

FRANKLIN BARBOSA DE FRANÇA

OSTEOQUIMIONECROSE DOS MAXILARES POR
BISFOSFONATOS

ARACAJU/SE

2017

FRANKLIN BARBOSA DE FRANÇA

OSTEOQUIMIONECROSE DOS MAXILARES POR
BISFOSFONATOS

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista.

**Orientador: Prof. Dr. Bernardo
Ferreira Brasileiro**

ARACAJU/SE

2017

França, Franklin Barbosa de França

OSTEOQUIMIONECROSE DOS MAXILARES POR
BISFOSFONATOS / Franklin Barbosa de França

Monografia apresentada ao Departamento de Odontologia como requisito parcial à conclusão do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de Cirurgião-dentista – UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE. ARACAJU, 2017.

Área de concentração: Estágio em Clínica Odontológica Integrada

Orientador: Bernardo Ferreira Brasileiro

Unitermos: Bisfosfonatos. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a disfosfonatos.

FRANKLIN BARBOSA DE FRANÇA

OSTEOQUIMIONECROSE DOS MAXILARES POR
BISFOSFONATOS

Aracaju, ____/____/____.

Monografia aprovada como requisito parcial à conclusão do Curso de Odontologia da Universidade Federal de Sergipe para obtenção do grau de cirurgião-dentista.

Prof. Dr. Bernardo Ferreira Brasileiro

Orientador – Pres. Banca Examinadora

CD Auremir Rocha Melo

Examinador

Prof. Dr. Luiz Carlos Ferreira da Silva

Examinador

DEDICATÓRIA

Aos meus irmãos, Fabricio e Oziel, que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos e para o que eu precisasse.

A minha amada, Emmeline, sempre companheira e amiga, que a todo momento me incentivou a me qualificar profissionalmente.

Aos meus pais, Elvira e França, pela educação, valores, princípios, incentivo, dedicação e amor incondicional. Vocês me deram tudo.

Aos pacientes, que literalmente, tiveram paciência, respeito e confiança. Foram vocês que ensinaram o que os professores não conseguiram.

Aos professores. Acredito não se escolhe ser professor, você é escolhido. Professor é a mais nobre profissão, mãe de todas as outras, é preciso ter dom. Com esse dom vocês puderam compartilhar muito do que sabem, sem vocês isso seria impossível.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Bernardo Ferreira Brasileiro, que prontamente me acolheu aceitando a incumbência de me orientar e pelo carinho e confiança depositada.

Ao Prof. Djenal Santana, filho de João Santana, o João do Galo, que assim como o pai, é um “homem símbolo de honestidade, lealdade, coragem, dedicação, generosidade e amor acima de tudo”. Ensinou técnicas, mas também como viver: muitas vezes é melhor ser uma violeta que uma rosa.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos. Não esquecerei o momento que me chamou em particular para me mandar estudar mais, aquilo não fazia parte da ementa, mas fazia parte do carinho que o senhor sempre teve por mim. Muito obrigado por me ensinar que portas podem, sim, serem abertas.

Ao Prof. José Augusto, que não só me acolheu no Hospital de Cirurgia, como também em sua vida. Permitiu-me pensar longe, criamos a primeira liga acadêmica de odontologia do Estado de Sergipe, a LIHOSP-SE. As madrugadas no Hospital no centro cirúrgico foram verdadeiros aprendizados. Obrigado por me ensinar a oração de São Francisco de Assis, não tenha dúvidas: “onde houver dor, que eu leve a esperança”.

Ao Prof. Paulo Barreto, que mesmo com meu pouco conhecimento científico me permitiu acompanhá-lo em seus plantões em Itabaiana, Arapiraca, Aracaju e abriu as portas de seu consultório para que eu pudesse cada vez mais aprender. Muito obrigado por tudo que o senhor me proporcionou. Vou sentir falta de comer pão com requeijão e café em Propriá voltando de Arapiraca.

A todas as auxiliares de consultório que tive o prazer de estar ao lado durante a graduação, vocês são imprescindíveis. Muito obrigado pela paciência que tiveram comigo. Vocês são um anjo.

Aos meus amigos Mateus, Mayke, João Paulo, Farley, Monizy, Alaisy, Diego, Leo e Helhinho, vocês fizeram com que o fardo não fosse tão pesado.

Aos meus colegas de trabalho da SMTT que nunca mediram esforços para me ajudar a conciliar o trabalho com a vida acadêmica. Sem dúvidas, isso não seria possível sem ajuda de vocês.

Ao meu amor, Emmeline, por sempre me apoiar em todas as minhas decisões e me trazer um pouco mais de tranquilidade sempre. Você sempre me impressiona e surpreende positivamente.

A minha família que sempre tiveram uma palavra boa para me dar, quando eu estava aflito com as responsabilidades da graduação.

Meus sinceros agradecimentos.

A Deus, por me propiciar tudo isso e me permitir ter essas pessoas maravilhosas ao meu lado.

“Curar é uma questão de tempo, mas às vezes é também uma questão de oportunidade.”

RESUMO

Dentre as complicações decorrentes do uso dos bisfosfonatos, a osteoquimionecrose dos maxilares é uma das mais importantes na Odontologia. Os bisfosfonatos são compostos medicamentosos semelhante ao pirofosfato que atuam inibindo a atividade osteoclástica. Tem sido muito prescrito no tratamento de doenças ósseas metabólicas, como a osteoporose, e nas patologias oncológicas. Dependendo da droga e de sua indicação, eles podem ser administrados por via endovenosa ou oral. Esta patologia 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 geral realizar uma revisão de literatura sobre osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos, relacionando ao uso dos bisfosfonatos, o histórico, a etiopatogenia, características clínicas e imaginológicas, prevenção e tratamento.

Descritores: Bisfosfonatos. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a disfosfonatos.

ABSTRACT

Among the complications resulting from the use of bisphosphonates, osteochemionecrosis of the jaws is one of the most important in dentistry. Bisphosphonates are pyrophosphate-like drug compounds that act to inhibit osteoclast activity. It has long been prescribed in the treatment of metabolic bone diseases, such as osteoporosis, and in cancer pathologies. Depending on the drug and its indication, they may be given intravenously or orally. This pathology consists of bone necrosis in the maxillofacial region that persists for eight or more weeks in patients under current or previous treatment with these drugs and without a history of radiotherapy in the maxillomandibular complex. It may be caused by poor healing of the maxillary bone tissue after an invasive dental procedure, or it may occur spontaneously without any apparent triggering factor. The objective of this work is to review the literature on osteochemionecrosis of the maxillae by bisphosphonates, relating to the use of bisphosphonates, history, etiopathogenesis, clinical and imaging characteristics, prevention and treatment.

Key-words: Bisphosphonate. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais
ASBMR	American Society for Bone and Mineral Research
BF	bisfosfonatos
BMP	proteína óssea morfogenética
EV	endovenoso
FIG	figura
GTPase	enzimas guanosina-trifosfato
ILG ₁	fator de crescimento insulínico 1
ILG ₂	fator de crescimento insulínico 2
NIT	bisfosfonato nitrogenado
OMB	osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos
TAB	tabela

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Características dos bisfosfonatos disponíveis no mercado brasileiro.....	23
--	----

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Exposição óssea espontânea de cortical lingual em região molar mandibular é uma apresentação comum da OMB.....	18
Figura 2. Ausência de cicatrização do osso exposto desenvolvido após a remoção de um incisivo central superior e do incisivo lateral adjacente.....	18
Figura 3. Fratura de fêmur atípica causada por uso prolongado de alendronato (Fosamax).....	18
Figura 4. Estrutura química do pirofosfato e do bisfosfonato.....	19
Figura 5. As doses repetidas de bifosfonatos intravenosos e bifosfonatos nitrogenados orais acumulam-se nos ossos. No entanto, os primeiros acumulam quantidades tóxicas muito mais rápidas. Figura modificada.....	19
Figura 6. Foto micrografia de osso necrótico de um paciente com OMB. Observe as lacunas osteolíticas vazias após a morte de osteoclastos (ampliação original x10).....	20
Figura 7. Fotomicrografia da remodelação óssea normal com reabsorção osteoclástica e diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos, que produzem osteóide novo. A área mostrada aqui é conhecida como uma unidade metabólica óssea (ampliação original x10).....	20
Figura 8. Hipermineralização óssea mandibular causada por tratamento com alendronato.....	21
Figura 9. Esclerose radiográfica da lamina dura mandibular em paciente tratado da osteoporose com um BF oral por 4 anos.....	21
Figura 10. Exposição óssea alveolar é o ponto de partida da OMB.....	21
Figura 11. Áreas edêntulas sob prótese também podem desenvolver osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos devido à pressão oclusal da prótese, causando remodelação da crista óssea alveolar.....	22

Figura 12. Área edêntula de OMB que progrediu para uma fratura patológica. Observa-se também a presença de esclerose do osso alveolar mandibular bem como sua ausência no ramo.....	22
Figura 13. Osteosclerose radiográfica no osso alveolar do segundo molar inferior.....	27
Figura 14. Como a osteonecrose induzida por bisfosfonatos persiste, geralmente exhibe osteólise e se estende para a borda inferior.....	27
Figura 15. OMB persistente. Osteólise e osteosclerose tornam-se mais evidentes.....	27
Figura 16. OMB acompanhada de infecção secundária podendo se estender para dentro do bordo inferior, gerando risco de fratura patológica.....	27
Figura 17. O alargamento do espaço do ligamento periodontal pode ser um sinal precoce ou evidente de toxicidade dos BF no osso alveolar e também está associado a osteólise significativa.....	28

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVO	16
2.1. OBJETIVO GERAL.....	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	16
3.1. HISTÓRICO E DESCRIÇÃO.....	16
3.1.1. Histórico	16
3.1.2. Descrição.....	17
3.2. BISFOSFONATOS	18
3.2.1. Estrutura molecular e atividade farmacológica	18
3.2.2. Predileção pelos ossos maxilares	21
3.2.3. Vias de administração	23
3.2.3.1. Bisfosfonatos via oral	24
3.2.3.2. Bisfosfonatos via endovenosa	24
3.3. ASPECTOS CLÍNICOS.....	24
3.4. FATORES DE RISCO	25
3.4.1. Os implantes osseointegrados e a OMB.....	26
3.5. ASPECTOS RADIOGRÁFICOS.....	26
3.6. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS	28
3.7. ESTÁGIOS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO.....	29
3.8. PREVENÇÃO.....	30
4. DISCUSSÃO	30
5. CONCLUSÃO	32
6. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

É condição *sine qua non* a realização da anamnese detalhada a respeito da condição de saúde geral do paciente e de possíveis terapêuticas medicamentosas em curso, as quais podem alterar todo o diagnóstico, plano de tratamento e prognóstico do caso.

O conhecimento dos efeitos colaterais e adversos dos medicamentos tem importância significativa na escolha das drogas a serem prescritas. Entretanto, infelizmente nem sempre se tem o conhecimento total sobre os efeitos deletérios de cada fármaco. Dessa forma, a causa para determinado efeito adverso pode ser descoberta depois de anos da liberação da droga, em particular os bisfosfonatos.

Os bisfosfonatos (BF) são uma classe de medicamentos análogos do pirofosfato, estáveis, que modulam o metabolismo do osso, e são geralmente usados para tratar certas doenças que estão relacionadas a reabsorção óssea, tais como a osteoporose, doença de Paget, a hipercalcemia associada a diferentes doenças malignas como o mieloma múltiplo e metástases ósseas secundária a tumores sólidos de mama ou outras localizações (GAVALDÁ, 2016). Tem-se estudado também sua relação com a redução de perda óssea associada a problemas periodontais (TENENBAUM, 2002; BHARDWAJ, 2012).

Os BF são agentes antirreabsortivos, que são envolvidos por osteoclastos por meio de endocitose e resultando na inibição da atividade osteoclástica através de diferentes mecanismos. Atuando diretamente sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição na reabsorção óssea, que predomina o processo de formação óssea, conseguindo-se um quadro positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (ROSINI et al., 2015).

A alta afinidade dos BF pelo principal componente mineral constituinte do osso, hidroxiapatita, e a meia-vida farmacológica que pode durar de meses a anos têm possibilitado a utilização no planejamento através de liberação lenta e contínua por via endovenosa e oral (FUNG et al., 2015). O efeito destes fármacos pode se apresentar após dez anos do fim da terapêutica instituída (KHAN et al., 2015).

Estas drogas apresentam alguns efeitos adversos conhecidos: alterações gastrintestinais e, ocasionalmente, dor óssea. O alendronato, um dos bisfosfonatos mais utilizados, foi relacionado a quadros de esofagite (FUNG et al., 2015). Recentemente foi identificada uma nova complicação, com manifestação bucal, denominada osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos (OMB), definida pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não repara dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde, em um paciente que estava a receber

ou tinha sido exposto a um BF e que não tenha recebido terapia radioativa na região craniofacial, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea decorrente de trauma local ou até mesmo sem um motivo aparente (KHAN et al., 2015).

Os pacientes que fazem uso de BF por via intravenosa são claramente mais suscetíveis a OMB do que aqueles que receberam a droga por via oral (GAVALDÁ, 2016). Os primeiros relatos de OMB envolveram pacientes que faziam uso de BF intravenosos para tratamento de doenças ósseas metastáticas (MARX, 2003). Alguns casos têm sido associados ao uso de BF orais, como o alendronato, muito utilizado nos casos de osteoporose/osteopenia (CHADHA, 2013).

Ainda não se chegou a um consenso absoluto das causas da OMB, mas acredita-se que surge 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 OMB (RISTOW et al., 2014). Assim sendo este trabalho tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos e relacionar a osteoquimionecrose dos maxilares ao uso dos bisfosfonatos, o histórico, a etiopatogenia, características clínicas e imaginológicas, prevenção e tratamento; e sugerir protocolos de prevenção e tratamento ao cirurgião-dentista quanto a osteonecrose dos maxilares após procedimentos cirúrgicos em maxila ou mandíbula em pacientes que estão sob tratamento com bisfosfonatos.

2. OBJETIVO

2.1. OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão de literatura sobre osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Relacionar a osteoquimionecrose dos maxilares ao uso dos bisfosfonatos, o histórico, a etiopatogenia, características clínicas e imaginológicas, prevenção e tratamento;

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. HISTÓRICO E DESCRIÇÃO

3.1.1. Histórico

A produção de bisfosfonatos iniciou na Alemanha em 1865, por Menschutkin. As primeiras utilizações foram para fins industriais, como emolientes, anticorrosivos e antisedimentação (GRAHAM, 1973; RODD, 2001)

Por volta de 1960, o suíço Fleisch observou que o pirofosfato, o mais simples fosfato condensado, de alguma forma os cristais de fosfato eram unidos ao cálcio e dificultava a formação de cristais e dissolução *in vitro*. Mais tarde, eles demonstraram que o pirofosfato inibia a calcificação, mas não em experimentos *in vivo*, quando administrados por via oral, devido a sua degradação no trato gastrointestinal. Passados mais de 30 anos, novas pesquisas comprovaram que eram efetivos no controle da formação e dissolução do fosfato de cálcio, bem como na mineralização e reabsorção óssea, iniciando-se sua utilização terapêutica, todavia desde os anos 90, os bisfosfonatos são utilizados como medicamentos (CARVALHO, 2008).

Em 2003, foi relatado pela primeira vez a osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos administrados por via intravenosa (MARX, 2003).

Desde então, muitos trabalhos têm sido realizados com o objetivo de orientar a necessidade de cuidados com esses fármacos e a atenção para evitar o desenvolvimento da osteoquimionecrose dos maxilares.

3.1.2. Descrição

A OMB é definida pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não repara dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde, em um paciente que estava a receber ou tinha sido exposto a um BF e que não tenha recebido terapia radioativa na região craniofacial, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea decorrente de trauma local ou até mesmo sem um motivo aparente (KHAN et al., 2015).

Clinicamente, a doença apresenta-se como osso alveolar exposto que ocorre espontaneamente (ver Fig.1) ou torna-se evidente após um procedimento cirúrgico invasivo, como exodontia, apicectomia, cirurgia periodontal ou instalação de implantes dentários (ver Fig. 2). A doença manifesta-se principalmente nos ossos maxilares e ainda não foi relatada em outro tipo de osso como osso exposto; contudo, recentes relatos têm identificado fraturas de fêmur causadas por um longo tempo do uso de alendronato (ver Fig. 3) (LEE, 2008; NEVIASER, 2008).



Figura 1. Exposição óssea espontânea de cortical lingual em região molar mandibular é uma apresentação comum da OMB (MARX, 2011).



Figura 2. Ausência de cicatrização do osso exposto desenvolvido após a remoção de um incisivo central superior e do incisivo lateral adjacente (MARX, 2011).



Figura 3. Fratura de fêmur atípica causada por uso prolongado de alendronato (Fosamax) (MARX, 2011).

3.2. BISFOSFONATOS

3.2.1. Estrutura molecular e atividade farmacológica

Os BF são compostos sintéticos análogos dos pirofosfatos. O pirofosfato é um composto natural que inibe a reabsorção óssea, mas que não pode ser usado como medicação porque sofre hidrólise facilmente. A única diferença entre eles quanto a estrutura química é que o BF apresenta um grupo carbono em vez de oxigênio (ver Fig. 4), permitindo diversas outras ligações químicas, e uma maior resistência à hidrólise (DANNEMANN, 2006). Isto explica o

acúmulo de BF na matriz óssea e a meia-vida extremamente longa de mais de 11 anos no osso (RUSSEL, 1999; GLOWACKI, 2005; LASSITER, et al. 2005).

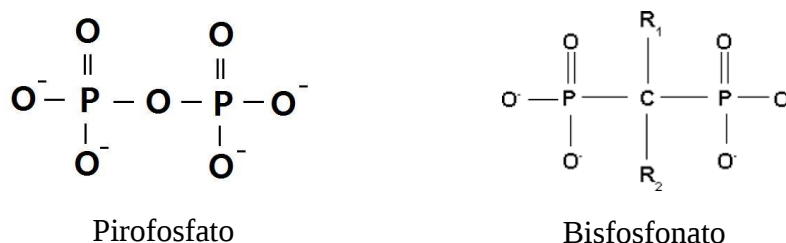


Figura. 4. Estrutura química do pirofosfato e do bisfosfonato.

A união com grupos amina, que substituem a cadeia R_2 aumenta consideravelmente a potência do fármaco e torna os BF bastante ativos (FELGUEIRAS, 2008). 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 predileção para este último íon.

A elevada afinidade dos BF ao cálcio torna a matriz óssea mineralizada um alvo seletivo in vivo, em particular para os locais onde a remodelação óssea está exacerbada (FUNG et al., 2015), como na crista óssea alveolar.

O princípio de ação biológica de todo BF é inibir a reabsorção óssea e a renovação óssea e, portanto, reduzir os níveis séricos de cálcio. A razão para este poder antiosteoclástico ou antirreabsortivo é a inibição e/ou irreversível morte celular dos osteoclastos. Além disso, repetidas doses de BF se acumulam na matriz óssea (ver Fig. 5).

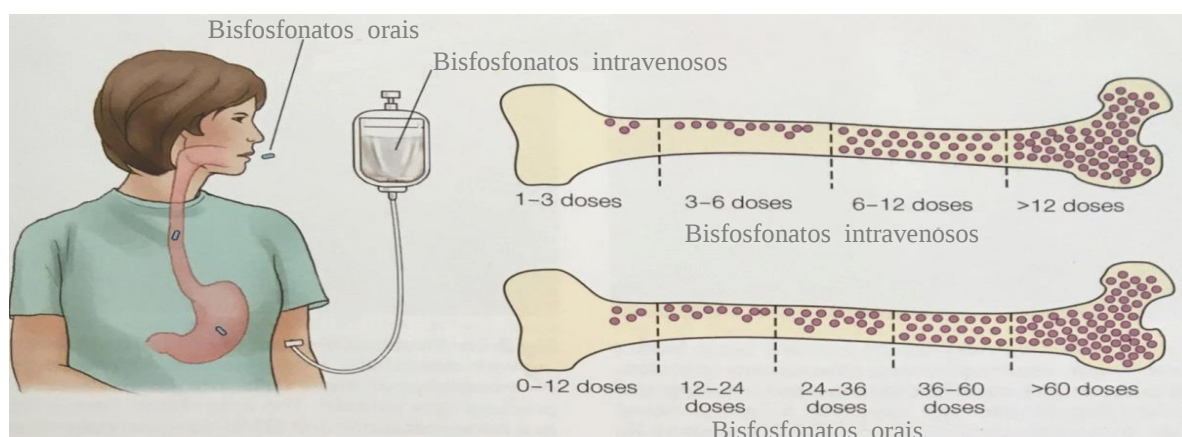


Figura 5. As doses repetidas de bifosfonatos intravenosos e bifosfonatos nitrogenados orais acumulam-se nos ossos. No entanto, os primeiros acumulam quantidades tóxicas muito mais rápidas. Figura modificada (MARX, 2011).

Durante a remodelação óssea normal, osteoclastos reabsorvem o osso e ingerem o BF, que funcionam como um análogo do isoprenóide. Este isoprenóide é essencial para a prenilação (adição de moléculas hidrofóbicas a proteínas) de enzimas guanosina-trifosfato (GTPase), as quais previnem a apoptose dos osteoclastos (LUCKMAN, 1998). Sem reabsorção óssea e a liberação concomitante de proteínas de indução óssea como a proteína óssea morfogenética (BMP) e os fatores de crescimento insulínicos 1 e 2 (ILG₁ e ILG₂), o osso velho não é removido e uma nova célula óssea não é formada. Dessa forma, o osso velho sobrevive muito além de sua vida programada. Por causa do osteócito, que não é uma célula imortal, ele eventualmente morre deixando o osso morto para trás. A função do osteócito não é formar osso novo – que é função do osteoblasto – mas sim agir como um mecanorreceptor para manter a matriz mineral de osso existente.

Portanto, se o osteócito sobrevive à remodelação óssea normal, ele acrescenta mais matriz mineral para o osso (ver Fig. 6, 7 e 8). Essa hipermineralização é observada em associação com a toxicidade dos bisfosfonatos como esclerose da lâmina dura, seguida de maior osteosclerose generalizada no osso alveolar (ver Fig. 9).

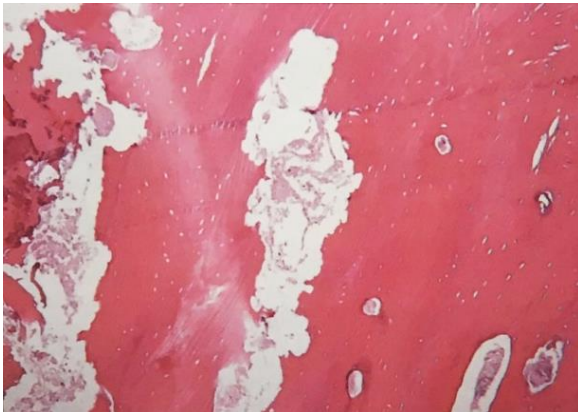


Figura 6. Foto micrografia de osso necrótico de um paciente com OMB. Observe as lacunas osteolíticas vazias após a morte de osteoclastos (ampliação original x10) (MARX, 2011).

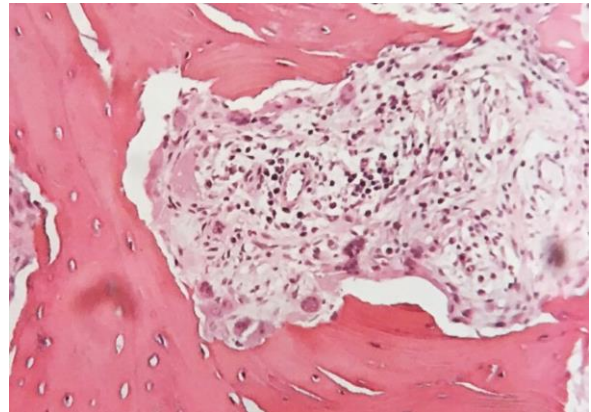


Figura 7. Fotomicrografia da remodelação óssea normal com reabsorção osteoclástica e diferenciação de células-tronco mesenquimais em osteoblastos, que produzem osteóide novo. A área mostrada aqui é conhecida como uma unidade metabólica óssea (ampliação original x10) (MARX, 2011).

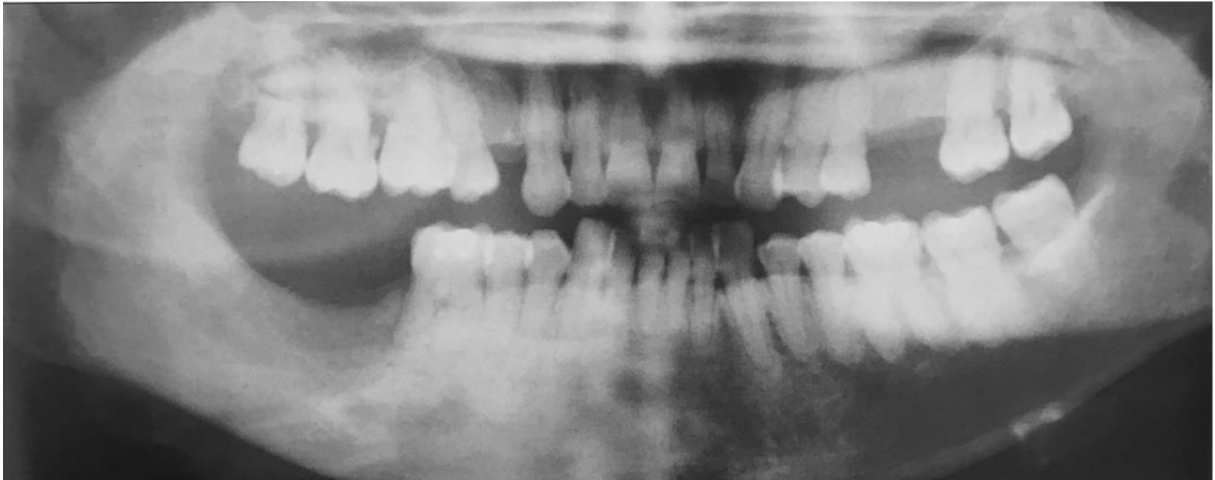


Figura 8. Hipermineralização óssea mandibular causada por tratamento com alendronato (MARX, 2011).



Figura 9. Esclerose radiográfica da lamina dura mandibular em paciente tratado da osteoporose com um BF oral por 4 anos (MARX, 2011).

3.2.2. Predileção pelos ossos maxilares

Na análise do processo de predileção é preciso observar cuidadosamente de onde se desenvolve a exposição óssea dos maxilares: o processo alveolar (ver Fig. 10).

Em 1997, Dixon e colaboradores documentaram a taxa de remodelação óssea em vários locais e encontram que a crista alveolar remodela 10 vezes a taxa da tíbia, e 5 vezes a taxa da borda inferior da mandíbula. Como resultado, o osso alveolar tem uma maior captação de BF e facilmente acumula maiores concentrações. O que esse estudo também demonstra é que o osso alveolar depende mais da reabsorção/remodelação e renovação óssea osteoclástica que qualquer outro osso do esqueleto adulto (DIXON et al., 1997).



Figura 10. Exposição óssea alveolar é o ponto de partida da OMB (MARX, 2011).

A lâmina dura está sempre se remodelando para se ajustar as forças oclusais, que é uma resposta normal. No entanto, se o paciente tiver absorvido e acumulado uma quantidade suficiente de BF, a lâmina dura não pode remodelar-se e, em vez disso, torna-se hipermineralizada. Isto explica o aumento da esclerose observada na lâmina dura e o espessamento do ligamento periodontal.

Se mais BF se acumularem nos ossos à medida que a demanda de remodelagem continua, ou se ocorrer um trauma local como a remoção de uma unidade dentária, o osso alveolar não poderá mais responder com nova formação óssea e torna-se necrótico. A mucosa alveolar sobreposta é consequentemente privada de seu suprimento sanguíneo e se rompe, levando à exposição óssea observada clinicamente.

No entanto, a OMB é encontrada não só nas áreas dentadas, mas também sobre torus e em pacientes edêntulos parcial ou completamente (MAKIGUSA, 2009). Em pacientes edêntulos, o simples ato de usar próteses dentárias ou mesmo mastigar em áreas edêntulas faz com que o osso alveolar reabsorva e remodele a uma taxa significativa. Devido ao mesmo aumento da taxa de remodelação/renovação óssea, até mesmo as cristas alveolares edêntulas desenvolvem a osteoquimioneecrose dos maxilares por bisfosfonatos (ver Fig. 11 e 12) (MARX, 2011).



Figura 11. Áreas edêntulas sob prótese também podem desenvolver osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos devido à pressão oclusal da prótese, causando remodelação da crista óssea alveolar (MARX, 2011).

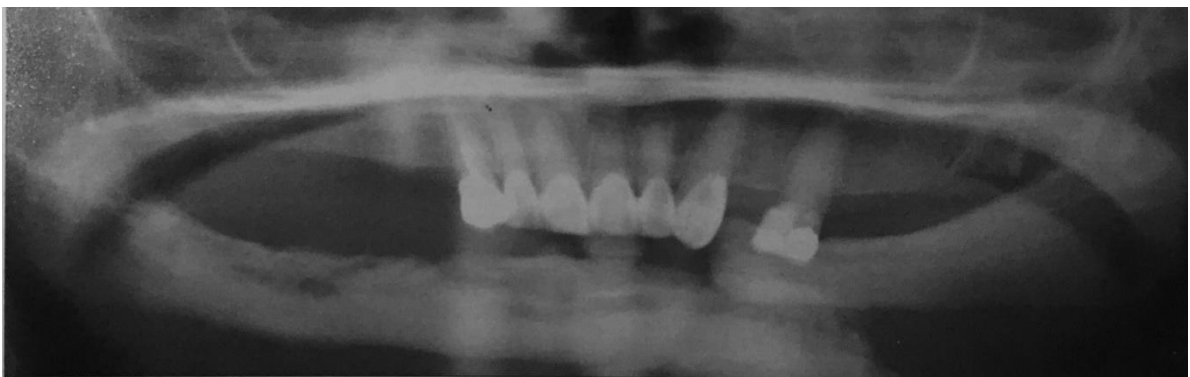


Figura 12. Área edêntula de OMB que progrediu para uma fratura patológica. Observa-se também a presença de esclerose do osso alveolar mandibular bem como sua ausência no ramo (MARX, 2011).

3.2.3. Vias de administração

Os BF disponíveis no mercado são administrados pelas vias endovenosa ou oral e por haver diversos grupos de BF, a utilização da droga depende das propriedades químicas, grau de efetividade e forma de apresentação.

O quadro 1, exibe os nomes comerciais, indicações primárias, dosagens recomendadas, potência relativa e a via de administração dos BF disponíveis no mercado brasileiro. Fosamax (alendronato) é um BF nitrogenado e a droga mais comumente utilizada para tratamento de osteoporose. Em 2003, aproximadamente 17 milhões de prescrições de Fosamax foram realizadas (MARX, 2011). Aredia (pamidronato), introduzido na década de 1990, foi o primeiro BF intravenoso para inibir reabsorção óssea relacionada ao câncer em paciente com mieloma múltiplo e metástase de câncer de pulmão, como também para reverter hipercalcemia de malignidade (NOVARTIS, 2004). Todos os BF administrados via oral têm uma potência estimada de 1.000 vezes maior que o Didronel (NOVARTIS, 2004).

Quadro 1 - Características dos bisfosfonatos disponíveis no mercado brasileiro

Genérico	Comercial	Nit	Indicações	Posologia	Potência*	Via
Etidronato	Didronel	Não	Paget	300-750mg/dia por 6 meses	1x	EV
Tiludronato	Skelid	Não	Paget	400mg/dia	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Não	Neoplasias	300mg/dia EV	10x	EV/Oral
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget/ Neoplasias	90mg	5.000x	EV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	Osteoporose e Paget	Osteoporose – 70mg/semana; 10mg/dia Paget – 40mg/dia por 6 meses	1.000x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Sim	Osteoporose	150mg	1.000x	EV/Oral
Residronato	Actonel	Sim	Osteoporose	5mg/dia 35mg/semana	1.000x	Oral
Zoledronato	Zometa	Sim	Paget/ Neoplasias	5mg/ano	10.000x	EV

*Potência relativa ao Etidronato.

Fonte: FERREIRA, 2007

3.2.3.1. Bisfosfonatos via oral

Bisfosfonatos orais são usados para tratar a osteoporose, osteopenia ou outras condições menos comuns, tais como a doença e osteogênese imperfeita de Paget (ROSELLA, 2016).

Em geral, os casos de OMB causados por BF orais diferem de três maneiras significativas daqueles causados por BF intravenosos (MARX et al., 2005). Primeiro, um maior período de exposição aos BF é necessário antes do desenvolvimento do osso exposto. Em segundo lugar, a quantidade de osso exposto é geralmente menor e os sintomas são menos graves. E em terceiro lugar, a descontinuação do BF pode levar a uma melhora gradual e até mesmo à reparação espontânea do osso exposto. Esta melhora clínica é mais responsiva aos desbridamento locais após cerca de 6 meses a 1 ano após a suspensão da terapia de medicamentos (MARX, 2011).

3.2.3.2. Bisfosfonatos via endovenosa

Os BF administrados por via endovenosa apesar de terem uma melhor absorção e consequente disponibilidade para a atividade farmacológica, eles são mais potentes do que os BF orais e o risco do desenvolvimento da OMB aumenta significativamente (CHAUDHRY, 2007). Por via endovenosa (EV), os BF são utilizados para tratar condições associadas ao câncer, bem como hipercalcemia de malignidade, complicações ósseas relacionadas com metástases ósseas de tumores sólidos e para tratamento de lesão lítica relacionada com mieloma múltiplo (BERENSON, 2002; ROSELLA, 2016).

3.3. ASPECTOS CLÍNICOS

A OMB apresenta-se como uma ulceração variavelmente dolorosa, normalmente envolvendo a região lingual posterior da mandíbula. Existe um assoalho insensível duro formado por exposição óssea necrótica. A úlcera pode persistir por períodos que variam entre alguns dias a vários meses (KHAN et al., 2015).

Os pacientes podem ser diagnosticados com OMB quando apresentarem características como deiscência da mucosa oral, exposição óssea maxilomandibular amarelada, irregular e com aparência necrótica (indolor ou dolorosa e espontânea ou após exodontia), sequestro ósseo, eritema gengival, secreção purulenta intra e extra-oral, odor fétido e mobilidade dentária (FILLEUL et al., 2010).

É importante compreender que os pacientes em risco para ou com OMB também podem apresentar-se com outras condições clínicas comuns e não devem ser confundidos com OMB. Além disso, é importante lembrar que o osso exposto ou sequestrado pode ocorrer em pacientes

que não necessariamente foram expostas a agentes antirreabsortivos ou anti-angiogênicos (RUGGIERO, 2014).

3.4. FATORES DE RISCO

O risco de OMB associada à terapia de BF via oral para osteoporose parece ser muito baixa, estimada entre 1 em 10.000. O risco de OMB em pacientes que estão sendo tratados com altas doses de BF intravenoso é claramente maior, na gama de 1-10 por 100 pacientes, dependendo da duração da terapia (KHOSLA, 2007). Embora os autores admitam que as estimativas de incidência podem ser imprecisas quando o número de casos é pequeno, ainda mais preocupante é o desenvolvimento de OMB no paciente placebo. Isto sugere que OMB não ocorre apenas em pacientes que tomam BF. Pode haver outro fator causador. (GRBIC, 2008).

Recentemente, outros agentes farmacológicos têm sido implicados no desenvolvimento da osteonecrose, tais como anti-reabsorção (Denosumabe) e terapias anti-angiogênicas (RUGGIERO, 2014). Embora vários fatores de risco e co-morbididades para o desenvolvimento de OMB tenham sido propostos, poucos foram completamente elucidados. O aumento da duração da terapia com BF é o fator de risco mais aceito, tanto com BF via oral quanto endovenoso (REIS, 2015).

Purcel & Boyd (2005) em uma sequência de relatos de 13 casos associaram uma maior prevalência de osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos em pacientes em terapia por via intravenosa.

Uma força-tarefa realizada em 2007 pela American Society for Bone and Mineral Research resumiu os fatores de risco que predisõem a OMB, mas reconhece que é muito fraco o poder de evidências desses fatores de risco, como bisfosfonatos intravenosos, tratamento de câncer e terapias anti-câncer, extração dentária, cirurgia oral com desgaste ósseo, má adaptação, aparelhos dentários, trauma intra-oral, duração da exposição ao tratamento com bisfosfonato, glicocorticóides, condições de comorbidade (isto é, malignidade), abuso de álcool e/ou tabaco e doenças dentárias ou periodontal pré-existent (KHOSLA et al., 2007) e reabilitações protéticas com o uso de implantes osseointegrados (WALTER et al., 2016).

Soulafa et al. (2009), relatou que bisfosfonatos nitrogenados apresentam risco maior para o desenvolvimento de osteonecrose do que os bisfosfonatos não nitrogenados e ainda que pacientes que fazem uso da terapia por indicação oncológica apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de osteonecrose em torno de 3 a 7%.

Segundo Khamaisi et al. (2008) citado por Carvalho et al. (2008) a existência de fatores sistêmicos, como diabetes mellitus e doença vascular periférica, podem ser predisponentes ao risco de desenvolver osteonecrose quando em associação a bisfosfonatos.

3.4.1. Os implantes osseointegrados e a OMB

Existem *guidelines* que descrevem como contraindicada e evitam a utilização de implantes ósseos em pacientes que são submetidos às terapêuticas com BF orais ou intravenosos e que possuem doenças de base oncológicas (MADRID et al., 2009; BORM et al., 2013). Por outro lado, há estudos que descrevem a segurança da cirurgia de implantes dentários em paciente com osteoporose sendo tratados com BF orais a menos de 5 anos (MADRID, 2009).

Segundo Abtahi et al. (2010), em um estudo realizado sobre a instalação de implantes dentários realizada com 5 pacientes edêntulos, visualizou a formação óssea em torno do implante sem sinais de atividade de reabsorção ou necrose óssea em um período de observação clínica e radiográfica de 6 meses.

Caso seja instalado implantes dentários, a manutenção deve seguir rigorosos acompanhamentos, incluindo métodos mecânicos para se prevenir peri-implantites. Se o quadro de OMB for instalado devem ser consideradas abordagens não cirúrgicas sendo que métodos farmacológicos devem ser prontamente iniciados (ASPENBERG, 2009).

As avaliações mencionam que existem apenas poucos estudos retrospectivos com força moderada de evidência que aborda este tópico. Nenhuma recomendação final pode ser dada, os BF orais e intravenosos não são vistos como contraindicações absolutas e os implantes dentários podem osseointegrar com êxito (CHADHA et al., 2013). Recomenda-se fazer uma avaliação de risco e informar ao paciente sobre o risco potencial do desenvolvimento de OMB.

3.5. ASPECTOS RADIOGRÁFICOS

A OMB sempre se origina no osso alveolar e pode estender-se para a basilar do osso ou do ramo mandibular (ver Fig. 13 – 16). Ocasionalmente, sinais radiográficos subclínicos – incluindo esclerose da lâmina dura, perda da lâmina dura e/ou espessamento do ligamento periodontal (ver Fig. 17) – têm sido observados (MARX, 2011).

A osteoquimionecrose dos maxilares é diagnosticada clinicamente, basicamente através da anamnese e do exame físico. Entretanto, a realização de exames de imagens como radiografia periapical, panorâmica, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética e cintilografia óssea são cruciais para determinar o estágio da lesão e contribuir para um bom

planejamento do caso, cirúrgico por exemplo, no caso de uma intervenção. Através de radiografias intra-orais e panorâmicas podem ser encontrados aumento da densidade óssea, reparação óssea incompleta do alvéolo dentário e sequestro ósseo e espessamento do canal mandibular. Se as evidências radiográficas não forem suficientes para sustentar o diagnóstico clínico, a tomografia computadorizada é a melhor indicação. Através da TC as alterações visualizadas nas radiografias também podem ser vistas, mas agora com mais detalhes. Nos estágios iniciais da OMB, o aumento da densidade trabecular não pode ser detectada através da radiografia, mas pode ser visto na TC. (BIANCHI et al., 2007; HUTCHINSON, 2010; STOCKMANN et al., 2010; KHAN et al., 2015).



Figura 13. Osteosclerose radiográfica no osso alveolar do segundo molar inferior (MARX, 2011).



Figura 14. Como a osteonecrose induzida por bisfosfonatos persiste, geralmente exibe osteólise e se estende para a borda inferior (MARX, 2011).



Figura 15. OMB persistente. Osteólise e osteosclerose tornam-se mais evidentes (MARX, 2011).



Figura 16. OMB acompanhada de infecção secundária podendo se estender para dentro do bordo inferior, gerando risco de fratura patológica (MARX, 2011).



Figura 17. O alargamento do espaço do ligamento periodontal pode ser um sinal precoce ou evidente de toxicidade dos BF no osso alveolar e também está associado a osteólise significativa (MARX, 2011).

Achados radiográficos podem não ser visualizados em casos iniciais. Entretanto, alguns investigadores notam alterações radiográficas discretas, tais como espessamento do ligamento periodontal. Esse achado é indistinguível da doença periodontal crônica, um fator de predisposição para a osteonecrose (WOO, 2006).

Todos os pacientes devem realizar uma tomada radiográfica panorâmica, para que através desta seja possível eliminar outras patologias, pois biópsias devem ser evitadas ao máximo, sendo apenas indicada quando da hipótese de metástase, para sua confirmação ou exclusão (MIGLIORATI, 2005).

3.6. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS

O exame histopatológico apresenta regiões irregulares de reabsorção, colonização microbiana e/ou fúngica, e, muitas vezes, tecido de granulação.

Em um trabalho realizado por Bedogni e colaboradores, 11 pacientes que foram submetidos a ressecção óssea foram avaliados histologicamente. Cada amostra foi cortada para obter múltiplos segmentos ósseos que consiste de toda a área da secção transversal do osso ressecado. A camada de periósteo foi incluída. A amostragem para avaliação histopatológica foi realizada a partir de áreas com osso exposto na cavidade oral, a partir de cada uma das margens da ressecção óssea e de áreas com osso necrótico, mas sem exposição intra-oral. As amostras obtidas a partir das áreas de exposição óssea na cavidade oral foram caracterizadas por uma grande quantidade de osso necrótico e com margens irregulares. As células foram quase ausentes e os vasos eram escassos e nenhum sinal de remodelação óssea foi visto. A contaminação por fungos foi encontrada na maioria dos casos de ossos expostos. Em contraste, as amostras obtidas a partir das áreas não exposta foram caracterizados, em todo o osso ressecado, por tecido fibroso hipervascularizado e infiltrado inflamatório. Áreas de osso

medular com lacunas vazias coexistiu com áreas de osso medular contendo osteócitos viáveis rodeado por osso fibroso (BEDOGNI et al., 2008)

3.7. ESTÁGIOS E ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO

No início da patologia, não há achados radiográficos que sugerem OMB e geralmente não há sintomatologia. Evoluindo negativamente, os sinais mais comuns são rugosidades em áreas de tecido mole em volta do tecido ósseo necrótico, infecção secundária, quadro álgico intenso com zonas de parestesia (AGHALOO, 2014).

Com o objetivo de criar um protocolo padrão nos casos de OMB, a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS), em 2014, sugere uma classificação com proposta de tratamento associada (RUGGIERO et al., 2014). Em risco: nenhum osso necrosado evidente em pacientes que estão sob uso de BF orais ou endovenosos; estágio 0: sem evidência clínica de osso necrosado, mas apresenta achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomatologia; estágio 1: osso necrosado exposto ou fístulas em doentes que são assintomáticos e não têm evidência de infecção; estágio 2: osso necrosado exposto ou fístulas, massa óssea associada a infecção, evidenciada pela dor e eritema na região da exposição óssea com ou sem drenagem purulenta; e estágio 3: osso necrosado exposto ou uma fístula, pacientes com dor, infecção, osso necrótico além da região do osso alveolar (isto é, limite inferior e do ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila) resultando em fratura patológica, fístula extraoral, oroantral ou comunicação buco sinusal, ou osteólise estendendo-se até borda inferior do assoalho da mandíbula.

A proposta de tratamento para cada estágio ficou estabelecida como: em risco: nenhum tratamento indicado, orientação do paciente; estágio 0: controle sistêmico, incluindo o uso de medicação para a dor e antibióticos; estágio 1: enxaguar a boca com antibacteriano, acompanhamento clínico trimestralmente, orientação do paciente e revisão de indicações para a continuação do tratamento com bisfosfonatos; estágio 2: tratamento sintomático com antibióticos orais, enxaguar a boca com antibacteriano oral, controle da dor, desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle da infecção; e estágio 3: enxaguar a boca com antibacteriano, antibioticoterapia e controle da dor, desbridamento cirúrgico ou ressecção como tratamento paliativo de longo prazo de infecção e dor.

A terapia hiperbárica não vem apresentando eficácia comprovada, além do acesso mais restrito e custo elevado dessa terapia. A oxigenoterapia hiperbárica, para muitos autores, ainda

tem ação controversa, uma vez que não é uniformemente efetiva em diminuir a progressão do processo de osteonecrose avascular (BAMIAS et al., 2007; WOO, 2006).

3.8. PREVENÇÃO

Os pacientes que passarão por um tratamento à base de BF orais ou endovenosos devem ser avaliados com antecedência por um cirurgião-dentista (MIGLIORATI et al., 2006). O protocolo preventivo deve incluir: avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BF, remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BF, rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose, esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose, 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), e quando for necessário procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista e o cirurgião-dentista (MARX, 2005).

De acordo com o consenso estabelecido pela AAOMS em 2014, os procedimentos cirúrgicos devem ser evitados. Caso necessite e o paciente faça uso de BF há mais de 03 anos, devem verificar com o médico responsável a possibilidade de suspender a medicação 02 meses antes e só retornar o uso após o alvéolo ter reparado completamente (RUGGIERO, 2014).

4. DISCUSSÃO

A osteoquimionecrose dos maxilares por bisfosfonatos, provavelmente, ocorre a partir de um quadro clínico de uma estrutura óssea hipovascularizada, responsiva a uma demanda de reparação e remodelação óssea e com um trauma local regional constante (HAMADEH, 2015; KHANN, 2015; VIDAL, 2017).

Definitivamente, o conhecimento dos efeitos adversos de medicamentos, em particular os bisfosfonatos, é fundamental, haja vista que o manejo de pacientes sob terapia medicamentosa pode se tornar complicado devido ao aparecimento de reações adversas (FUNG, 2015).

Os pacientes que recebem bisfosfonatos, que apresentem osteonecrose ou não, devem ser orientados por um cirurgião buco maxilo facial, o qual deverá confirmar o diagnóstico e proceder com o tratamento do paciente, evitando procedimentos invasivos (BAMIAS, 2007; BERMÚDEZ, 2017).

O tratamento da osteonecrose induzida pelos BF representa um desafio aos profissionais envolvidos, devido à dificuldade encontrada no tratamento, entretanto a ênfase especial deve ser dada a prevenção (BAGÁN, 2007; ROLLASON, 2016).

Caso requeiram intervenções dentárias, devem ser observados de perto e preferencialmente em um momento antes do início da terapia. Para os pacientes que recebem tratamento com bisfosfonatos intravenosos, as recomendações dos artigos sobre quando começar a prescrição de antibióticos antes da extração variam de um (SCOLETTA, 2011; KATO, 2013) dois, (FERLITO, 2011) ou três dias antes (LODI, 2010) a sete dias antes da extração (SAIA, 2010). Uma vez iniciada a terapia os pacientes devem ter acompanhamentos e monitoramentos regulares de sua saúde oral, sendo que, diante de qualquer sintoma referido à mandíbula devem ter exames de imagem realizados e, se confirmado o quadro, verificar a possibilidade com o médico responsável para ter a terapia com bisfosfonatos reavaliada (KHANN, 2015).

Estudos sugerem com veemência a forte relação fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose, entre os quais podemos citar as extrações dentárias e infecções bucais, assim como a administração do medicamento via intravenosa, como as principais associações. Embora os fatores de risco sejam conhecidos, os autores afirmam que não há na literatura evidências científicas suficientes que comprovem a relação deles com o desenvolvimento da OMB e estudos a respeito precisam ser realizados (KHOSLA, 2007; RISTOW, 2014; ROLLASON, 2016).

Ainda não há uma definição quanto ao sucesso da osteointegração e o desenvolvimento de OMB em instalações de implantes dentários nos pacientes que estão sob uso de BF, porém muitos autores contraindicam quando o BF é administrado para fins oncológicos, seja ele por via oral ou intravenosa (MADRID et al., 2009; BORM et al., 2013). Em contrapartida, outros trabalham têm mostrado bons resultados, como a formação óssea em torno do implante, quando o BF é administrado por via oral em pacientes com osteoporose (ABTAHI, 2010; MADRID, 2009;). Nenhuma recomendação final pode ser dada, os BF orais e intravenosos não são vistos como contraindicações absolutas e os implantes dentários podem osseointegrar com êxito (CHADHA et al., 2013).

Deve se levar em consideração que o impacto de fatores locais e sistêmicos e condições médicas precisam ser melhor determinadas (WOO, 2006).

A importância da anamnese, onde se pode obter dados de extrema relevância e notoriedade para a formulação do planejamento e conduta do tratamento odontológico, alguns dados com uso da medicação da categoria de bisfosfonatos, enfatizando sua categoria, o tempo de uso, dosagem e indicação clínica, assim como, alterações sistêmicas associadas, relatório do médico responsável, índices de saúde bucal, presença de focos de infecção ou lesões bucais associadas, procedimentos odontológicos prévios a abordagem inicial, traumático ou não, determinação de período, se profissional habilitado, adquirir contato profissional, dentre outras informações de suma importância (DEPPE, 2016; MÜCKE, 2016; OIZUMI 2016; PEDRAZZOLI, 2016).

5. CONCLUSÃO

De acordo com o levantamento bibliográfico realizado para esse trabalho pode se concluir que:

- Os BF utilizados para terapia de osteoporose e anticâncer podem apresentar como efeito colateral a osteoquimionecrose dos maxilares;
- O processo de osteoquimionecrose por BF acomete mais as regiões onde há maior taxa de remodelação óssea, como nas cristas ósseas alveolares dos maxilares;
- Os BF administrados por via intravenosa são consideravelmente mais potentes que aqueles administrados por via oral;
- Não há evidências científicas conclusivas suficientes quanto aos fatores de riscos para o acometimento da OMB até o presente momento;
- O diagnóstico da OMB é eminentemente clínico, mas exames imagiológicos devem ser solicitados para auxílio no diagnóstico diferencial e planejamento terapêutico;
- O exame histopatológico apresenta regiões irregulares de reabsorção, colonização microbiana e/ou fúngica, e, muitas vezes, tecido de granulação, além disso as células são quase ausentes e os vasos escassos;
- A reabilitação protética através de implantes dentários em pacientes sob uso de BF não é uma contraindicação absoluta, mas o poder de evidências ainda é fraco;

- A realização do tratamento odontológico deve ser realizado, preferencialmente, antes do início da terapia com BF. A instrução de higiene bucal e um rigoroso acompanhamento clínico podem proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes e prevenir o desenvolvimento da OMB; e
- A anamnese é de suma importância, uma chave para a obtenção dados de extrema relevância e notoriedade para a formulação do planejamento e conduta do tratamento odontológico.

6. REFERÊNCIAS

ABTAHI J, TENGVALL P, ASPENBERG P. **Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study.** Int. J. Oral Maxillofac. Surg vol. 39, 673-677, 2010

AGHALOO TL, DRY SM, MALLYA S, TETRADIS S. **Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab.** J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;72(4):702-16.

AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS. **Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations.** J Am Dent Assoc. 2006 Aug;137(8):1144-50.

ASPENBERG P. **Bisphosphonates and implants An overview.** Acta Orthopaedica vol. 80 (1), 119–123, 2009.

BAGÁN J, BLADE J, COZAR JM et al. **Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonate.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 336-40, 2007

BAMIAS A, KASTRITIS E, BAMIA C, et al. **Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors.** Journal of Clinical Oncology vol. 23 (4), 8580-87, 2007.

BEDOJNI A, BLANDAMURA S, LOKMIC Z, PALUMBO C, RAGAZZO M, FERRARI F, TREGNAGHI A, PIETROGRANDE F, PROCOPIO O, SAIA G, FERRETTI M, BEDOGNI G, CHIARINI L, FERRONATO G, NINFO V, LO RUSSO L, LO MUZIO L, NOCINI PF. **Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008 Mar;105(3):358-64.

BERENSON JR, HILLNER BE, KYLE RA, ANDERSON K, LIPTON A, YEE GC, BIERMANN JS; **American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma.** J Clin Oncol. 2002 Sep 1;20(17):3719-36.

BERMÚDEZ-BEJARANO EB, SERRERA-FIGALLO MÁ, GUTIÉRREZ-CORRALES A, ROMERO-RUIZ MM, CASTILLO-DE-OYAGÜE R, GUTIÉRREZ-PÉREZ JL, TORRES-LAGARES D. **Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates.** J Clin Exp Dent. 2017 Jan 1;9(1):e141-e149.

BHARDWAJ A, BHARDWAJ SV. **Effect of menopause on women's periodontium.** J Midlife Health. 2012 Jan;3(1):5-9.

BIANCHI SD, SCOLETTA M, CASSIONE FB, MIGLIARETTI G, MOZZATI M. **Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007 Aug;104(2):249-58.

BORM JM, MOSER S, LOCHER M, DAMERAU G, STADLINGER B, GRATZ KW, et al. **Risk assessment in patients undergoing osseous antiresorptive therapy in dentistry.** An update. Schweiz Monatsschr Zahnmed. 2013;123(11):985–1001. 955.

CARVALHO A, MENDES RA, CARVALHO D, et al. **Osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos intravenosos em doentes oncológicos.** Acta Med Port vol. 2, 505-510, 2008.

CHADHA GK, AHMADIEH A, KUMAR S, SEDGHIZADEH PP. **Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review.** J Oral Implantol. 2013 Aug;39(4):510-20.

CHAUDHRY AN, RUGGIERO SL. **Osteonecrosis and bisphosphonates in oral and maxillofacial surgery.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2007 May;19(2):199-206, vi.

DANNEMANN C, ZWAHLEN R, GRÄTZ KW. **Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws.** Swiss Med Wkly. 2006 Aug 5;136(31-32):504-9.

DEPPE H, MÜCKE T, HEIN J, WOLFF KD, MITCHELL DA, KESTING MR, RETZ M, GSCHWEND JE, THALGOTT M. **Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid - A prospective study over 6 years.** J Craniomaxillofac Surg. 2016 Oct;44(10):1689-1693.

DIXON RB, TRICKER ND, GARETTO LP. **Bone turnover in elderly canine mandible and tibia.** J Dent Res 1997;76:336.

FELGUEIRAS, JC. **Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares.** 2008. Acesso em: <http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/1001/2/12051.pdf>

FERLITO S, PUZZO S, LIARDO C. **Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series.** J Oral Maxillofac Surg. 2011 Jun; 69(6):e1-4.

FERREIRA JUNIOR CD, CASADO PL, BARBOZA ESP. **Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia.** R. Periodontia vol. 17 (4), 2007.

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

FLEISCH H. **Bisphosphonates: mechanisms of action.** Endocr Rev. 1998 Feb;19(1):80-100.

FUNG PL, NICOLETTI P, SHEN Y, PORTER S, FEDELE S. **Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw.** Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):537-46.

GAVALDÁ C, BAGÁN JV. **Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2016 May 1;21(3):e260-70

GLOWACKI J. **Bisphosphonates and bone.** Ortho J at Harvard Med School 2005;7:64.

GRAHAM R, RUSSEL RG, SMIT R. **Diphosphonates experimental and clinical aspects.** The Journal of Bone and Joint Surgery vol. 55 B (1), feb., 1973.

GRBIC JT, LANDESBURG R, LIN SQ, MESENBRINK P, REID IR, LEUNG PC, CASAS N, RECKNOR CP, HUA Y, DELMAS PD, ERIKSEN EF; **Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial Research Group. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial.** J Am Dent Assoc. 2008 Jan;139(1):32-40.

HAMADEH IS, NGWA BA, GONG Y. **Drug induced osteonecrosis of the jaw.** Cancer Treat Rev. 2015;41:455-64

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. 2010 Sep;68(9):2232-40.

KATO GF, LOPES RN, JAGUAR GC, SILVA AP, ALVES FA. **Evaluation of socket healing in patients undergoing bisphosphonate therapy: experience of a single Institution.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jul 1; 18(4):e650-6.

KHAN AA, MORRISON A, HANLEY DA, FELSENBURG D, MCCAULEY LK, O'RYAN F, REID IR, RUGGIERO SL, TAGUCHI A, TETRADIS S, WATTS NB, BRANDI ML, PETERS E, GUISE T, EASTELL R, CHEUNG AM, MORIN SN, MASRI B, COOPER C, MORGAN SL, OBERMAYER-PIETSCH B, LANGDAHL BL, AL DABAGH R, DAVISON KS, KENDLER DL, SÁNDOR GK, JOSSE RG, BHANDARI M, EL RABBANY M, PIERROZ DD, SULIMANI R, SAUNDERS DP, BROWN JP, COMPSTON J; **International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of**

the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015 Jan;30(1):3-23.

KHOSLA S, BURR D, CAULEY J, DEMPSTER DW, EBELING PR, FELSENBURG D, GAGEL RF, GILSANZ V, GUISE T, KOKA S, MCCAULEY LK, MCGOWAN J, MCKEE MD, MOHLA S, PENDRYS DG, RAISZ LG, RUGGIERO SL, SHAFER DM, SHUM L, SILVERMAN SL, VAN POZNAK CH, WATTS N, WOO SB, SHANE E; AMERICAN SOCIETY FOR BONE AND MINERAL RESEARCH. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** J Bone Miner Res. 2007 Oct;22(10):1479-91.

LASSITER KC, PORRAS AG, DENKER A, et al. **Pharmacokinetic considerations in determining the terminal half-lives of bisphosphonates.** Clin Drug Invest 2005;25:107 – 114.

LEE P, SEIBEL MJ. **More on atypical fractures of the femoral diaphysis.** N Engl J Med 2008; 359:317.

LODI G, SARDELLA A, SALIS A, DEMAROSI F, TAROZZI M, CARRASSI A. **Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series.** J Oral Maxillofac Surg. 2010 Jan; 68(1):107-10.

LUCKMAN SP, HUGHES DE, COXON FP, GRAHAM R, RUSSELL RG, ROGERS MJ. **Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational preileção of GTP – binding proteins, including Ras.** J Bone Miner Res 1998; 13:581-589.

MADRID C, SANZ M. **What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review.** Clin Oral Implants Res. 2009;20 Suppl 4:87–95. doi:10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x.

MAKIGUSA K. **Histologic comparison of biologic width around teeth versus implants: A microvasculature SEM study.** J Implant Reconstruct Dent 2009;1:20-24.

MARX RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. **Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment.** J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1567-75.

MARX RE. **Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment.** 2nd ed. 2011. Ed Quintessence.

MARX RE. **Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** J Oral Maxillofac Surg. 2003 Sep;61(9):1115-7.

MIGLIORATI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J et al. **Managing the care of patients with bisphosphonate associated osteonecrosis.** <http://jada.ada.org> JADA, vol. 136 dec., 2005.

MÜCKE T, KRESTAN CR, MITCHELL DA, KIRSCHKE JS, WUTZL A. **Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review.** Semin Musculoskelet Radiol. 2016 Jul;20(3):305-314.

NEVIASER AS, LANE JM, LENART BA, EDOBAR-OSULA F, LORICH DG. **Low energy femoral shaft fractures associated with alendronate use.** J Orthop Trauma 2008; 359:317.

NOVARTIS AG. **Aredia: pamidronate disodium for injection, for intravenous infusion.** Product Information Sheet, Novartis AG, 2004:1.

NOVARTIS AG. **Zometa: Zoledronic acid injection.** Product Information Sheet, Novartis AG, 2004:1.

OIZUMI T, YAMAGUCHI K, SATO K, TAKAHASHI M, YOSHIMURA G, OTSURU H, TSUCHIYA M, HAGIWARA Y, ITOI E, SUGAWARA S, TAKAHASHI T, ENDO Y. **A Strategy against the Osteonecrosis of the Jaw Associated with Nitrogen-Containing Bisphosphonates (N-BPs): Attempts to Replace N-BPs with the Non-N-BP Etidronate.** Biol Pharm Bull. 2016;39(9):1549-54.

PEDRAZZOLI M, AUTELITANO L, BIGLIOLI F. **Prevention of bisphosphonate-related mandibular fractures.** Acta Otorhinolaryngol Ital. 2016 Aug;36(4):317-320.

PURCELL PM & BOYD IW. **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.** MJA vol. 182 (8), 417-18, 2005.

REISS S, SULTAN D. **Risk Factors in the Development of Oral Bisphosphonate-induced Osteonecrosis.** N Y State Dent J. 2015 Nov;81(6):30-3.

RISTOW O, GERNGROß C, SCHWAIGER M, HOHLWEG-MAJERT B, KEHL V, JANSEN H, HAHNEFELD L, KOERDT S, OTTO S, PAUTKE C. **Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates.** Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;52(4):308-13.

RODD C. **Bisphosphonates in dialysis and transplantation patients: efficacy and safety issues.** Peritoneal Dialysis International vol. 21 (3), 2001.

ROLLASON V, LAVERRIÈRE A, MACDONALD LCI, WALSH T, TRAMÈR MR, VOGT-FERRIER NB. **Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).** Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2. Art. No.: CD008455.

ROSELLA D, PAPI P, GIARDINO R, CICALINI E, PICCOLI L, POMPA G. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines.** J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr;6(2):97-104.

ROSINI S, ROSINI S, BERTOLDI I, FREDIANI B. **Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(17):3309-17.

RUGGIERO SL, DODSON TB, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA B, O'RYAN F; AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.** J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56.

RUSSEL RG, CROUCHER PI, ROGERS MJ. **Bisphosphonates: Pharmacology, mechanisms of action and clinical uses.** Osteoporosis Int 1999;9 (suppl 2): S60 – S80.

SAIA G, BLANDAMURA S, BETTINI G, TRONCHET A, TOTOLA A, BEDOGNI G, FERRONATO G, NOCINI PF, BEDOGNI A. **Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction.** J Oral Maxillofac Surg. 2010 Apr; 68(4):797-804.

SOULAF A, ALMAZROOA SA, WOO SB. **Bisphosphonate and Nonbisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: A Review.** J Am Dent Assoc vol. 140, 864-875, 2009.

STOCKMANN P, HINKMANN FM, LELL MM, FENNER M, VAIRAKTARIS E, NEUKAM FW, NKENKE E. **Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study.** Clin Oral Investig. 2010 Jun;14(3):311-7.

TENENBAUM HC, SHELEMAY A, GIRARD B, ZOHAR R, FRITZ PC. **Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses.** J Periodontol. 2002 Jul;73(7):813-22.

VIDAL, GUTIÉRREZ XIMENA, JOSÉ-FRANCISCO GÓMEZ-CLAVEL, LUIS-ALBERTO GAITÁN-CEPEDA. **Dental extraction following zoledronate, induces osteonecrosis in rat's jaw,** Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2017 Feb 4:0.

WALTER C, AL-NAWAS B, WOLFF T, SCHIEGNITZ E, GROTZ KA. **Dental implants in patients treated with antiresorptive medication e a systematic literature review.** Int J Implant Dent 2(1): 9, 2016 Dec Epub 2016 Apr 4.

WOO SB, HELLSTEIN J, KALMAR JR. **Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.** Annals of international medicine vol. 144 (10), 753761, 2006.