

**UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO**

**LARISSA FERNANDES SILVA**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE  
DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE  
BISFOSFONATOS**

BAURU  
2014

**LARISSA FERNANDES SILVA**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE  
DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE  
BISFOSFONATOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade do Sagrado Coração como parte dos requisitos para obtenção do título de Cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

BAURU  
2014

Silva, Larissa Fernandes.

S5866t

Tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos / Larissa Fernandes Silva -- 2014.

43f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade do Sagrado Coração – Bauru – SP.

1. Osteonecrose. 2. Maxilares. 3. Bisfosfonatos. 4. Tratamento cirúrgico. I. Cardoso, Camila Lopes. II. Título.

**ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Ata de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Larissa Fernandes Silva.

Ao dia dez de novembro de dois mil e quatorze, reuniu-se a banca examinadora do trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de LARISSA FERNANDES SILVA: **"Tratamento Cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato."** Compuseram a banca examinadora os professores Dra. Camila Lopes Cardoso (orientadora), Dra. Pâmela Letícia dos Santos e Dra. Jéssica Lemos Gulinelli. Após a exposição oral, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que se reuniram, e decidiram, aprovada, com a nota 10,0 a monografia. Para constar, fica redigida a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, segue assinada pela Orientadora e pelos demais membros da banca.

Camila Cardoso

Dra. Camila Lopes Cardoso (Orientadora)

PP

Dra. Pâmela Letícia dos Santos (Avaliador 1)

Jéssica Lemos Gulinelli

Dra. Jéssica Lemos Gulinelli (Avaliador 2)

**LARISSA FERNANDES SILVA**

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES  
ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Sagrado Coração, como parte dos requisitos para obtenção do título de cirurgião-dentista, sob orientação da Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso.

Banca Examinadora:

---

Profa. Dra. Camila Lopes Cardoso  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Dra. Pâmela Letícia dos Santos  
Universidade do Sagrado Coração

---

Profa. Ma. Claudia Curra  
Universidade do Sagrado Coração

Bauru, 10 de novembro de 2014.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus e aos meus pais que não mediram esforços para realização deste sonho. À minha orientadora Camila Lopes Cardoso por tornar este trabalho possível. As minhas amigas GrazielyGiacobo, Rafaela Faria e Mariana Braz que me acompanharam no início desta jornada. E aos meus novos colegas Cleomaria, Gabrieli, Patricia, Isabela, Aline, Alana, Marta, Danilo, Ney e Gilberto, que me acolheram tão bem em minha nova instituição de ensino, que fizeram dessa caminhada mais leve e emocionante.

Quero agradecer também à minha família que me apoiou nesta etapa tão importante de minha vida, em especial minhas primas irmãs Luanna Oliveira Fernandes, Julia Brenner e Marianna

Boccanera. E aos meus velhos amigos de caminhada Anna Beatriz Oliveira, Luanna Nascimento, Lorena Carrijo, Matheus Almeida, Michelle Quirino, Luan Nunes e Camila Mesquita que mesmo com a distância sempre estiveram presente em minha formação, não só profissional mas também pessoal.

## RESUMO

**Objetivo:** O tratamento cirúrgico da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMABF) tem sido realizado com o objetivo de melhorar os índices de resolução dos casos afetados. O presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre os casos tratados cirurgicamente para que se possa avaliar como o tratamento cirúrgico vem sendo realizado, o sucesso clínico obtido e o tempo de acompanhamento dos casos. **Metodologia:** A pesquisa se deu nas bases de dados: Medline (Pubmed) e Bireme, no período de 2004-2014, utilizando termos específicos para a seleção dos trabalhos que apresentassem casos clínicos com tratamento cirúrgico da OMABF. Informações consideradas relevantes foram anotadas de acordo com os itens: autor, ano, quantidade de casos clínicos, estadió clínico, tipo de abordagem cirúrgica, sucesso clínico, tempo de acompanhamento. **Resultados:** De 344 artigos, somente 66 se enquadraram nos critérios de inclusão. Os tipos de tratamentos cirúrgicos relatados foram: debridamento, sequestrectomia, ressecção marginal, reconstrução, laser e oxigenação hiperbárica como adjuvante, após a cirurgia. **Conclusão:** Embora existam muitos artigos científicos sobre a OMABF, há uma escassez de trabalhos bem documentados sobre a abordagem cirúrgica desta afecção. Diante disso, se torna difícil concluir a respeito da melhor técnica cirúrgica e a ausência de um protocolo bem estabelecido permanece.

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Maxilares. Bisfosfonatos. Tratamento cirúrgico.

## ABSTRACT

**Objective:** Surgical approach of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) has been performed trying to improve resolution rates of affected cases. This paper aims to review the literature on the surgically treated cases so that we can assess how the surgery has been performed, the clinical success and the follow-up of cases. **Methods:** The research was following databases: Medline (PubMed) and Bireme from 2004 to 2014, using specific terms to find clinical cases of surgical treatment of BRONJ. Relevant information was recorded according to the following items: author, year, number of clinical cases, clinical stage, type of surgical approach, clinical success, and follow-up. **Results:** 344 articles were found, but only 66 met the inclusion criteria. The types of surgical approach have been reported: debridement, sequestrectomy marginal resection, reconstruction, and hyperbaric oxygenation and laser as adjuvant therapy after surgery. **Conclusion:** Although there are many indexed papers about BRONJ, it is rare to find well-documented cases about surgical approach. Therefore, it is difficult to conclude about the best surgical technique and the absence of a well-established protocol remains.

**Keywords:** Osteonecrosis. Jaws. Bisphosphonates. Surgical treatment.

## SUMARIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>10</b>
2.1	OBJETIVOS GERAIS.....	10
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	10
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>11</b>
3.1	ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	11
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO</b> .....	<b>19</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>20</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) são um grupo de medicamentos utilizados para o tratamento das desordens do cálcio há mais ou menos 40 anos, apesar de ter sido quimicamente sintetizado em 1800s.<sup>1</sup> Os BFs são administrados comumente no tratamento de afecções ósseas benignas como a osteoporose, osteogênese imperfeita e doença de Paget bem como, em neoplasias malignas sólidas com metástases ósseas e neoplasias malignas com envolvimento ósseo, como o mieloma múltiplo.<sup>2</sup>

A indicação do uso dos BFs é para o controle da hipercalcemia das condições acima descritas. O principal efeito deste medicamento é a inibição da reabsorção óssea. Apesar dos mecanismos de ação dos BFs não serem completamente conhecidos, alguns destes efeitos no metabolismo ósseo são: inibição da reabsorção óssea; interferência na atividade metabólica dos osteoclastos (inibição da diferenciação de novas células precursoras, da maturação e atividade osteoclástica e aumento da morte celular) e atividade anti-angiogênica.<sup>1-5</sup> Todos esses efeitos resultam na inibição da reabsorção óssea, reduzindo os níveis de hipercalcemia provocada pelos tumores e/ou metástases ósseas. Diante disso, a administração dos BFs nas condições patológicas descritas acima, tem como objetivos a obtenção de massa óssea, redução de fraturas ósseas e a diminuição da sintomatologia dolorosa. Conforme seu mecanismo de ação específico, são divididos em duas classes principais: os BFs nitrogenados e os BFs não-nitrogenados, podendo ser administrado pelas vias oral ou parenteral.<sup>1-5</sup>

Apesar dos grandes benefícios do uso de BFs em pacientes portadores dessas condições benignas e malignas, a identificação de uma complicação bucal advinda do uso deste medicamento, a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos (OMABF), despertou atenção nas áreas médica e odontológica. O aspecto clínico desta afecção pode variar de acordo com a condição clínica do paciente, sua história médica e odontológica, tempo e modo de administração do medicamento, mas geralmente é caracterizado por uma exposição óssea da maxila e/ou mandíbula (especialmente na mandíbula) circundada por mucosa bucal com sinais inflamatórios e sintomatologia dolorosa.<sup>6-8</sup> O critério de diagnóstico da OMABF é a exposição óssea por um período mínimo de 8 semanas, história de tratamento prévio e/ou recente com BFs e ausência de radioterapia cérvico-facial.<sup>6</sup>

Sua incidência tem sido estimada ser de 1:143.000 pacientes/ano submetidos a procedimentos odontológicos,<sup>2,9</sup> 0,8-12% em pacientes que recebem administração endovenosa no controle de neoplasias malignas<sup>10</sup> e 0,00038% a 0,06<sup>11</sup> nos pacientes que administram BFs via oral. A etiopatogenia da OMABF vem sendo extensamente investigada e ainda não está completamente definida. Atualmente, a interação entre o metabolismo ósseo, infecção, trauma local e teorias como supressão da remodelação óssea, efeito antiogênico e toxicidade da mucosa de recobrimento são as principais linhas de estudo para esclarecer sua etiopatogenia.<sup>2,12-14</sup>

Autores<sup>7</sup> propuseram um sistema de classificação do estadiamento clínico da doença, na tentativa de orientar o tipo de conduta terapêutica adequada em cada caso.<sup>6-8</sup> É fundamental ressaltar que o desenvolvimento desta afecção depende de fatores sistêmicos e locais do indivíduo, tipo de BFs, dose, tempo e via de administração.

Ainda não existe uma abordagem padronizada de tratamento da OMABF na literatura. Apesar da falta de consenso no tratamento da OMABF, existe uma tendência de tratamento conservador para os casos de estadiamento clínico 1 (assintomáticos), caracterizado pelo uso de antissépticos tópicos a base de Clorexidina 0,12%, uso intermitente de antibióticos sistêmicos e pequenos debridamentos cirúrgicos do local.<sup>6-8,15-17</sup> Alguns autores tem recomendado abordagem conservadora para a OMABF.<sup>6-8,15-18</sup> Esta abordagem conservadora foi amplamente indicada para todos pacientes portadores de OMABF no momento inicial de identificação desta entidade clínica, em 2003. No entanto, a maioria dos casos de OMABF são de maior envolvimento ósseo e sintomáticos, associados a infecções importantes (estádios 2 e 3), e que não apresentam resposta satisfatória ao tratamento conservador.<sup>6,7,8,15-19</sup> Considerando os insucessos da abordagem conservadora, a abordagem cirúrgica tem sido mais amplamente recomendada para a manipulação destes casos, devido aos riscos de bacteremia e septicemia em pacientes imunocomprometidos (oncológicos) bem como, a perda da qualidade de vida.<sup>6,7,8,15-19</sup>

Estudos têm demonstrado casos de OMABFs que não respondem a abordagem conservadora deixando os pacientes debilitados, com complicações bucais como: osso exposto, infecção, dor e desconforto, requerendo terapia mais radical afim de restaurar a qualidade de vida do paciente.<sup>20-24</sup> É importante

considerar essa condição como porta de entrada para microorganismos. Tratamento conservador teve relatos de ser parcialmente bem-sucedido, com resolução relatada em apenas 50% dos casos, particularmente, em OMABF nos estadiamentos clínicos 2 e 3.<sup>25-31</sup> Diante disso, existe uma tendência, na literatura, de realizar a terapêutica cirúrgica.<sup>32-38</sup>

Frente ao contexto exposto, alternativas de tratamento estão sendo utilizadas com o objetivo de melhorar os índices de resolução dos casos de OMABF. A inexistência de um protocolo de tratamento cirúrgico bem estabelecido, na literatura científica, torna difícil a conduta terapêutica em casos avançados. Portanto, o presente trabalho tem como objetivo revisar a literatura sobre os casos tratados cirurgicamente para que se possa avaliar como o tratamento cirúrgico vem sendo realizado, o sucesso clínico obtido e o tempo de acompanhamento dos casos.

## **2 OBJETIVOS**

Análise quantitativa e qualitativa do tratamento cirúrgico da OMABF.

### **2.1 OBJETIVOS GERAIS**

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica com relação aos casos de abordagem cirúrgica da OMABF.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Através do conhecimento dos casos clínicos de abordagem cirúrgica da OMABF, revisados na literatura, os objetivos específicos deste trabalho são: quantificar os casos, conhecer os tipos de tratamento cirúrgico aplicados, avaliar a presença de sucesso clínico e a existência do tempo de acompanhamento.

### 3 METODOLOGIA

A pesquisa incluiu somente os casos de OMABF tratadas cirurgicamente. A busca dos trabalhos foi realizada utilizando os seguintes termos: **“bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw” + “surgical approach”; “surgical treatment”; “tratamento cirúrgico”; “osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos”**, nas bases de dados: Medline (Pubmed) e Bireme, no período de 2004-2014. Os artigos foram avaliados inicialmente pelo abstract, para que pudesse avaliar se ele apresentava relato de caso clínico de OMABF com tratamento cirúrgico.

#### 3.1 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Os artigos científicos encontrados, segundo os critérios de inclusão, foram tabelados e as informações consideradas relevantes foram anotadas de acordo com os itens: **autor, ano, quantidade de casos clínicos, estadio clínico, tipo de abordagem cirúrgica, sucesso clínico, tempo de acompanhamento.**

## 4 RESULTADOS

Os artigos científicos selecionados, segundo os critérios de inclusão, foram tabelados e, as informações consideradas relevantes, foram anotadas seguindo a metodologia descrita. Foram encontrados um total de 344 artigos científicos quando aplicada a pesquisa nas bases de dados, utilizando as associações de palavras-chave selecionadas previamente. Dos 344 artigos, somente 66 se enquadraram nos critérios de inclusão, apresentando um total de 3751 casos (aproximados, visto que um trabalho não mencionou a quantidade). Os trabalhos foram apresentados na figura 1.

De um modo geral, os trabalhos relacionados ao tratamento cirúrgico da OMABF foram publicados a partir de 2007. A maioria apresentou os tipos de tratamentos cirúrgico: debridamento, sequestrectomia, ressecção marginal, reconstrução, laser e oxigenação hiperbárica como adjuvante, após a cirurgia.

Com relação ao estadiamento clínico dos casos, a maioria informou a presença dos estádios 0, 1, 2 e 3, ou seja, todos os existentes. Entretanto os estádios 2 e 3 prevaleceram. O sucesso clínico se deu na maioria dos casos.

O tempo de acompanhamento foi citado na maior parte dos trabalhos, sendo o menor período: 3 meses e o maior: 82 meses.

Figura 1 – Trabalhos selecionados, na literatura científica, expondo casos clínicos de tratamento cirúrgico da OMABF.

Autor, ano	Casos clínicos	Estádio clínico	Tipo de tratamento	Sucesso clínico	Tempo de acompanhamento
Franco et al, 2014 <sup>39</sup>	203	0,1,2 e 3	Debridamento cirúrgico e Tratamento ressectivo	84,96% (resolução) 12,78% (recorrência)	Acima de 12 meses
Spinelli et al, 2014 <sup>40</sup>	8	2 e 3	Ressecção óssea e reconstrução	100%	28,9 meses
Lee et al, 2014 <sup>41</sup>	40	1,2 e 3	Ressecção óssea	Resolução	NI
Rupel et al, 2014 <sup>42</sup>	745	1,2,3	Debridamento, ressecção óssea e laser	Acima de 80% (resolução)	Média de 7,2 meses
Longo et al, 2014 <sup>43</sup>	49	0-3	Ressecção óssea com ou sem PRP	Resolução na maioria	6 – 94 meses
Zavalishina et al, 2014 <sup>44</sup>	17	NI	Ressecção óssea	NI	NI
Vescovi et al, 2014 <sup>45</sup>	63	1	Ressecção óssea+laser	92,6%	6 meses
Carlson, 2014 <sup>46</sup>	540	NI	Ressecção óssea	Acima de	NI

				50%	
Sadqui et al, 2014 <sup>47</sup>	3	3	Ressecção óssea	Resolução	3 meses
Soydan et al, 2014 <sup>48</sup>	1	N.I	Ressecção óssea + PRF	Resolução	6 meses
Stockmann et al, 2014 <sup>49</sup>	80	1,2 e 3	Ressecção óssea	84,2% (resolução)	20 meses
Nomura et al, 2013 <sup>50</sup>	5	1,2 e 3	Ressecção óssea	23,1% (resolução)	Média de 16,2 meses
Holzinger et al, 2013 <sup>51</sup>	108	1,2 e 3	Ressecção óssea	59% (resolução)	11 meses
Hanasono et al, 2013 <sup>52</sup>	13	2 e 3	Ressecção óssea	53,6% (resolução)	Média de 15,3 meses
Janovska et al, 2013 <sup>53</sup>	11	1,2 e 3	Debridamento local e sequestrectomia	Resolução	82 meses
Blus et al, 2013 <sup>54</sup>	8	1,2 e 3	Ressecção óssea	Resolução	Média de 12 meses
Beninati et al, 2013 <sup>55</sup>	51	NI	Curetagem cirúrgica osteotomia	31% (resolução)	Média de 19 meses
Freiberger et al, 2012 <sup>56</sup>	46	NI	Ressecção óssea e Oxigenação hiperbárica	NI	24 meses
Graziani et al, 2012 <sup>57</sup>	347	NI	Debridamento local e ressecção	59% (resolução)	NI
Vescovi et al, 2012 <sup>58</sup>	128	1,2 e 3	Tratamento cirúrgico e laserterapia	89% (resolução)	16-44,10-95 meses
Vescovi et al, 2012 <sup>59</sup>	62	1,2 e 3	Cirurgia, debridamento, sequestrectomia e laserterapia	Resolução	NI
Ferlito et al, 2012 <sup>60</sup>	94	1,2	Debridamento	Resolução	6 meses
Andriani et al, 2012 <sup>61</sup>	34	NI	Debridamento, sequestrectomia	Metade dos casos (resolução)	26 meses
Jabbour et al, 2012 <sup>62</sup>	8	2	Ressecção óssea	Maioria dos casos (resolução)	12,6 meses
Anitua et al, 2012 <sup>63</sup>	1	N.I	Cirúrgico + PRGF (Endoret)	Resolução	1 ano
Hewson et al, 2012 <sup>64</sup>	1	3	Ressecção óssea	Resolução	6 meses
Cicciu et al, 2012 <sup>65</sup>	20	N.I	Ressecção + rhBMP-2	Resolução	12 meses
Galesio et al, 2012 <sup>66</sup>	32	N.I	Cirurgia + PRGF	Resolução completa nos 32 casos (100%)	Média de 52,5
Galego et al, 2012 <sup>67</sup>	3	3	Sequestrectomia + reconstrução pediculada BFP	Resolução	Média de 12,3 meses
Voss et al, 2012 <sup>68</sup>	21	2 e 3	Debridamento cirúrgico	95,2% (resolução)	16 meses
Schubert et al, 2012 <sup>69</sup>	54	0-3	Ressecção óssea	98,5% (resolução)	6 meses
Martins et al, 2012 <sup>70</sup>	22	1, 2 e 3	Ressecção óssea e laser	A maioria (resolução)	1 e 6 meses
Lemound et al, 2012 <sup>71</sup>	20	1 e 2	Ressecção óssea	90% (resolução)	19 meses
Faloni et al, 2011 <sup>72</sup>	1	2	Debridamento local e	Resolução	8 meses

			curetagem		
Curi et al, 2011 <sup>73</sup>	25	1,2,3	Ressecção óssea e PRP	80% (resolução)	36 meses
Lee et al, 2011 <sup>74</sup>	13	0-3	Ressecção óssea + PRP e/ou HBO	100% (resolução)	12-18 meses
Cella et al, 2011 <sup>75</sup>	1	3	Ressecção óssea + laser + PRP	Resolução	30 meses
Atalay et al, 2011 <sup>76</sup>	10	1 e 2	Ressecção óssea + laser	55% (resolução)	3-28 meses
Wilde et al, 2011 <sup>77</sup>	1	3	Ressecção cirúrgica	Resolução	4 anos
Eckardt et al, 2011 <sup>78</sup>	122	NI	Sequestrectomia e ressecção óssea	60% resolução	37,1 meses
Bedogni et al, 2011 <sup>79</sup>	30	0-3	Ressecção óssea	27% refratária	6-24 meses
Hoefler et al, 2011 <sup>80</sup>	46	1 e 2	Sequestrectomia	70% (resolução)	Média de 11,5 meses
Manfredi et al, 2011 <sup>81</sup>	10	0	Ressecção marginal e laser	100% (resolução)	Média de 16,6 meses
Pautke et al, 2011 <sup>82</sup>	15	2 e 3	Ressecção guiada por fluorescência	85% (resolução)	De 3 em 3 meses
Mucke et al, 2011 <sup>83</sup>	108	1, 2 e 3	Debridamento, ressecção, reconstrução	71,3% (resolução)	NI
Wilde et al, 2011 <sup>84</sup>	24	1, 2 e 3	Ressecção	88% (resolução)	60 semanas
Scoleta et al, 2010 <sup>85</sup>	NI	1, 2 e 3	Debridamento	NI	NI
Rugani et al, 2010 <sup>86</sup>	5	2	Ressecção marginal e laser	Sucesso em 100% dos casos	12 meses
Sacco et al, 2010 <sup>87</sup>	22	3	Ressecção total ou parcial com Reconstrução	100% (resolução)	12 meses
Wultz et al, 2010 <sup>88</sup>	43	0,1, 2 e 3	Sequestrectomia, decorticação e ressecção mandibular	58,5% (resolução)	6 meses
Stockmann et al, 2010 <sup>89</sup>	50	1,2 e 3	Ressecção óssea	89% (resolução)	12 meses
Chiu et al, 2010 <sup>90</sup>	12	1,2 e 3	Desbridamento	NI	NI
Favia et al, 2009 <sup>91</sup>	102	1, 2 e 3	Debridamento cirúrgico	100% (resolução)	Aproximadamente 16,4 meses
Junquera et al, 2009 <sup>92</sup>	21	1, 2 e 3	Debridamento cirúrgico	100% (resolução)	De 6-30 meses
Thumbigere-Math et al, 2009 <sup>93</sup>	26	1, 2 e 3	Debridamento cirúrgico	100% (resolução)	Mais de 6 meses
Carlson et al, 2009 <sup>94</sup>	82	1, 2 e 3	Ressecção óssea	100% (resolução)	De 13 a 22 meses
Stanton et al, 2009 <sup>95</sup>	30	NI	Debridamento cirúrgico	Resolução	Média de 10,7 meses
Cetiner et al, 2009 <sup>96</sup>	32	2 e 3	Menor debridamento e sequestrectomia	NI	6 meses
Allons et al, 2009 <sup>97</sup>	7	NI	Sequestrectomia com curetagem	Somente um caso não curou	De 5-52 meses
Saussez et al, 2009 <sup>98</sup>	34	1, 2 e 3	Ressecção cirúrgica	20% (resolução)	NI
Engrof et al, 2008 <sup>99</sup>	1	3	Tratamento cirúrgico com reconstrução imediata	Resolução	NI
Arabi et al, 2008 <sup>100</sup>	1	NI	Ressecção cirúrgica	Resolução	24 meses
Adornato et al, 2007 <sup>101</sup>	12	NI	Ressecção óssea e PRP	De 12, 10 tiveram cura	NI
Diego et al, 2007 <sup>102</sup>	10	NI	Sequestrectomia e maxilectomia parcial	100% (resolução)	NI
Borgioli et al, 2007 <sup>103</sup>	15	NI	Ressecção marginal e maxilectomia parcial	100% (resolução)	6 meses a 1 ano
Lee et al, 2007 <sup>104</sup>	2	NI	Ressecção marginal e	100%	Acima de 9 meses

			PRP e oxigenação hiperbárica	(resolução)	
--	--	--	---------------------------------	-------------	--

Fonte: Elaborado pela autora.

## 5 DISCUSSÃO

O tratamento da OMABF é considerado desafiador e atualmente vários estudos têm discutido a respeito do melhor tratamento para esta afecção.<sup>6,8,10,17,18,36-19,104-107</sup> A maior parte da literatura apoia a abordagem conservadora da OMABF e afirma que o tratamento cirúrgico deve ser reservado para pacientes com OMABF em estágios avançados, que não responderam a outras abordagens conservadoras.<sup>6,105-107</sup> Muitos estudos tem demonstrado que os casos de OMABF não respondem ao tratamento conservador e esta condição deixa o paciente muito debilitado, com complicações bucais, tais como a exposição óssea, infecções, dor e desconforto. Esses casos podem necessitar de um tratamento mais radical, para restaurar a sua qualidade devida.<sup>1,3,4,9,10</sup> Somado a isso, é muito importante considerar o risco de uma exposição óssea necrótica como uma porta de entrada para bactérias, quando se trata de pacientes com câncer que necessitam de transplante de células-tronco hematopoiéticas ou pacientes que tenham sido submetidos a altas doses de quimioterapia, pois ambos são imunossuprimidos.

O tratamento cirúrgico tem sido cada vez mais relatado na literatura.<sup>94,110-114</sup> O resultado do tratamento é considerado um sucesso quando a cicatrização da mucosa bucal é mantida sem exposição óssea ou infecção e apresenta uma cicatrização radiograficamente aceitável por um período de 12 meses após a cirurgia. Portanto, acompanhar os pacientes pelo menos durante 1 ano de pós-operatório é o ideal, para acompanhar a possibilidade de recorrência da doença.

Na literatura, o tratamento conservador da OMABF mostrou ser parcialmente bem-sucedido, com resolução relatada em apenas 50% dos casos, particularmente nos estádios 2 e 3 desta afecção.<sup>82,115-120</sup> O tratamento com BF intravenoso, geralmente, resulta em OMABF mais avançada e extensa e é menos sensível ao tratamento conservador, comparado com o resultado clínico do tratamento com bisfosfonato administrado via oral. Em contraste, as terapias cirúrgicas têm mostrado resultados eficazes em mais de 80% dos pacientes.<sup>94,110-114</sup> No entanto, a comparação entre os resultados de diferentes terapias é complicada devido à inclusão de pacientes que tomam bisfosfonatos diferentes e fazê-la de uma maneira clínica não controlada.

O sucesso do tratamento cirúrgico da OMABF parece estar relacionado com a determinação da extensão marginal da ressecção óssea, que ainda é difícil de quantificar e tem sido identificada como um fator crucial e incerto.<sup>94,110-114</sup>

O limite da ressecção óssea marginal têm sido baseado em achados intra-operatórios, como a cor do osso e o sangramento nos ossos remanescentes, como um sinal de vitalidade e nem sempre se correlacionam positivamente com a vitalidade dos ossos. As ressecções marginais nem sempre são fáceis de serem realizadas por cirurgiões bucomaxilofaciais menos experientes, particularmente, em casos de OMABF com esclerose óssea avançada na mandíbula. Autores<sup>82</sup> realizaram ressecção óssea após a aplicação de fluorescência-guiada baseada na absorção de tetraciclina no osso administrada antes da cirurgia para selecionar a ressecção do osso necrótico.<sup>82</sup> Esta técnica pode ajudar a discriminar o osso necrosado do osso viável e, conseqüentemente, padronizar o tratamento cirúrgico. Acreditamos que um cirurgião bucomaxilofacial experiente, seja suficiente para o sucesso do tratamento através da ressecção óssea da região afetada.

Durante o planejamento da intervenção cirúrgica, um bom relacionamento entre o cirurgião-dentista e o oncologista é importante para decidir se o tratamento com BFs será cessado, levando-se em consideração o risco de complicações ósseas em relação ao risco de mais OMABF.

*Actinomyces* têm sido considerados para desempenhar um papel na patofisiologia OMABF, embora não seja totalmente compreendido.<sup>39,121</sup> Alguns estudos têm questionado se a presença de tais microorganismos contribuem para o desenvolvimento da OMABF ou se representa uma infecção oportunista secundária do osso necrótico exposto.<sup>39,121</sup> Há relatos de *Actinomyces* presente na maioria das amostras, retiradas de pacientes com OMABF e daqueles com osteorradionecrose.

Frente ao contexto acima exposto, alternativas de tratamento estão sendo utilizadas com o objetivo de melhorar os índices de resolução dos casos de OMABF. Dentre essas terapias, o tratamento com ressecção óssea combinada com fatores de crescimento tem apresentado resultados satisfatório e promissor na cura desta complicação.<sup>19,73</sup>

Estudos experimentais e clínicos têm demonstrado a eficácia de vários mediadores celulares (proteínas morfogenéticas ósseas, interleucinas e fatores de crescimento angiogênicos) na cicatrização de defeitos ósseos.<sup>19,122-136</sup> O plasma rico em plaquetas (PRP) é uma fonte autóloga de fatores de crescimento, obtida através

de um processo de centrifugação<sup>134-136</sup> que produz uma concentração muito elevada de plaquetas humanas que contém vários fatores de crescimento (fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento  $\beta$ -transformador, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento do endotelial vascular). Esses fatores são ativamente secretados pelas plaquetas, nas feridas, e promovem o início da cicatrização.<sup>134-136</sup> Diversos estudos tem relatado sucesso na regeneração óssea e na cicatrização de tecidos moles depois da utilização do PRP.<sup>122-136</sup> Autores, em 2007, relataram 3 casos clínicos de OMABF refratários ao tratamento conservador, tratados através de ressecção óssea marginal, associada ao PRP, com resolução completa de todos os casos.<sup>19</sup> O mesmo grupo de pesquisadores, em 2011, publicaram uma série de 25 pacientes portadores de OMABF, sendo que 20 casos (80%) apresentaram resposta completa de resolução, com ausência de osso exposto durante o período de controle.<sup>73</sup> Na sequência, outros estudos foram relatados, utilizando o mesmo protocolo cirúrgico com resultados satisfatórios também.<sup>19,101,104</sup>

A literatura científica atual, sobre esse tema, tem apresentado desde 2007 alternativas de tratamento para os casos avançados, porém faltam muitos detalhes julgados importantes na maioria dos artigos. Diante do fato da OMABF apresentar diferentes estadiamentos clínicos, se torna difícil comparar as formas de tratamento cirúrgico. Independente da técnica ou tipo de abordagem cirúrgica realizada, é fundamental que o tratamento seja feito por um cirurgião experiente sobre o assunto e também com aptidão cirúrgica. O acompanhamento deve ser rigoroso, sendo no início semanalmente, após resolução, mensalmente e após três meses estabelecer proervação a cada seis meses. Os trabalhos, aqui citados,<sup>39-104</sup> demonstraram grande variabilidade de tempo de acompanhamento, revelando ausência de protocolo definido para o seguimento dos casos. Além disso, o sucesso clínico não foi explícito na maioria dos artigos, mais um fator que contribuiu para não concluirmos a respeito da melhor forma de tratar a OMABF.

## **6 CONCLUSÃO**

Através deste estudo, foi possível concluir que embora existam muitos artigos científicos sobre a OMABF, há uma escassez de trabalhos bem documentados sobre a abordagem cirúrgica da OMABF, principalmente com relação aos critérios de sucesso e casos clínicos apresentando longo tempo de acompanhamento. Diante disso, se torna difícil concluir a respeito da melhor técnica cirúrgica para o tratamento da OMABF e a ausência de um protocolo bem estabelecido permanece.

## REFERÊNCIAS\*

1. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011; 49(1):2-19.
2. Rubira-Bullen IRF, Cardoso CL, Imada TSN, Sampieri MBS, Centurion BS, Zen EV, et al. Osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos. In: CARLI, JP, CAUDURO NETO, R., LINDEN, MSS, (Org.). *Multidisciplinaridade na saúde bucal*. 5 ed., Porto Alegre: RGO, 2012, cap. 12, p. 96-70.
3. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(9):1032-45.
4. Dominguez LJ, Di Bella G, Belvedere M, Barbagallo M. Physiology of the aging bone and mechanisms of action of bisphosphonates. *Biogerontology*. 2011;12(5):397-08.
5. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Nov;1117:209-57.
6. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:369.
7. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102:433.
8. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1218:12.
9. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(12):1658-68.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009;35(3):119-30.

---

\* Baseada na norma do International Committee of Medical Journal Editors (Vancouver), de 2011

11. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-23.
12. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):61-70.
13. 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;63(11):1567-75.
14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone.* 2007;41(3):318-20.
15. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007;12:E336.
16. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol/Hematol.* 2007;62:148.
17. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J.* 2005;50:S4.
18. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *Can Dent Assoc.* 2007;73:417.
19. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autólogos platelet-rich plasma: Report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):349-55.
20. Carter GD, Goss NA. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaws. *Aust Dent J.* 2003;48:268.
21. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21:4253.
22. Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:391.
23. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61:1115.

24. Ruggiero SJ, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62:527.
25. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: First clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg.* 69:84, 2011.
26. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J ClinOncol.* 26:5904, 2008.
27. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, Pizzigallo A, Pelliccioni GA, Marchetti C. Bisphosphonate associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod.* 104:473, 2007.
28. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res ClinOncol.* 2010;136:1117.
29. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J OralMaxillofac Surg.* 67:1363, 2009.
30. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:826, 2008.
31. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorcken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 20:331, 2009.
32. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39:251.
33. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:85.
34. Wutz A, Biederman E, Wanschitz F, Seemann R, Klug C, Baumann A, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 30:1224, 2008.
35. Markose G, Mackensie FR, Currie WJ, Hislop WS. Bisphosphonate osteonecrosis: A protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:294, 2009.

36. Stanton DC, Balasarian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:943.
37. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, Hemprich A. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:153, 2010.
38. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* In press.
39. Franco S, Miccoli S, Limongelli L, Tempesta A, Favia G, Maiorano E, et al. New dimensional staging of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw allowing a guided surgical treatment protocol: long-term follow-up of 266 lesions in neoplastic and osteoporotic patients from the university of bari. *Int J Dent.* 2014;2014:935657.
40. Spinelli G, Torresetti M, Lazzeri D, Zhang YX, Arcuri F, Agostini T, et al. Microsurgical reconstruction after bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: our experience with fibula free flap. *J Craniofac Surg.* 2014 May;25(3):788-92.
41. Lee LW, Hsiao SH, Chen LK. Clinical treatment outcomes for 40 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Formos Med Assoc.* 2014 Mar;113(3):166-72.
42. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014 Sep 17.
43. Longo F, Guida A, Aversa C, Pavone E, Di Costanzo G, Ramaglia L, et al. Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. *Int J Dent.* 2014.
44. Zavalishina L, Karra N, Zaid WS, El-Hakim M. Quality of life assessment in patients after mandibular resection and free fibula flap reconstruction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Aug;72(8):1616-26.
45. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent.* 2014.
46. Carlson ER. Management of antiresorptive osteonecrosis of the jaws with primary surgical resection. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;72(4):655-7.
47. Sadiq Z, Sammut S, Lopes V. Non-complex reconstructive techniques in the management of BRONJ: a case series of patient-related outcomes. *Oral Maxillofac Surg.* 2014 Jun;18(2):223-7.

48. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Feb;72(2):322-6.
49. Stockmann P, Burger M, von Wilmsky C, Ebker T, Lutz R, Bauersachs A, et al. The outcome after surgical therapy of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw--results of a clinical case series with an average follow-up of 20 months. *Clin Oral Investig.* 2014 May;18(4):1299-304.
50. Nomura T, Shibahara T, Uchiyama T, Yamamoto N, Shibui T, Yakushiji T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) in Japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. *Bull Tokyo Dent Coll.* 2013;54(2):117-25.
51. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A, et al. Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral Oncol.* 2013 Jan;49(1):66-70.
52. Hanasono MM, Militsakh ON, Richmond JD, Rosenthal EL, Wax MK. Mandibulectomy and free flap reconstruction for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013 Nov;139(11):1135-42.
53. Janovska Z, Mottl R, Slezak R. Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2013 Sep 30.
54. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.* 2013 Aug 23;7:94-101.
55. Beninati F, Pruneti R, Ficarra G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (Bronj). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Sep 1;18(5):e752-8.
56. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;70(7):1573-83.
57. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;70(11):2501-7.
58. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, et al. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2012 Jan;30(1):5-13.

59. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.* 2012 Mar;41(3):214-21.
60. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzì P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;50(5):425-9.
61. Andriani A, Petrucci MT, Caravita T, Montanaro M, Villivà N, Levi A, et al. Evolution of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and Waldenstrom's macroglobulinemia: a retrospective multicentric study. *Blood Cancer J.* 2012 Mar;2(3):e62.
62. Jabbour Z, El-Hakim M, Mesbah-Ardakani P, Henderson JE, Albuquerque R Jr. The outcomes of conservative and surgical treatment of stage 2 bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Nov;41(11):1404-9.
63. Anitua E, Begoña L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Dec;51(8):e272-4.
64. Hewson I, Syme D, Bruscinò-Raiola F. Radical surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Aust Dent J.* 2012 Jun;57(2):227-30.
65. Cicciù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniofac Surg.* 2012 May;23(3):784-8.
66. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncol.* 2012 May;48(5):469-74.
67. Gallego L, Junquera L, Pelaz A, Hernando J, Megías J. The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Mar;17(2):e236-41.
68. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Müller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012 Dec;40(8):719-25.
69. Schubert M, Klätte I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, Hemprich A, Berger U, Hendricks J. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012 Apr;48(4):349-54.
70. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012 Jan;48(1):79-84.
71. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, von See C, Voss PJ, Tavassol F, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clin Oral Investig.* 2012 Aug;16(4):1143-52.
72. de Souza Faloni AP, Queiroz TP, Comelli Lia RC, Cerri PS, Margonar R, Rastelli AN, et al. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2011 Nov;22(6):2185-90.
73. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Sep;69(9):2465-72.
74. Lee CY, Pien FD, Suzuki JB. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. *Implant Dent.* 2011 Oct;20(5):331-6.
75. Cella L, Oppici A, Arbasi M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med.* 2011.
76. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011 Nov;26(6):815-23.
77. Wilde F, Hendricks J, Riese C, Pausch NC, Schramm A, Heufelder M. Bone regeneration without bone grafting after resection of a segment of the mandible to treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Oct;69(10):2657-62.
78. EckardtAM, Lemound J, Lindhorst D, Rana M, Gellrich NC. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in oncologic patients: a challenging problem. *Anticancer Res.* 2011 Jun;31(6):2313-8.
79. Bedogni A, Saia G, Bettini G, Tronchet A, Totola A, Bedogni G, et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol.* 2011 May;47(5):420-4.
80. 43: Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Feb;69(2):362-80.

81. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Mar;40(3):277-84.
82. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jan;69(1):84-91.
83. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res ClinOncol*. 2011 May;137(5):907-13.
84. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B, Schramm A, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 2011 Feb;111(2):153-63.
85. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 2010 Jul;110(1):46-53.
86. Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod*. 2010 Dec;110(6):e1-6.
87. Sacco R, Sacco G, Acocella A, Sale S, Sacco N, Baldoni E. A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaws using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Appl Oral Sci*. 2011 Aug;19(4):293-300. Review.
88. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I, Seemann R, Lauer G, Ewers R, et al. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2010 Feb;34(2):194-200.
89. Stockmann P, Vairaktaris E, Wehrhan F, Seiss M, Schwarz S, et al. Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up. *Support Care Cancer*. 2010 Apr;18(4):449-60.
90. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010 May;68(5):1055-63.

91. Favia G, Pilolli GP, Maiorano E. Osteonecrosis of the jaw correlated to bisphosphonate therapy in non-oncologic patients: clinicopathological features of 24 patients. *J Rheumatol*. 2009 Dec;36(12):2780-7.
92. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol*. 2009 Nov-Dec;30(6):390-5.
93. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 Sep;67(9):1904-13.
94. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5 Suppl):85-95.
95. Stanton DC, Balasanian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009 May;67(5):943-50.
96. Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Aki SZ, Kocakahyaoglu B, Gultekin SE, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab*. 2009;27(4):435-43.
97. Alons K, Kuijpers SC, de Jong E, van Merkesteyn JP. Treating low- and medium-potency bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with a protocol for the treatment of chronic suppurative osteomyelitis: report of 7 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Feb;107(2):e1-7.
98. Saussez S, Javadian R, Hupin C, Magremanne M, Chantrain G, Loeb I, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. *Laryngoscope*. 2009 Feb;119(2):323-9.
99. Engroff SL, Coletti D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the palate: report of a case managed with free tissue transfer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 May;105(5):580-2.
100. Aarabi S, Draper L, Grayson B, Gurtner GC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: successful treatment at 2-year follow-up. *Plast Reconstr Surg*. 2008 Aug;122(2):57e-9e.
101. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007 Jul;138(7):971-7.

102. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, DeradaTroletti G, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Mar;103(3):e1-5. Epub 2007 Jan 2.
103. Borgioli A, Duvina M, Brancato L, Viviani C, Brandi ML, Tonelli P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the Florence experience. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007 Jan;4(1):48-52.
104. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of 2 cases. *J Oral Implantol* 33:371, 2007.
105. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 102:433, 2006.
106. 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 bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 12:E336, 2007.
107. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Crit Rev Oncol/Hematol* 62:148, 2007.
108. Williamson RA. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 39:251, 2010.
109. Wutz A, Biederman E, Wanschitz F, et al. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 30:1224, 2008.
110. Markose G, Mackensie FR, Currie WJR, et al. Bisphosphonate osteonecrosis: A protocol for surgical management. *Br J Oral Maxillofac Surg* 47:294, 2009.
111. Stanton DC, Balasarian E. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Review of 33 surgical cases. *J Oral Maxillofac Surg* 67:943, 2009.
112. Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 111:153, 2010.
113. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg*. In press.
114. Seth R, Futran ND, Alam DS, et al. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope* 120:2165, 2010

115. Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al: Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J ClinOncol* 26:5904, 2008
116. Montebugnoli L, Felicetti L, Gissi DB, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 104:473, 2007.
117. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res ClinOncol* 136:1117, 2010.
118. O’Ryan FS, Khoury S, Liao W, et al. Intravenous bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral MaxillofacSurg* 67:1363, 2009.
119. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 23:826, 2008.
120. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, et al. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Ann Oncol* 20:331, 2009.
121. Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 35:155, 2006.
122. Mont MA, Jones LC, Einhorn TA, Hungerford DS, Reddi AH. Osteonecrosis of the femoral head.Potential treatment with growth and differentiation factors.*ClinOrthop* 1998;355(suppl):S314.
123. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE, Georgeff KR. Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 1998; 85:638.
124. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Klüter H. Autologous concentrated platelet-rich plasma (cPRP) for local application in bone regeneration. *Int J Oral MaxillofacSurg* 2002;31:615.
- 125.Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimizu F. Efficacy of plateletrich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral MaxillofacSurg* 2004;62:555.
- 126.Schilephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002;31:469.
- 127.Bhanot S, Alex JC. Current applications of platelet gels in facial plastic surgery. *Facial PlastSurgClin North Am.* 2002;18:27.
- 128.Schmitz JP, Hollinger JO. The biology of platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59:1119.

- 129.Marx RE. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:489.
- 130.Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: Ready or not? J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:484.
- 131.Freymiller EG. Platelet-rich plasma: Evidence to support its use. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:1046.
- 132.Man D, Plosker H, Winland-Brown JE. The use of autólogos platelet-rich plasma (plasma gel) and autologous platelet-poor plasma (fibrin glue) in cosmetic surgery.PlastReconstr Surg. 2001;107:229.
- 133.Thorn JJ, Sorensen H, Weis-Fogh U, Andersen M. Autologous fibrin glue with growth factors in reconstructive maxillofacial surgery. Int J Oral MaxillofacSurg 2004;33:95.
- 134.Arora NS, Ramanayake T, Ren YF, Romanos GE. Platelet-rich plasma: A literature review. Implant Dent 18:303, 2009.
- 135.Lopez-Vidriero E, Goulding KA, Simon DA, Sanchez M, Johnson DH. The use of plateletrich plasma in arthroscopy and sports medicine: Optimizing the healing environment. J ArthroscSurg 2010;26:269.
- 136.Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of plateletrich plasma on bone regeneration in dentistry: A systematic review. Clin Oral Implant 2008;19:539.