que pode resultar em dificuldade em interpretar estes ensaios. Mais investigação sobre a utilidade dos marcadores de reabsorção óssea, ou marcadores individuais ou combinações prováveis de marcadores, é necessário, antes de serem usadas para tomar decisões de tratamento clínico (MARX *et al.*, 2007; FANTASIA, 2009).

3.7 FATORES DE RISCO

Os fatores de risco para o desenvolvimento da OAB podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência do BF e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da OAB. O uso de BF endovenosos, principalmente por um longo período, e a realização de procedimentos cirúrgicos dento-alveolares são os maiores fatores de risco para

OAB. Pacientes que fazem uso de BF e são submetidos a cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB. Infecções periodontais, periapicais, pericoronais e regiões em que a mucosa que recobre o osso é mais delgada por recobrir proeminências (torus) predispõem à OAB. Pacientes fumantes, etilistas e com higiene oral deficiente também têm risco aumentado de desenvolver OAB. Idade avançada e outras condições sistêmicas como anemia, obesidade, diabetes e insuficiência renal também são apontados como fatores de risco (RUGGIERO *et al.*, 2009; FILLEUL *et al.*, 2010; HOFF *et al.*, 2011; MIGLIORATI *et al.*, 2011).

O estudo realizado por Kos e colaboradores teve como objetivo identificar os fatores que influenciam a OAB. Este estudo retrospectivo incluiu 34 pacientes com complicações bucais após terapia com BF. Como resultados os diagnósticos subjacentes indicando tratamento com BF incluíram o mieloma múltiplo, carcinoma da mama, carcinoma da próstata e da osteoporose. Em 31 pacientes, a OAB foi precedida por extração de dente, apicetomia, próteses mal ajustadas, enucleação de cisto, a inserção do implante ou trauma, em 3 pacientes, o evento precipitante não foi identificado. A ocorrência de OAB não estava diretamente relacionada com a dose do BF ou a potência. Fatores que aumentaram o risco de osteonecrose foram o sexo feminino, cirurgia oral e corticosteróides mais BF com administração intravenosa ou oral (KOS *et al.*, 2010).

3.8 INCIDÊNCIA

A eficácia clínica dos BF orais para o tratamento da osteopenia/osteoporose é bem estabelecida e se reflete no fato de que mais de 190 milhões de prescrições de BF orais têm sido dispensadas em todo o mundo. Experiências têm identificado que os pacientes que receberam a terapia com BF orais têm um risco consideravelmente menor de desenvolver AOB do que os pacientes com câncer, tratados com BF intravenosos mensais. De acordo com os dados do fabricante de alendronato (Merck, Whitehouse Station, NJ), a incidência de OAB foi calculada em 0,7/100.000 pessoas-ano. Embora estes sejam os melhores dados disponíveis até hoje, a subnotificação poderia estar presente. Os dados de vigilância da Austrália

estimou a incidência de OAB para os pacientes tratados com alendronato semanal de 0,01% a 0,04%. A partir dos dados disponíveis, o risco de OAB para os pacientes que recebem BF intravenoso é significativamente maior do que o risco para os pacientes que recebem BF orais. Independentemente disso, dado o grande número de pacientes que receberam BF orais para o tratamento da osteoporose/osteopenia, é provável que a maioria dos profissionais ira se deparar com pacientes com OAB. É importante para determinar com precisão a incidência de OAB nesta população e para avaliar o risco associado com a utilização de longa duração (mais de 3 anos) dos BF orais (RUGGIERO *et al.*, 2009).

3.9 ESTÁGIOS DA OAB E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

Nas fases iniciais da OAB, não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas. Quando a exposição óssea torna-se mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidades em tecido mole que rodeiam a área do osso necrosado, podendo haver indícios de infecção secundária. Em estágios mais avançados, os indivíduos podem queixar-se de dor intensa, com áreas de parestesia (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Com o intuito de direcionar a abordagem dada aos indivíduos com OAB, a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS) em 2009, propôs o uso da seguinte classificação:

Pacientes de Risco: fazem uso de BF, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

Pacientes com OAB:

- Estágio 0: Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos.
- Estágio 1: Osteonecrose com exposição, assintomático e sem sinais de infecção.

- Estágio 2: Osteonecrose com exposição, em pacientes com sinais clínicos de infecção.
- Estágio 3: Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extra-oral (ilustrada na Figura 2) ou osteólise/seqüestros ósseos.

Estratégias de tratamento:

- Categoria de risco: Sem tratamento indicado; Orientação do paciente.
- Estágio 0: Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos.
- Estágio 1: Bochechos antibacterianos; Acompanhamento clínico trimestral; Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BF.
- Estágio 2: Tratamento sintomático com antibiótico VO; Bochechos antibacterianos; Controle da dor; Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa.
- Estágio 3: Bochechos antibacterianos; Terapia antibiótica e controle da dor; Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção.

Figura 4 – Paciente portadora de fístula produtiva extraoral.



Fonte: Arquivo de imagens da residência em CTBMF/HU/UEL

3.10 PREVENÇÃO

Os pacientes que serão submetidos ao tratamento com BF endovenosos ou orais devem ser previamente avaliados por um cirurgião-dentista com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Os exames extra bucal e intra bucal devem ser realizado acompanhado do exame radiográfico. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios. Extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações. Cabe ao cirurgião-dentista a realização de anamneses criteriosas e investigativas quanto ao uso de BF por seus pacientes. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da OAB, procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BF devem ser evitados. Pacientes usuários de BF há mais de três anos ou que fazem uso de corticoesteróides concomitantemente, caso necessitem de intervenção cirúrgico-odontológica, devem contatar o médico para interromper o uso de BF com três meses de antecedência e só retomá-lo após completa cicatrização dos tecidos ósseos envolvidos, no mínimo 3 meses depois da cirurgia, de preferência por 1 ano depois (RUGGIERO *et al.*, 2009).

Marx sugeriu um protocolo de tratamento para os pacientes que necessitam realizar procedimentos cirúrgicos bucais e fazem uso de BF. Neste protocolo leva-se em consideração o tipo e duração da terapia com BF, a descontinuidade com BF e o monitoramento do CTx no soro ou na urina no momento da consulta e após a cirurgia. Neste estudo, os pacientes são divididos em três categorias: em uso de BF há mais de três anos; em uso de BF há menos de três anos sem sinais clínicos ou radiográficos de fator de risco para OAB e em uso de BF há menos de três anos com um ou mais fatores de risco detectados clinica ou radiograficamente. Uma vez que a terapia com BF tenha sido iniciada, uma rigorosa saúde oral deve ser mantida e todos os pacientes devem ser educados sobre a sua importância e a necessidade de um monitoramento clínico frequente pelo dentista (MARTINS *et al.*, 2009).

O protocolo preventivo deve incluir:

1. Avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BF;
2. Remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BF;
3. Rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose;
4. Esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose;
5. Consultas frequentes ao cirurgião-dentista para avaliação das condições orais, controle de higiene, aplicação de flúor, monitoramento radiográfico, adaptação de próteses (a cada seis meses);
6. Quando for necessário procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista e o cirurgião-dentista;
7. Monitoramento do tecido ósseo através do nível de CTx (MARTINS *et al.*, 2009).

3.11 DIAGNÓSTICO

Pacientes são considerados portadores de OAB quando apresentam três características fundamentais: terem sido submetidos a tratamento atual ou prévio com BF; apresentarem osteonecrose na região maxilofacial por mais de oito semanas; não terem sido submetidos a radioterapia nos maxilares (RUGGIERO *et al.*, 2009).

3.12 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os principais diagnósticos diferenciais são a osteorradionecrose e a osteomielite. O paciente em risco ou com OAB também pode apresentar-se com outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com OAB. Estas

condições podem incluir: osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, cáries, achados patológicos periapicais e distúrbios da articulação temporomandibular (RUGGIERO *et al.*, 2009).

3.13 TRATAMENTO

O tratamento da OAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O protocolo é direcionado para cada caso dependendo do grau clínico da doença (MARTINS *et al.*, 2009).

O uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção ósseas, têm sido realizados como estratégias de tratamento da OAB (RUGGIERO *et al.*, 2009).

As lesões de OAB também têm sido tratadas de outras formas, incluindo terapia de oxigenação hiperbárica. No entanto, a literatura tem apresentado resultados controversos quanto à eficácia deste tratamento, com embasamentos pouco consistentes (MARX *et al.*, 2005; ANGUITA *et al.*, 2006).

O uso do ozônio também tem sido relatado na literatura com resultados animadores (AGRILLO *et al.*, 2006).

Lasers têm provado ser úteis na remoção óssea em pacientes que apresentam OAB. Além disso, vários estudos têm mostrado resultados promissores também pela aplicação de laser de baixa potência terapêutica no tratamento da dor (VESCOVI *et al.*, 2007; VESCOVI *et al.*, 2008; VESCOVI *et al.*, 2010; SCOLETTA *et al.*, 2009).

Os pacientes com OAB muitas vezes se queixam de dor. Portanto, é importante controlar os sintomas, controlar infecções secundárias, limitando a extensão das lesões, e impedindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose. Na ausência de um protocolo terapêutico eficaz, a laser terapia de baixa potência pode ser útil no tratamento desses pacientes (RUGGIERO *et al.*, 2009).

Estudos de casos clínicos têm demonstrado a eficácia do uso de mediadores celulares, como o plasma rico em plaquetas associado ao debridamento

cirúrgico, antibioticoterapia prolongada, irrigação com antimicrobianos e controle clínico e radiográfico para o tratamento da osteonecrose avascular dos maxilares (CURI *et al.*, 2007).

4 CONCLUSÃO

Os profissionais que prescrevem o BF devem informar o paciente quanto ao risco de desenvolvimento da OAB após a realização de procedimentos cirúrgicos e reabilitadores na cavidade bucal. É fundamental o conhecimento da relação entre o uso de BF e a osteonecrose dos maxilares, tendo em vista a variedade de indicações que este fármaco possui e a alta probabilidade de se deparar com pacientes que estão sob tratamento com este medicamento, de modo que os profissionais possam identificar os primeiros sinais e sintomas desta complicação.

Tendo em vista a dificuldade de tratamento e o risco representado pelas intervenções cirúrgicas dos maxilares, os pacientes que serão submetidos ao uso de BF devem passar por um criterioso exame odontológico, e todos os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados previamente ao início da terapia com o medicamento. A prevenção é a principal arma no combate à OAB, portanto os pacientes devem ser orientados a procurar um cirurgião-dentista, antes, durante e após o início da terapia com BF. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imaginológica oral antes do tratamento com BF ser iniciado, para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a OAB.

5 REFERÊNCIAS

- AGRILLO, A.; PETRUCCI, M. T.; TEDALDI, M.; MUSTAZZA, M. C. MARINO, S. M. GALLUCCI, C. LANNETTI, G. **J. Craniofac Surg.** 17(6):1080-1083, 2006.
- ALLEN, M. R.; BURR, D. B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. **J Oral Maxillofac Surg.** 67(5 Suppl):61-70, 2009.
- ANGUITA, T. C.; AGURTO, J. P.; ROA, I. E.; LAISSLE, G. C. Osteonecrosis asociada al uso de bifosfonatos: A propósito de un caso clínico. **Rev Méd Chile.** 134:1161-1165, 2006.
- ARCE K, ASSAEL LA, WEISSMAN JL, MARKIEWICZ MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **J Oral Maxillofac Surg.** 67(5 Suppl):75-84, 2009.
- ASSAEL, L. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 125-6, 2004.
- BADROS, A.; WEIKEL, D.; SALAMA, A. *et al.*, Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **J. Clin. Oncol.**, v. 24, n. 6, p. 945-52, 2006.
- BAGAN, J. V.; JIMENEZ, Y.; MURILLO, J.; HERNANDEZ, S.; POVEDA, R.; SANCHIS, J. M; DIAZ, J. M.; SCULLY, C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. **Oral Oncol** 42:327–29, 2006.
- BERENSON, J.R.; HILLNER, B. E.; KYLE, R. A.; ANDERSON, K.; LIPTON, A.; *et al.* American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol.** 20(17):3719-36, 2002.
- BISDAS, S. M.; CHAMBRON; P. N., SMOLARZ, A.; SADER, R.; VOGL, T. J.; MACK, M. G. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. **Clin Radiol** 63(1):71-7, 2008.
- BRAUN, E; LACONO, V.J. Bisphosphonates: a review of pharmacology and implications for patient management. **Perio Clin Investig.** 1:1-20, 2005.
- CASTRO, L. F.; FERREIRA, A. G.; FERREIRA E. I. Bifosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Quim. Nova.** 27:456-460, 2004.
- CURI, M. M.; COSSOLIN, G. S.; KOGA, D. H.; ARAÚJO, S. R.; FEHER, O.; DOS SANTOS, M. O.; *et al.* Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone

resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 3 cases. **J Oral Maxillofac Surg.** 65(2):349-55, 2007.

FANTASIA J.E. Bisphosphonates – what the dentists needs to know: practical considerations. **J Oral Maxillofac Surg.** 67(5 Suppl):75-84, 2009.

FEDE, O. D.; FUSCO, V.; MATRANGA, D.; SOLAZZO, L.; GABRIELE, M.; GAETA, G. M.; FAVIA, G.; SPRINI, D.; PELUSO, F.; COLELLA, G.; VESCOVI, P.; CAMPISI, G. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 italian cases. **European journal of internal medicine**, 2013

FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: Síntese, Análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim. Nova.** 28(2), pp. 274-280, 2005.

FILLEUL, O.; CROMPOT, E.; SAUSSEZ, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. **J Cancer Res Clin Oncol.** 136(8):1117-24, 2010.

FLEISH, H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res.**, 4(1), pp.30-4, 2002.

FLEISH, H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. **Endocrine Reviews.** 19(1), pp. 80-100, 2007

GREENSBURG, M. S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Med Pral Pathol Oral Radiol Endo.** 98:259-60, 2004.

HEWITT, C.; FARAH, C. S. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. **J. Oral Pathol Med** 36:319-28, 2007.

HOFF, A.O.; TOTH, B.; HU, M.; HORTOBAGYI, G.N.; GAGEL, R.F. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Ann N Y Acad Sci.** 1218:47-54, 2011.

HUTCHINSON, M, O'RYAN F, CHAVEZ V, LATHON PV, SANCHEZ G, HATCHER DC, INDRESANO AT, LO JC. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. **J Oral Maxillofac Surg.** 68(9):2232-40, 2010.

JUNIOR, C. D. F.; CASADO, P. L.; BARBOZA, E. S. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **R. Periodontia.** Volume 17. Número 04. p. 24-30. Dezembro, 2007.

KOS, M.; KUEBLER J. F.; LUCZAK, K; ENGELKE, W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A review of 34 cases and evaluation of risk. **Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery.** 38, 255 e 259, 2010.

LANDESBERG, R.; WOO, V.; CREMERS, S.; COZIN, M.; MAROLT, D.; VUNJAK-NOVAKOVIC, G.; KOUSTENI, S.; RAGHAVAN, S. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. **Ann N Y Acad Sci**, 2011.

MARIOTTI, A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **J Dent Educ**. 72(8):919-29, 2008.

MARTIN, T.J.; GILL, V. Bisphosphonates—Mechanism of action. Experimental and clinical pharmacology. **Auctr Preser** 23:130, 2000

MARTINS, M. A. T.; GIGLIO, A. D.; MARTINS. M. D. VANESSA C. S.; PAVESI, V. C. S.; LASCALA, C. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 31(1):41-46, 2009.

MARX, R. E. Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. oral Maxillofac. Surg.** v. 61, p. 1115-7, 2003.

MARX, R. E. Oral & intravenous Bisphosphonates- induced osteonecrosis of the jaws: **Quintessence Publishing Co, Inc**, 2007.

MARX, R.E; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. “ Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment”. **J Oral Maxillofac Surg**. 63:1567–1575, 2005.

MARX, R.E.; CILLO, J.E.; ULLOA, J.J.: Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 65:2397, 2007.

MARX, R. E. Uncovering the Cause of “Phossy Jaw” Circa 1858 to 1906: Oral and Maxillofacial Surgery Closed Case Files—Case Closed. **J Oral Maxillofac Surg** 66:2356-2363, 2008.

MEHROTRA, B.; RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate related osteonecrosis (BRON) of the jaw: single institutional update. **Blood**. 106: 291, 2005.

MELO, A. C.; BASTOS, M.; BASTOS, M. R.; LOUREIRO, A. S.; ARAUJO, S. S. Osteonecrose da mandíbula em paciente portador de mieloma múltiplo— patologia secundária ao uso do pamidronato. **Revista Brasileira de hematologia e hemoterapia**. 27: 221-2, 2005.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P. L.; SIEGEL, M.; WOO, S. B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc** 136(12):1658-1668, 2006.

MIGLIORATI, C.A.; EPSTEIN, J.B.; ABT, E.; BERENSON, J.R. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. **Nat Rev Endocrinol.** 7(1):34-42, 2011.

MIGLIORATI, C. A.; WOO, S.B.; HEWSON, I.; BARASCH, A.; ELTING, L. S.; SPIJKER, F. K.; BRENNAN, M. T. Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. **Support Care Cancer.** 18(8):1099-106, 2010.

MILES, A. E. Phosphorus necrosis of the jaw: "phossy jaw". **Br. dent. J.**, v. 133, p. 203, 1972.

NASE, J. B.; SUZUKI, J. B. Osteonecrosis of jaw and oral bisphosphonate treatment. **J Am Dent Assoc.** 137(8), pp. 1115-9, 1169-70, 2006.

NETTO, H. D. M.; LISBOA, R. B.; ORTEGA, R. L.; MAZZONETTO, R. Osteonecrose mandibular após terapia por implantes osseointegrados decorrente do uso do bifosfonato: revisão de literatura e relato de caso. **Implantnews.** 4:427-30, 2007.

POLIZZOTTO, M.N.; COUSINS, V.; SCHWARER, A.P.: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. **Br J Haematol.** 132:114, 2006.

RESOZKA, A. A.; RODAN, G. A. Bisphosphonate mechanism of action. **Current rheumatology reports.** 5(1), pp. 65-74, 2003.

RAJE, N.; WOO, S.B.; HANDE, K.; *et al*: Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multiple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. **Clin Cancer Res.** 14:2387, 2008.

RUGGIERO, S. L.; CHAUDHRY, A. N. Osteonecrosis and Bisphosphonates in Oral and Maxillofacial Surgery. **Oral Maxillofacial Surg Clin. N Am** 19. 199–206, 2007.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; MOORE, P. K. **Farmacologia.** 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RUGGIERO, S.L.; DREW, S.J.: Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **J Dent Res.** 86:1013, 2007.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; ASSAEL, L. A.; LANDESBURG, R.; MARX, R. E.; MEHROTRA, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.** 67 (5 Suppl), 2–12, 2009.

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.** 62:527, 2004.

SEDGHIZADEH, P.P.; KUMAR, S.K.S.; GORUR, A.; *et al*: Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. **J Oral Maxillofac Surg.** 66:767, 2008.

SARIN J.; DEROSI, S.S.; AKINTOYE, S.O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. **Oral Dis.** 14(3):277-85, 2008.

SCOLETTA, M.; ARDUINO, P.G.; REGGIO, L.; DALMASSO, P.; AND MOZZATI, M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. Photomed. **Laser Surg**, 2009.

SCULLY, C.; MADRID, C.; BAGAN, J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. **Implant Dentistry.** 15:212-215, 2006.

STARCK, W. J.; EPKER, B. N. Failure of osseointegrated dental implants after bisphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. **Int. J. oral Maxillofac. Surg.**, v. 10, p. 74-8, 1995.

TENENBAUM, H.C.; SHELEMAY, A.; GIRARD. B.; ZOHAR, R.; FRITZ, P. C. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnosis uses. **J Periodontol.** 73:813-22, 2002.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MANFREDI, M. et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Clinical experience in 28 cases. **Photomed Laser Surg.** 26, 37–46, 2008.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MANFREDI, M. et al. (2010). Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers Med. Sci.** 25, 101–113. Epub Jun 19, 2009.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M.; FORNAINI, C.; NAMMOUR, S.; and MANFREDI, M. (2007). Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.** 45, 628–632. Epub May 23, 2007.

WANG, H. L.; WEBER D.; MCCAULEY L. K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **J Periodontol** 78:584-594, 2007.

WOO, S.B.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR J.R. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Ann Intern Med.** 144(10):753-61, 2006.

YAMAZAKI, T.; YAMORI, M.; ISHIZAKI, T.; ASAI, K.; GOTO, K.; TAKAHASHI. K.; NAKAYAMA, T.; BESSHO, K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.** 41: 1397–1403, 2012.