

UNIVERSIDADE DO SAGRADO CORAÇÃO

LAÍS GONÇALVES CORADI

**OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA EM
PACIENTES SUBMETIDOS À EXTRAÇÕES
DENTÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**

BAURU
2016

LAÍS GONÇALVES CORADI

**OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA EM
PACIENTES SUBMETIDOS À EXTRAÇÕES
DENTÁRIAS: REVISÃO DE LITERATURA**

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 bacharel em Odontologia, sob orientação da Prof.^a Dra. Jéssica Lemos Gulinelli.

BAURU
2016

Coradi, Laís Gonçalves

C787o

Osteonecrose medicamentosa em pacientes submetidos à extrações dentárias: revisão de literatura / Laís Gonçalves Coradi. - 2016.

42f. : il.

Orientadora: Prof^a. Dr.^a Jéssica Lemos Gulinelli.

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

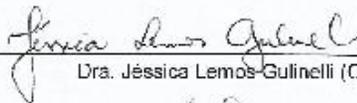
1. Osteonecrose dos maxilares. 2. Bifosfonato. 3. Extração dentária. 4. BRONJ. I. Gulinelli, Jéssica Lemos. II. Título.



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Ata de Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Laís Gonçalves Coradi.

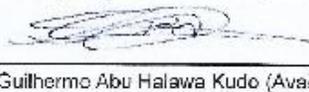
Ao dia cinco de dezembro de dois mil e dezesseis, reuniu-se a banca examinadora do trabalho apresentado como Trabalho de Conclusão de Curso em Odontologia de Laís Gonçalves Coradi intitulado: "**Osteonecrose medicamentosa em pacientes submetidos à extrações dentárias: revisão de literatura**". Compuseram a banca examinadora os professores Dra. Jéssica Lemos Gulinelli, Dra. Pâmela Lelícia dos Santos e Guilherme Abu Halawa Kudo. Após a exposição oral, a candidata foi arguida pelos componentes da banca que se reuniram, e decidiram, aprovada, com a nota 10 a monografia. Para constar, fica redigida a presente Ata, que aprovada por todos os presentes, segue assinada pelo Orientador e pelos demais membros da banca.



Dra. Jéssica Lemos Gulinelli (Orientadora)



Dra. Pâmela Lelícia dos Santos (Avaliador 1)



Guilherme Abu Halawa Kudo (Avaliador 2)

DEDICATÓRIA

Dedico ao meu pai, Luiz, a minha irmã, Bruna, e ao meu namorado, Guilherme, este trabalho de conclusão de curso como agradecimento por todo o apoio, ajuda, conselhos e investimentos em meus estudos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer imensamente ao meu pai, Luiz, por toda força, apoio, sabedoria e paciência dada a mim nesta fase tão importante da minha vida. Sem sua ajuda seria impossível alcançar este sonho e jamais teria chegado aonde cheguei. Serei eternamente grata por tudo o que fez e faz por mim.

A minha mãe, que não está mais presente fisicamente, mas está espiritualmente em todos os momentos da minha vida, sempre me guiando, me dando força e muita luz.

Agradeço também a minha irmã, Bruna, pela ajuda e conselhos, por sempre estar ao meu lado me apoiando em todas as decisões e pelos momentos de dúvidas e inseguranças que sempre pude contar com o seu apoio.

Ao meu namorado, Guilherme, que fez toda a diferença nessa etapa da minha vida, sempre me aconselhando e me incentivando. Obrigada pelos ensinamentos e pela paciência, que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A minha orientadora Prof^a. Dr^a. Jéssica Gulinelli sempre tão paciente, que sem ela jamais teria finalizado este trabalho. Agradeço por aceitar ser minha orientadora, assim como agradeço seus ensinamentos, a sua força transmitida durante estes meses de elaboração e conclusão do trabalho e a sua disposição em sempre me ajudar.

A todos os professores que participaram desta minha trajetória e aos infinitos ensinamentos, incentivos e confiança depositados em nós, alunos. Um obrigada em especial à Prof^a. Dr^a. Pâmela dos Santos, professora muito querida e que fez total diferença na minha formação acadêmica, e ao Mestre Guilherme Abu, sempre muito dedicado e solícito. Obrigada a ambos por aceitarem participar da minha banca examinadora, e assim, fazerem parte desta minha conquista profissional.

Este trabalho significa uma etapa muito importante, se não a mais, concluída na minha vida. Além dos conhecimentos obtidos, da dedicação aos estudos e às pesquisas, este trabalho me fez crescer profissionalmente, me ajudando a superar as inseguranças e as dificuldades encontradas pelo caminho.

Não há palavras para agradecer a todos que fazem parte da minha vida, ou que de alguma forma, passaram brevemente por ela durante a minha graduação. Cada um de vocês são peças fundamentais para a minha vida, hoje acadêmica e, futuramente, profissional. O meu muito obrigada!

EPÍGRAFE

“Nossa maior fraqueza está em desistir.
O caminho mais certo de vencer é
tentar mais uma vez”.

(Thomas Edison)

RESUMO

Os bisfosfonatos são medicamento amplamente administrados a pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo e a pacientes com osteoporose. A droga reduz a reabsorção óssea, estimula a atividade osteoblástica, assim como inibe o recrutamento e promove a apoptose de osteoclastos. A associação entre o uso desse medicamento (e atualmente algumas drogas angiogênicas) e uma forma peculiar de osteonecrose dos maxilares tem sido relatada, principalmente, em pacientes submetidos a exodontias. O objetivo deste estudo foi realizar a revisão de literatura e analisar artigos estudados sobre pacientes que fizeram uso de medicações anti-reabsortivas e antiangiogênicas e que foram submetidos à extrações dentárias, assim como a correlação com a osteonecrose relacionada a medicamentos. Na literatura, não há relatos de tratamento eficaz para a enfermidade, porém o uso de antibióticos por um longo período parece apresentar os melhores resultados. Ainda, a possibilidade de substituição do medicamento deve ser considerada dentro de uma equipe multidisciplinar. Tendo em vista a dificuldade de tratamento e o risco representado pelas intervenções cirúrgicas dos maxilares, pacientes que serão submetidos ao uso dessas medicações devem passar por um criterioso exame odontológico, e todos os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados previamente ao início da terapia com o medicamento. Até o presente momento, não há provas científicas conclusivas sobre a eficácia dos protocolos de prevenção da osteonecrose em doentes tratados com fármacos anti-reabsortivos ou antiangiogênicos sujeitos a extração dentária.

Palavras-chave: Cirurgia Bucal. Exodontia. Osteonecrose associada à bisfosfonatos.

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely administered to patients with tumor metastases in bone tissue and to patients with osteoporosis. The drug reduces bone resorption, stimulates osteoblastic activity, as well as inhibits recruitment and promotes apoptosis of osteoclasts. The association between the use of this drug (and currently some angiogenic drugs) and a peculiar form of osteonecrosis of the jaw has been reported, mainly, in patients undergoing exodontia. The objective of this study was to carry out the literature review and to analyze articles studied on patients who used anti-resorptive and antiangiogenic medications and who were submitted to dental extractions, as well as the correlation with medication-related osteonecrosis. In the literature, there are no reports of effective treatment for the disease, but the use of antibiotics for a long period seems to present the best results. Also, the possibility of drug replacement should be considered within a multidisciplinary team. Given the difficulty of treatment and the risk represented by surgical interventions of the jaw, patients who will be submitted to the use of these medications must undergo a careful dental examination, and all necessary surgical procedures must be performed prior to the initiation of drug therapy . To date, there is no conclusive scientific evidence on the efficacy of protocols for the prevention of osteonecrosis in patients treated with anti-resorptive or antiangiogenic drugs subject to dental extraction.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Extraction. Oral surgery.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	09
2 OBJETIVO.....	11
3 METODOLOGIA.....	12
4 REVISÃO DE LITERATURA.....	13
4.1 BIFOSFONATOS.....	13
4.2 DEFINIÇÃO/HISTÓRICO.....	13
4.3 FARMACOCINÉTICA.....	13
4.4 FARMACOLOGIA.....	14
4.5 TOXICIDADE DOS TECIDOS MOLES.....	15
4.6 TIPOS DE BPs.....	15
4.7 INDICAÇÕES E CONTRAINDICAÇÕES.....	16
4.8 COMPLICAÇÕES.....	17
4.9 EFEITOS ADVERSOS.....	17
4.10 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO.....	17
5 OSTEONECROSE RELACIONADA A MEDICAMENTOS (ORM).....	19
5.1 HISTÓRICO.....	19
5.2 FISIOPATOLOGIA.....	20
5.3 INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE.....	21
5.4 FATORES DE RISCO.....	21
5.5 FATORES DENTÁRIOS.....	22
5.6 INCIDÊNCIA.....	23
5.7 SINAIS E SINTOMAS.....	24
5.8 CLASSIFICAÇÃO.....	25
5.9 ASPECTOS CLÍNICOS.....	25
5.10 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM.....	26
5.11 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....	27
5.12 TRATAMENTOS.....	28
6 DISCUSSÃO.....	33
7 CONCLUSÃO.....	35
REFERÊNCIAS.....	36

1 INTRODUÇÃO

Não somente os bifosfonatos (BPs) podem ocasionar osteonecrose em mandíbulas e maxilas. Outras medicações anti-reabsortivas (denosumab) (PICHARDO et al., 2016) e antiangiogênica (AGHALOO et al., 2016) também são citadas atualmente como agentes etiológicos dessa reação adversa que afeta a qualidade de vida dos pacientes. Assim, no último consenso da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), o termo Bifosfonatos Relacionados à Osteonecrose dos Maxilares (BRONJ) foi substituído por Osteonecrose Relacionada a Medicamentos (ORM). (RUGGIERO et al., 2014).

Os BPs intravenosos (IV), como o zoledronato e ibandronato, são medicações anti-reabsortivas utilizadas no tratamento de patologias cancerígenas, como hipercalemia maligna, complicações ósseas associadas com metástase em tumores sólidos (pulmão, mama e próstata), mieloma múltiplo e controle da osteoporose. Os bifosfonatos orais (BO) agem na osteoporose e osteopenia, também menos comumente na Doença de Paget do osso e na osteogênese imperfeita. (KLINGELHÖFFER et al., 2016):

O denosumab é um agente anti-reabsorção administrado por via subcutânea que inibe as fraturas em pacientes osteoporóticos e também diminuem as doenças ósseas de tumores sólidos. Os inibidores da angiogênese têm mostrado eficácia no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas das células renais e tumores neuroendócrinos. (SOUNDIA et al., 2016).

Para o diagnóstico da ORM o paciente deve apresentar todas as seguintes características: tratamento atual ou anterior com agentes anti-reabsortivos ou antiangiogênicos; osso exposto ou que pode ser sondado por meio de uma fístula intra bucal ou extra bucal na região maxilofacial persistente por mais de oito semanas e ausência de história de terapia de radiação para as mandíbulas ou maxilas. (RUGGIERO et al., 2014).

Clinicamente, a patologia pode ser assintomática por semanas, meses ou anos, como também apresentar dor, mobilidade dentária, inchaço da mucosa, eritema, ulceração, parestesia, ou mesmo anestesia do ramo associado do nervo trigêmeo. Alguns pacientes também podem apresentar sintomas de sensação alterada na área afetada porque o feixe neurovascular pode comprimir-se a partir da inflamação circundante (KHAN et al., 2015). Estas características podem ocorrer espontaneamente ou, mais comumente seguidas de cirurgias buco-dentárias.

O tratamento da ORM segue uma classificação relacionada ao estadiamento da lesão, na qual **COM RISCO** – pacientes tratados com os medicamentos via oral ou intravenosa sem

necrose óssea aparente não requerem tratamento. **ESTADIO 0** – nenhuma evidência clínica de necrose óssea mas presença de dados clínicos, radiográficos e sintomatologia inespecífica de ORM. Sugere-se o tratamento sistêmico com administração de medicação para dor e antibióticos. **ESTADIO 1** – Exposição e necrose óssea em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção. Indica-se terapia com colutório antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral e revisão sobre a necessidade de uso do medicamento. **ESTADIO 2** - Exposição e necrose óssea ou fístulas que provavelmente estão associadas à infecção com dor e eritema em região com ou sem drenagem purulenta. Há a necessidade do uso de colutórios antibacterianos, antibioticoterapia, analgésicos e desbridamento cirúrgico. **ESTADIO 3** – Osso necrótico e exposto ou fístula em pacientes com dor, infecção e mais de uma 1 seguintes condições: osso exposto e necrosado estendendo-se além da região do osso alveolar (borda inferior e ramo mandibular, seio maxilar e zigoma) resultando em fratura patológica, fístula extra bucal, oroantral ou comunicação buco sinusal, ou osteólise que estende da borda inferior mandibular ou seio. O tratamento sugerido é o uso de colutório antibacteriano, terapia antibiótica e analgésica, desbridamento cirúrgico ou ressecção. (RUGGIERO et al., 2014).

Muitos casos relacionados à ORM foram relatados e dúvidas são existentes devido à falta de conhecimento sobre o mecanismo de ação e o desenvolvimento dessas medicações no organismo, assim como a incidência e tratamento ainda permanecem incertos e informações adicionais estão cada vez mais disponíveis na literatura para esclarecer melhor esta doença. Tendo em vista que a grande maioria das séries de casos descritos de ORM são resultantes de cirurgias bucais, particularmente em regiões de extrações dentárias e, na presença de poucos estudos sobre o assunto, o objetivo do estudo é realizar a revisão de literatura e analisar artigos que estudaram pacientes os quais utilizavam medicações anti-reabsortivas e antiangiogênicas submetidos a extrações dentárias e sua correlação com a ORM.

2 OBJETIVO

Realizar a revisão de literatura e analisar artigos estudados sobre pacientes que fizeram uso de medicações anti-reabsortivas e antiangiogênicas e que foram submetidos à extrações dentárias, assim como a correlação com a ORM.

3 METODOLOGIA

A pesquisa bibliográfica foi realizada utilizando artigos, livros e revistas científicas de odontologia, por meio dos bancos de dados PubMed, Medline, Scielo e Google Acadêmico sendo o período de referência entre 2006 e 2016, nos idiomas inglês e português. A estratégia utilizada incluiu palavras-chave como: osteonecrosis, medication-related osteonecrosis, jaw, bisphosphonates, denosumab, risk factors, tooth extraction, antiresorptive medications, antiangiogenic medications, diagnosis, treatment, management. Todos os níveis de evidência foram incluídos, tais como relato de caso, experimentos em animais, revisões bibliográficas e estudos estatísticos com humanos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 BIFOSFONATOS

4.2 DEFINIÇÃO/HISTÓRICO:

Nos anos 1960, os pirofosfatos inorgânicos foram descobertos por pesquisadores para prevenir calcificações no fluido corporal realizadas por ligações aos cristais de hidroxiapatita, e através desta descoberta foram encontrados análogos estáveis desses pirofosfatos inorgânicos, chamados atualmente de bifosfonatos.

O bifosfonato contém uma configuração química comum, constituída de dois grupos de fosfatos ligados a um átomo de carbono central, formando uma estrutura tridimensional. Esta construção permite que a molécula possa se anexar ao osso e impedir a função dos osteoclastos, onde possui também efeitos anti-invasivo, antiangiogênico e com propriedades anti-proliferativas. (MARIOTTI et al., 2008).

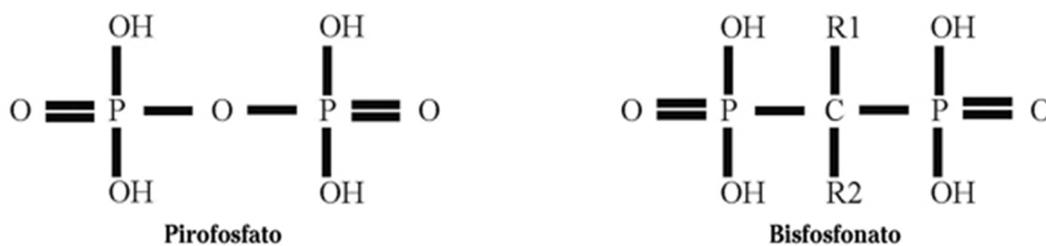


Figura 1. Estrutura química del pirofosfato y los bisfosfonatos.

Fonte: CARDONA et al., 2009

4.3 FARMACOCINÉTICA

Os bisfosfonatos são substâncias altamente polares, conseqüentemente, são mal absorvidos por via oral após sua ingestão. A biodisponibilidade do fármaco é inferior a 5% após a administração oral, pois os alimentos podem reduzir sua absorção. Devido a esse efeito, a distribuição de refeições é importante para aumentar a biodisponibilidade do fármaco. A fim de se aumentar a quantidade de BPs introduzida ao osso, a via intravenosa pode ser a melhor opção para sua distribuição no organismo. Uma vez na corrente sanguínea,

quase toda a dose é absorvida pelo osso ou então eliminada pela urina. Devido a sua estrutura química e carga negativa, os BPs podem ficar retidos nos ossos por até 10 anos. (MARIOTTI et al., 2008).

4.4 FARMACOLOGIA

Os osteoblastos, osteoclastos e osteócitos são as células que compõem o tecido ósseo, sendo os osteoblastos responsáveis pela formação dos ossos por deposição de material proteico na matriz, o que leva à mineralização, enquanto os osteoclastos provocam a reabsorção óssea, destruindo sua matriz quando o osso sofre a remodelação. Já os osteócitos estão localizados mais abaixo, nas fibras proteicas da matriz óssea e estão envolvidos na homeostase do cálcio do plasma.

Quando ocorre a remodelação óssea, os bisfosfonatos impedem a ação dos osteoclastos. Entretanto, o mecanismo dessa ação ainda não é completamente entendido, apenas sabe-se que efeitos celulares estão envolvidos e que afetam seu metabolismo intracelular, induzindo a apoptose, como ocorre em células tumorais humanas. (RUGGIERO et al., 2014).

Os bifosfonatos e outras drogas anti-reabsorção, como o denosumab, inibem a diferenciação e função dos osteoclastos e aumentam a apoptose, ocasionando uma diminuição da reabsorção óssea e diferenciação dos osteoclastos, desempenhando um papel vital na cicatrização e na remodelação óssea em todos os locais do esqueleto, principalmente no interior do osso alveolar da maxila e da mandíbula. Um aumento da taxa de remodelação na mandíbula pode explicar a diferença de predisposição para a ORM ocorrer nesta região em comparação com outros ossos do esqueleto apendicular ou axial.

Estudos de longo prazo em modelo animal de grande porte têm demonstrado diminuição da remodelação óssea intracortical com dinâmica da histomorfometria. O papel central da inibição da remodelação óssea foi ainda corroborada por uma incidência semelhante de ORM observado com outros medicamentos antiabsorventes, como denosumab. A evidência preliminar mostrou uma melhor cicatrização tomada de extração em animais que receberam o ácido zoledrônico sistêmico quando tratados com hormônio da paratireóide. Isto pode ser devido ao seu efeito positivo sobre os osteoclastos para aumentar a remodelação. (RUGGIERO et al., 2014).

4.5 TOXICIDADE DOS TECIDOS MOLES

Embora os BFs tenham como alvo principalmente os osteoclastos e se liguem a hidroxiapatita no osso, a toxicidade dos tecidos moles tem sido reportada em tipos celulares múltiplos, exibindo aumento da apoptose ou diminuição da proliferação, após exposição para BPs in vitro, incluindo colo do útero, próstata e células epiteliais bucais. Devido aos BPs serem excretados por via renal, depois de apenas algumas horas na circulação a sua concentração nos tecidos ósseos exterior é mínima. Em contraste com BPs, nenhuma toxicidade dos tecidos moles tem sido relatada com denosumab.

O primeiro modelo animal não podia consistentemente induzir a ORM a menos que os BPs fossem combinados com esteróides em um defeito de extração dentária. Desde então, muitos outros estudos têm mostrado ulceração da mucosa, atraso na cicatrização, osso exposto, necrose histológica e inflamação quando os BPs e a quimioterapia são administrados em roedores submetidos à extrações. (RUGGIERO et al., 2014).

4.6 TIPOS DE BPs

Os BPs se apresentam em duas categorias de estrutura química, os BPs nitrogenados, ou aminobifosfonatos, tais como o pamidronato, o alendronato, o ibandronato, o risedronato e o zoledronato, e os bifosfonatos não nitrogenados, como o etidronato, o tiludronato e o clodronato. Ambos os BFs são assimilados pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea, o que leva à morte celular pela apoptose por diferentes mecanismos de ação. Quando metabolizados pelos osteoclastos, os BPs não-nitrogenados passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP), provocando então a morte celular. Ainda assim, os BFs nitrogenados após a reabsorção aparentemente atuam interrompendo a via do mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção deste mecanismo compromete o transporte vesicular intracelular, afetando diretamente a reabsorção óssea e provocando a morte da célula.

Os BPs possuem uma alta afinidade pela hidroxiapatita e também uma meia-vida farmacológica que pode durar meses e até anos. Isto tem possibilitado a sua utilização nos planejamentos de formas latentes de liberação farmacológica tanto nas estruturas ósseas quanto na medula óssea. Estes fármacos são capazes de prevenir a calcificação através de um

mecanismo físico-químico que age como cristais após a absorção na superfície óssea, o que provoca a inibição da reabsorção. (FERREIRA JÚNIOR et al., 2007).

Pacientes que fazem uso de bifosfonatos por via intravenosa são mais vulneráveis à osteonecrose dos maxilares do que aqueles tratados por via oral, estando diretamente relacionado à dose e potência do medicamento utilizado. (SAMPAIO et al., 2010).

4.7 INDICAÇÕES E CONTRA-INDICAÇÕES

Os bifosfonatos estão indicados para o tratamento de doenças relacionadas ao distúrbio de metabolismo ósseo. O grupo de fármacos administrado via intravenosa é indicado para pacientes com câncer de mama metastático, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna e tratamento de metástases ósseas de tumores sólidos. Já os bifosfonatos orais podem ser usados para tratar osteoporose e osteopenia, além de outras condições menos frequentes, como osteogênese imperfeita em crianças. Há relatos de que tanto os bifosfonatos de via oral, quanto os de via intravenosa são indicados na terapia de doença de Paget (RUGGIERO et al., 2014). Além disso, os bifosfonatos também são usados para estabilizar a perda óssea em pacientes com artrite reumatoide, especialmente aqueles que desenvolvem a osteoporose, característica mais comum dessa doença reumática.

Tanto o etidronato, o clodronato e o alendronato possuem suas principais indicações para a doença de Paget e a osteoporose, enquanto o tiludronato é indicado apenas para a doença de Paget. Já o pamidronato indica-se para casos em que haja metástase óssea de câncer de mama, lesões osteolíticas de mieloma múltiplo e também doença de Paget. O ibandronato é indicado apenas para casos de osteoporose, e por fim, o zoledronato é indicado em lesões osteolíticas de mieloma múltiplo, metástases de tumores sólidos e hipercalcemia maligna.

No entanto, a contraindicação é para pacientes que fazem uso de corticosteroides, fumantes, pacientes que possuem histórico de BRONJ e que tenham acima de 60 anos de idade. Pacientes oncológicos com hipercalcemia de malignidade, mieloma múltiplo e metástases ósseas, geralmente a partir do câncer de mama e de próstata, estão incluídos no grupo de alto risco para a ONM. Os fatores relacionados com a droga, como a dose, a duração, a via de administração, a frequência e a potência do BP influenciará consideravelmente o risco (MALDEN et al., 2009).

4.8 COMPLICAÇÕES

Atualmente, uma das maiores complicações quanto ao uso de bifosfonatos (BPs) está na área odontológica. A relação osteonecrose de maxilares com o uso dos BPs é de extrema importância para cirurgiões-dentistas(CD), pois a área de atuação desses profissionais está intimamente ligada a esse tecido ósseo, como no caso das extrações dentárias. É de extrema importância que o CD obtenha o maior nível de conhecimento possível dos procedimentos e suas consequências relacionadas ao uso dos BP. Recomendações existentes na literatura, como evitar extrações dentárias em pacientes que fazem uso dos BFs são evidenciadas, exceto em casos realmente necessários que aconselha-se a realizar a cirurgia com o mínimo de dano possível à estrutura óssea, assim como realizar uma profilaxia antibiótica previamente. (NOMURA et al., 2013).

4.9 EFEITOS ADVERSOS

Os BPs podem apresentar algumas reações adversas, sendo a maior parte concentrada no sistema digestivo, envolvendo náusea, vômito, diarreia, esofagite com possível evolução para úlceras esofágicas, como também dores nos ossos, músculos, articulações e reações alérgicas de interesse para a classe odontológica, associada ao tratamento com BPs e outros medicamentos anti-reabsortivos, chamada Osteonecrose Relacionada a Medicamentos (ORM) (RUGGIERO et al, 2014). Trata-se de uma séria reação adversa que acomete, por mecanismo ainda desconhecido, os ossos maxilares provocando grande destruição tecidual (FERREIRA JÚNIOR et al., 2007).

4.10 PROTOCOLO DE ATENDIMENTO

Os pacientes que fazem uso de BPs orais por três anos ou mais, ou o associam com o uso de corticoesteróides, necessitam cessar essa administração por pelo menos três meses antes de procedimento cirúrgico, e só retomar seu uso após a cicatrização completa dos tecidos ósseos envolvidos. A necessidade de um termo de consentimento que indique os possíveis riscos também é sensato, segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS, 2007). Apesar de ainda não existirem formas tão eficientes de controle da ORM, a AAOMS apresentou estratégias de tratamento para esta doença de prognóstico duvidoso, como o uso de antissépticos bucais, por exemplo a clorexidina a 0,12%, a

antibioticoterapia sistêmica e também procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção óssea, que têm sido realizados como estratégias de tratamento da ORM. As lesões de ORM também têm sido tratadas de outras formas, incluindo a terapia de oxigenação hiperbárica, porém, a literatura tem apresentado resultados controversos quanto à eficácia deste tratamento, com embasamentos pouco seguros. O uso do ozônio também tem sido relatado na literatura com resultados positivos (FERREIRA JÚNIOR et al., 2007).

5 OSTEONECROSE RELACIONADA A MEDICAMENTOS (ORM)

5.1 HISTÓRICO

Os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos foram relatados em 2003, envolvendo doentes que faziam seu uso por via intravenosa para tratar doenças ósseas metastáticas. Porém, alguns dos casos foram associados ao seu uso por via oral, utilizada para tratamento de osteoporose e osteopenia.

Define-se como osteonecrose uma exposição de osso maxilar ou mandibular através de lesões gengivais que não se regeneram, podendo ter várias etiologias de origem multifatorial. Pode resultar de formas necrosantes de periodontopatias, de patologias malignas e de medicamentos para seus tratamentos, de infecções e radiação, como também de outras patologias ósseas. Trata-se de uma séria complicação que possui um difícil tratamento, podendo levar o paciente a óbito. Alguns dos sintomas observados são dores intensas e perda de grandes porções da mandíbula e/ou maxila.

O paciente é considerado portador de osteonecrose associada a medicamento quando apresenta três importantes características: já ter sido submetido a tratamento atual ou prévio com BPs; apresentar osteonecrose na região maxilofacial caracterizada por exposição de osso por mais de oito semanas; e nunca ter sido submetido à radioterapia nos maxilares anteriormente.

A osteonecrose é qualificada pelo acúmulo de exposição óssea necrótica na cavidade oral. No século passado, esta condição foi associada com lesões teciduais provindas da irradiação de cabeça e pescoço nos pacientes oncológicos. Outros fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose englobam a malignidade subjacente, o uso de corticosteroides, a quimioterapia, assim como a infecção local. A insuficiência de suprimento sanguíneo também parece ser um importante fator de risco para o desenvolver da osteonecrose e está associada à morbidade.

Este tipo de osteonecrose acomete pacientes submetidos a tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo associadas à reabsorção, como a osteoporose após a menopausa ou por tratamento com glicocorticoides, doença de Paget, e nas doenças oncológicas, como na hipercalcemia maligna e nas metástases ósseas osteolíticas - comuns em câncer de mama, pulmão e próstata. (SAMPAIO et al., 2010).

As causas da ORM ainda não estão claras, mas as ações antiosteoclásticas e antiangiogênicas dos BPs são consideradas determinantes no aparecimento da doença. A

predileção pelos maxilares também não está totalmente esclarecida, mas há fortes indicações de que a microbiota oral, em conjunto com o estresse mecânico a que são submetidos esses ossos fazem com que pequenos danos fisiológicos aconteçam cavidade oral. Certas alterações na remodelação óssea que ocorrem por intermédio dos BPs fazem com que não haja reparação óssea suficiente. (FERREIRA JÚNIOR et al., 2007).

5.2 FISIOPATOLOGIA

De acordo com o último consenso da Sociedade Americana de Cirurgias Maxilofaciais (2014), o termo Osteonecrose Relacionada aos Bifosfonatos foi substituído por Osteonecrose Relacionada a medicamentos (ORM) (RUGGIERO et al., 2014). Isto deve-se ao fato de que não somente os bifosfonatos podem ocasionar a osteonecrose em mandíbula e maxila. Outras medicações anti-reabsortivas, como o denosumab (PICHARDO et al., 2016), e medicações antiangiogênicas (AGHALOO et al., 2016) também são citadas atualmente como agentes etiológicos dessa reação adversa que afeta a qualidade de vida dos pacientes.

Embora o primeiro caso de ORM tenha sido relatado há mais de uma década, a fisiopatologia da doença não foi totalmente esclarecida. As suposições que tentam propor um explicação incluem a remodelação óssea alterada ou cessação intensa da reabsorção óssea, como também inibição da angiogênese, microtraumas constante, supressão da imunidade inata ou adquirida, toxicidade dos BPs sobre o tecido mole, deficiência de vitamina D e inflamações ou infecções.

Inflamação e infecção são fatores de risco orais sistêmicos e locais que têm sido envolvidos na patogênese da ORM, onde vários estudos humanos têm implicado a doença dental ou infecção bacteriana. Embora a extração do dente foi realizada em casos relatados mais iniciais de ORM, estes dentes normalmente existentes tinham doença periapical ou doença periodontal. A partir destes estudos clínicos, vários modelos animais têm sido desenvolvidos para mostrar que a inflamação ou infecção bacteriana e droga sistêmica anti-reabsorção são suficientes para induzir a osteonecrose, sendo consideradas componentes importantes na ORM.

Os primeiros estudos de bactérias identificadas, especialmente espécies de *Actinomyces*, em amostras biológicas de osso necrosado removido de pacientes com ORM levou a avaliar a possibilidade de um biofilme complexo no osso exposto. Estes estudos identificaram bactérias em combinação com fungos e outros artifícios, que podem requerer

terapias mais sofisticadas para combater o biofilme da ORM associada a multiorganismos. (RUGGIERO et al., 2014).

5.3 INIBIÇÃO DA ANGIOGÊNESE

A angiogênese é um processo que envolve crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos. A angiogênese favoravelmente influencia o crescimento de tumor e influencia a invasão tumoral dos vasos, resultando em metástases tumorais. A angiogênese requer a ligação de moléculas de sinalização, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a receptores sobre as células endoteliais. Esta sinalização promove o crescimento de novos vasos sanguíneos.

A osteonecrose é classicamente considerada uma interrupção no suprimento vascular ou necrose avascular, não sendo surpreendente que a inibição da angiogênese é uma hipótese líder na sua fisiopatologia.

Experiências “in vitro” demonstraram consistentemente um decréscimo na angiogênese em resposta aos estudos em pacientes com câncer tratados com ácido zoledrônico. Além disso, há um crescente corpo de literatura que liga ONM e osteonecrose de outros ossos em pacientes recebendo novos medicamentos antiangiogênicos (inibidores da tirosina quinase [TKI] e anticorpo de segmentação monoclonal VEGF). Contudo, a inibição da angiogênese não foi classificado com o denosumab.

Embora o primeiro caso de ORM tenha sido relatado há mais de uma década, a fisiopatologia da doença não foi totalmente elucidada. As hipóteses explicativas incluem a remodelação óssea alterada ou supressão intensa da reabsorção óssea, a inibição da angiogênese, microtraumas constante, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade dos bifosfonatos sobre os tecidos moles e inflamação ou infecção. (RUGGIERO et al., 2014).

5.4 FATORES DE RISCO

LOCAIS:

- Extração de molar inferior (dois terços dos casos de ONM têm sido relatado na mandíbula);
- Cirurgia dentoalveolar;
- Periodontite e má higiene bucal: o

biofilme bacteriano presente na doença periodontal é responsável pela inflamação gengival e reabsorção de osso alveolar. Esta patologia, juntamente com interações entre bactérias e bifosfonatos pode aumentar a possibilidade de desenvolvimento de ONM;

- Trauma relacionado com o uso de próteses;
- Mucosa de cobertura fina e tori óssea.

SISTÊMICOS:

- Terapias concomitantes: corticosteroides, agentes imunossupressores (metotrexato, talidomida), agentes quimioterapêuticos (antagonistas de hormônios);
- Condições sistêmicas que afetam o volume ósseo: pacientes imunocomprometidos, artrite reumatoide, diabetes mal controlada;
- Fumo;
- Características sociodemográficas: extremo de idade (mais de 60 anos) e gênero (MALDEN et al., 2009).

5.5 FATORES DENTÁRIOS

Em torno de 60% dos pacientes, o fator instigante para a ORM envolve necrose óssea em local de cirurgia dentoalveolar, e na maioria das vezes envolve extração dentária. Mesmo parecendo óbvia a associação de extrações dentárias à ORM, existem outros procedimentos cirúrgicos, tais como cirurgias periodontais e periapicais, realização de osteotomia para implantes dentários, entre outros, devem produzir um efeito aproximado. Contudo, essa suposição pode não estar correta, pois, por exemplo, uma avaliação de estudo para colocação recente de implante realizada em quarenta e três pacientes que faziam uso via oral de *alendronato* ou *risedronato* durante pelo menos três anos não observou-se a presença de osteonecrose imediatamente no pós-operatório, ou durante os períodos de acompanhamento. A necessidade de considerar estes dados clínicos, bem como sua via de administração, duração do tratamento com BPs e o tipo de procedimento clínico, disponibiliza pistas consideráveis sobre o manejo do paciente, como também indicam a necessidade de se obter mais informações sobre os efeitos das referidas cirurgias e a utilização de BPs nos pacientes.

Em relação às infecções dentárias, placa dental e doenças periodontais, alguns autores responsáveis por estudos nesta área não conseguiram apresentar quaisquer dados ou informações sobre como estas condições orais foram analisadas. Constatou-se que a BRONJ pode ser uma coincidência natural ocorrida na cavidade oral causada por sua associação com

tais doenças e infecções bucais. Necessita-se de mais estudos clínicos a fim de se determinar se estas condições são fatores importantes a ponto de induzir ou exacerbar a osteonecrose dos maxilares (MARIOTTI et al., 2008).

5.6 INCIDÊNCIA

A incidência da osteonecrose é relatada quatro vezes mais em pacientes com câncer do que na população em geral. É necessário investigar se essa incidência se deve às condições gerais do paciente, se há alteração em seu metabolismo ósseo e se o paciente já foi submetido à radioterapia e se faz ou fez uso de algum tipo de medicamento. Esta investigação deve considerar o fato de que pacientes não oncológicos, que utilizaram BPs para tratamento da osteoporose também desenvolveram osteonecrose maxilar. Tanto as séries como os relatos de casos não possuem poder de criar evidências comprovando a associação entre bisfosfonatos e osteonecrose em pacientes que realizaram extrações dentárias ou intervenção cirúrgica em tecido ósseo dos maxilares. Mas também não seria possível classificar a droga, através de desenho experimental, como um fator de risco, pois seria necessário um ensaio clínico randomizado controlado. Assim sendo, constata-se a necessidade de estudos classificando o uso dos BPs como sendo ou não indicador de risco para osteonecrose em pacientes submetidos à exodontias ou procedimentos cirúrgicos envolvendo a manipulação de tecido ósseo.

A associação dos BPs com as lesões de osteonecrose também é parcialmente impossibilitada pelo fato de os pacientes fazerem uso de uma grande quantidade de medicamentos, terem outras doenças sistêmicas associadas ou terem realizado radioterapia. Ainda necessita-se muita cautela na busca por informações que consideram a relação de um fármaco com um novo efeito adverso, devido à inexistência de uma padronização da terminologia, o que pode ser um fator complicador, já que o efeito é referido por diferentes nomes por diversos autores (GEGLER et al., 2006).

Geralmente as lesões de osteonecrose dos maxilares surgem como ulcerações na mucosa com dor associada e exposição óssea subjacente, embora cerca de um terço dos casos apresentem-se indolores. A localização predominante é em mandíbula, com 65% dos casos, embora também existam relatos de casos em maxila (26%), em ambos (9%), e também em palato. A localização preferencial em mandíbula está aparentemente relacionada às suas características anatômicas e fisiológicas, decorrentes da sua menor vascularização. Estas lesões tornam-se persistentes e não reagem aos tratamentos convencionais (SAMPAIO et al.,

2010), podendo ocorrer após extrações dentárias ou mesmo espontaneamente (MARTINS et al., 2009).

A correta prevalência da ORM após as extrações não é totalmente esclarecida, ainda que de acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, dois em cada três casos estão relacionados com cirurgias orais - sobretudo à extração de dente. (DINIZ-FREITAS, 2016).

A incidência entre pacientes com osteoporose foi analisada e estudada, constatando-se que cerca de 4% a 5% de todos os casos relatados na literatura, ocorreram em pacientes recebendo bifosfonatos orais, como a maioria foram em pacientes com câncer recebendo altas doses de bifosfonato intravenoso (IV). Devido a essa baixa incidência relatada nos estudos é um desafio avaliar a sua real incidência. (RIBEIRO et al., 2011).

5.7 SINAIS E SINTOMAS

Inicialmente, as manifestações radiográficas não são detectadas e normalmente o paciente não apresenta nenhum sintoma. Assim que a exposição óssea se torna mais extensa, começam a aparecer os primeiros sinais clínicos e o mais comum é a presença de rugosidade em tecido mole que rodeia a área do osso necrótico, podendo haver infecção secundária. Já em estágios mais avançados, pode ocorrer queixa de dor intensa, assim como áreas de parestesia.

A causa da osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos ainda é incompreensível, mas parece resultar de uma complexa interação entre a redução da remodelação óssea, infecção, hipovascularização, trauma local e o uso de BPs. Fatores sistêmicos, tais como a idade avançada, a *diabetes mellitus*, a obesidade, o câncer, a baixa de hemoglobina, a imunossupressão, o uso de outros medicamentos, como agentes quimioterápicos e corticosteroides, e até diálise renal também parecem estar relacionados.

Inclusive, é cada vez mais aprovado que a eliminação da remodelação óssea tem papel significativo na fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares. A evidência desta hipótese vem de pacientes que não foram tratados com bifosfonatos. Um exemplo é o medicamento anti-reabsorção Denosumab, inibidor da RANKL (receptor ativador que é mediado pelos osteoblastos), que suprime a remodelação a nível próximo aos bifosfonatos, e recentes ensaios clínicos e relatos de casos têm mostrado associação do uso deste medicamento a este tipo de osteonecrose (SAMPAIO et al., 2010).

5.8 CLASSIFICAÇÃO

Ruggiero et al. preconizaram uma classificação em estágios baseada nos sinais e sintomas clínicos, na qual, **COM RISCO** – pacientes tratados com os medicamentos via oral ou intravenosa sem necrose óssea aparente não requerem tratamento. **ESTADIO 0** – nenhuma evidência clínica de necrose óssea mas presença de dados clínicos, radiográficos e sintomatologia inespecífica de ORM. Sugere-se o tratamento sistêmico com administração de medicação para dor e antibióticos. **ESTADIO 1** – Exposição e necrose óssea em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção. Indica-se terapia com colutório antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral e revisão sobre a necessidade de uso do medicamento. **ESTADIO 2** - Exposição e necrose óssea ou fístulas que provavelmente estão associadas à infecção com dor e eritema em região com ou sem drenagem purulenta. Há a necessidade do uso de colutórios antibacterianos, antibioticoterapia, analgésicos e desbridamento cirúrgico. **ESTADIO 3** – Osso necrótico e exposto ou fístula em pacientes com dor, infecção e mais de uma das seguintes condições: osso exposto e necrosado estendendo-se além da região do osso alveolar (borda inferior e ramo mandibular, seio maxilar e zigoma) resultando em fratura patológica, fístula extra bucal, oroantral ou comunicação buco sinusal, ou osteólise que estende da borda inferior mandibular ou seio.

5.9 ASPECTOS CLÍNICOS

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (ORM) (VESCOVI et al., 2010) caracteriza-se clinicamente por exposições ósseas persistentes por mais de oito semanas, com histórico médico de uso de BPs e sem história de radioterapia nos maxilares. A ORM pode ficar assintomática por algumas semanas, meses ou anos e seus sinais e sintomas podem ser identificados antes de seu desenvolvimento clínico, tais como: dor, ulceração, mobilidade dentária, aumento volumétrico da mucosa, eritema, drenagem purulenta em boca, exposição óssea, osteomielite e fraturas patológicas. Essas lesões se mostram sintomáticas, na maioria das vezes, quando há infecção e resposta inflamatória tecidual local. (MARTINS et al., 2009).

A exposição óssea no meio bucal presume-se em um prognóstico ruim e um tratamento complexo, comprometendo a saúde e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, é raro se obter a cura para a ONM, o que torna desafiador o controle clínico nesses pacientes.

A melhor opção de tratamento para estabilização de evolução da lesão parece ser uma associação de técnicas.

As manifestações clínicas mais recorrentes no uso de bifosfonatos relacionado à ONM, são exposições ósseas duradouras associadas à fístulas, presença de secreção purulenta, dor, parestesia, perda dentária e fraturas de mandíbula. (MARIOTTI et al., 2008).

5.10 DIAGNÓSTICO POR IMAGEM

As variedades de imagens existentes utilizadas para diagnóstico da ORM, juntamente à avaliação do paciente com ORM, inclui radiografias simples (periapical, interproximal e oclusal), TC, Imagem por Ressonância Magnética (RM), Imagem Funcional com Cintilografia óssea e Tomografia por emissão de Pósitrons (PET). Cada técnica específica apresenta suas vantagens e limitações. As radiografias simples geralmente são suficientes para diagnosticar a ORM, contudo, as outras técnicas podem tornar-se necessária se as informações de diagnóstico obtidas através dos filmes simples forem incompletas.

A ORM possui diagnóstico clínico e radiográfico, também baseado no histórico médico do paciente. A radiografia simples na maioria das vezes não é relevante nos estágios iniciais da doença, pois a descalcificação característica neste início é bastante restrita, portanto não sendo detectada.

As radiografias intraorais (periapical e interproximal) são técnicas simples de realizar, além de emitirem doses baixas de radiação. As imagens são de alta resolução e indicadas para estágios iniciais da osteonecrose, pois detecta o espessamento da lâmina dura, o aumento da densidade trabecular do osso alveolar e o alargamento do espaço do ligamento periodontal. Também são capazes de informar sobre a presença de lesões cariosas e de doença periodontal, ambas fatores de risco para o desenvolvimento da ORM.

As radiografias panorâmicas também são exames bastante eficientes e utilizados, pois avaliam ambos os arcos dentários e também visualizam estruturas importantes, como o seio maxilar, a cavidade nasal, o canal e o forame mandibular. Entretanto, se houver necessidade de maiores investigações ou detalhes sobre a saúde óssea, são indicados então exames ainda mais avançados.

Um exemplo de imagem mais avançada é aquela adquirida através da Tomografia Computadorizada (TC). Os achados na TC são indefinidos, podendo incluir regiões de esclerose focal, espessamento da lâmina dura, formação de sequestro ósseo precoce e

periósteo reativo. A TC é apta à traçar a extensão da doença através de seus valores e possui grande utilidade no planejamento cirúrgico.

A TC possui grandes vantagens em relação à imagem 2D sob o ponto de vista das características da ORM, pois é possível avaliar claramente a arquitetura cortical e trabecular da maxila e da mandíbula, assim com a presença de sequestro ósseo e a integridade das estruturas adjacentes existentes, o que possibilita detectar as possíveis lesões de osteonecrose.

Estas lesões incluem osteosclerose, regiões de osteólise, fístula, aumento da formação óssea periosteal e sequestro ósseo. Nos estágios iniciais da ORM não é possível visualizar o aumento da densidade trabecular em radiografias simples, mas pode ser visto na TC.

Já a TC de Feixe Cônico (CBCT) consegue oferecer vantagens ainda maiores do que a TC, avaliando estruturas ósseas faciais em menores doses de radiação. Porém, ainda não existem estudos definitivos que concluam o uso da CBCT relacionado ao diagnóstico da osteonecrose dos maxilares.

A grande desvantagem desta técnica é a sua baixa resolução de contraste e poucos detalhes sobre tecidos moles.

A Imagem nuclear com Cintilografia óssea e o PET são utilizados devido às suas sensibilidades para detectar doenças precocemente. A Cintilografia óssea revela o aumento da absorção de radionuclídeos com o aumento da perfusão de poças de sangue.

O PET isolado ou em combinação com a TC também tem sido utilizado para avaliação de pacientes com ONM, utilizando tanto o fluoreto F-18 (NaF) quanto o Fluorodeoxiglucose F-18 (FDG).

Aparentemente, a captação de FDG-PET parece aumentar conforme aumenta também a gravidade da osteonecrose, embora não se tenha uma relação concreta estabelecida devido ao pequeno número de pacientes no estudo realizado.

Resumindo, esta imagem obtida possui grande valor no diagnóstico da ONM, principalmente nos indivíduos que estão em tratamento com drogas anti-absortivas, com sintomas características, mas sem osso exposto. (KHAN et al., 2015).

5.11 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

O C-terminal telopeptide (CTX) é um biomarcador indicado para avaliar a remodelação óssea de pacientes que estão fazendo uso de BPs orais. A utilização de testes com esses biomarcadores é um auxílio nas decisões clínicas no tratamento de pacientes submetidos a esses medicamentos.

Os valores de referência do exame estão relacionados de acordo com o risco de desenvolvimento da ORM, sendo ≥ 150 pg/mL como baixo risco, 100 a 150 pg/mL como risco moderado e ≤ 100 pg/mL como risco elevado.

Dentre os variados tipos de testes de biomarcadores de *turnover* ósseo fornecidos, o CTX sérico é o mais indicado para o colágeno do tipo I, pois é considerado um sinônimo da resposta da densidade óssea em relação à terapia com BPs.

Devido a incidência da BRONJ com uso de BPs orais ser significativamente baixa dificulta a realização de ensaios clínicos para estudo do teste CTX como preditor da BRONJ. Uma das limitações percebidas na literatura são as pequenas amostras utilizadas nos estudos.

O teste CTX deve ser realizado sob parâmetros controlados, onde tanto as amostras de urina quanto as de sangue sejam coletadas em jejum, pela manhã, onde essa condição diminui a amplitude das variações diurnas, aumentando a sensibilidade do exame. Ambas as amostras são capazes de detectar alterações de remodelação óssea nos pacientes.

Os protocolos atuais apontam o exame CTX para solicitação àqueles pacientes que fazem uso de bifosfonatos orais por mais de três anos e também aos que fazem uso do medicamento por menos de três anos associado ao uso de corticosteroides ou quimioterápicos como forma de prevenção. Para pacientes que apresentam a ORM já estabelecida no organismo, indica-se este exame apenas para cuidados paliativos. Se a ORM permanecer mesmo após o “*drug holiday*”, indica-se o debridamento da lesão quando os valores de CTX estiverem em níveis seguros, portanto, acima de 150 pg/mL.

O exame CTX não deve ser utilizado isoladamente, sendo de extrema importância que o profissional responsável faça uma análise completa do paciente, incluindo histórico médico e odontológico, uso de corticosteroides, álcool, tabaco, idade do paciente e sua higiene bucal, evitando que se ocorra a osteonecrose. Este teste não é capacitado à realizar um prognóstico do risco de desenvolvimento de BRONJ em um usuário de bifosfonato oral (ENCISO et al., 2016; FRIEDLANDER et al., 2015; HUTCHESON et al. 2014).

5.12 TRATAMENTOS

Atualmente, as recomendações para tratamento da osteonecrose dos maxilares são totalmente baseadas em opiniões de especialistas e em experiências de evidência informal. As abordagens de tratamentos conservadores têm provado serem os mais efetivos, devendo ser enfatizado que a conduta de pacientes diagnosticados com osteonecrose de maxilares

estabelecida deve ser fornecida por um especialista adequado, como um cirurgião oral ou maxilofacial.

Os objetivos do tratamento são:

(1) Educar e tranquilizar o paciente quanto ao potencial de complicações decorrentes da osteonecrose; aconselhar sobre dieta e suplementos apropriados e/ou alimentação por sonda em pacientes com capacidade limitada para a deglutição devido às lesões orais;

(2) Eliminar o desconforto, a dor e a infecção secundária com bicarbonato de sódio e água ou com um enxaguatório bucal antimicrobiano para limpeza e irrigação dos locais expostos; sugere-se também a cultura microbiológica para a infecção secundária.

O tratamento para o estágio 2 da osteonecrose deve se concentrar em controle da dor e prevenção da progressão da exposição óssea. As recomendações incluem 3 semanas da penicilina V de potássio (PEN V-K), adicionando-se metronidazol na medida do necessário, como também clorexidina a 0,12% para bochechos. Para pacientes alérgico à penicilina, têm sido utilizado a clindamicina, a doxiciclina e a eritromicina.

3) Com o intuito de deter a progressão da exposição óssea recomenda-se eliminar superfícies ósseas irregulares e afiadas através do desbridamento cirúrgico, podendo desse modo, minimizar traumas aos tecidos moles adjacentes. Sequestros ósseos móveis identificados devem ser removidos de modo que o osso não envolvido não fique exposto.

A extração dentária sintomática em zona necrótica estabelecida não é acreditado que possa exacerbar a osteonecrose. Por outro lado, o debridamento agressivo é contra-indicado, pois a ressecção segmentar pode necessitar a remoção de grandes porções ósseas necróticas ou patologicamente fraturadas, juntamente com a reconstrução imediata utilizando uma placa de reconstrução. O enxerto ósseo pode apresentar problemas, devido ao potencial de necrose óssea na área receptora. Realizar a proteção do local por meio de uma prótese removível também é uma sugestão. Recomenda-se a realização de biópsia apenas sob suspeita de metástase.

Uma outra sugestão mencionada em estudos, seria a interrupção do tratamento com BPs IV, onde essa descontinuação de uso em pacientes oncológicos com osteonecrose dos maxilares tem sido associado com a cura em alguns relatos de casos, sugerindo que a resolução da osteonecrose em maxilares nestes pacientes pode ser acelerada pela cessação da terapia com bisfosfonato.

Em uma recente revisão de 60 casos de osteonecrose, 7 pacientes demonstraram melhores resultados com o cessar da terapia com bisfosfonatos durante pelo menos 6 meses. Os dados atuais não são suficientes para apoiar esta recomendação, portanto qualquer decisão

em relação à interrupção do tratamento com BPs, seja IV ou oral, deve ser consultada por um médico oncologista. (KHAN et al., 2009).

Já no consenso publicado pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofacial, no ano de 2006, recomendou-se a interrupção do tratamento com BPs de três meses antes à três meses após a extração, se autorizado pelas condições sistêmicas do paciente. A atualização realizada em 2014 no presente documento foi reduzido o período de “drug holiday” anterior à extração à dois meses, com aplicação deste protocolo único para pacientes que receberam BPs há mais de quatro anos.

Por sua vez, realizou-se uma retrospectiva de estudo com 201 pacientes tratados com BPs orais e submetidas a um total de 434 extrações dentárias. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: em um grupo os BPs orais foram suspensos por três meses antes da extração, enquanto no outro grupo nenhuma interrupção do tratamento foi realizada. Segundo os autores do estudo, os resultados foram: identificado um único caso de osteonecrose neste último grupo (0,6%) e nenhum caso no grupo em que BPs orais foram temporariamente suspensos.

Não há evidências que comprove que a interrupção de BPs orais é capaz de eliminar o risco de osteonecrose. Em compensação, a suspensão temporária do medicamento pode ter um embate negativo quanto à reabsorção óssea. Portanto, é imprescindível considerar os riscos do procedimento odontológico e discutir a possibilidade de suspender o tratamento anti-absorvente com o médico responsável. (DINIZ-FREITAS et al., 2016).

O tratamento da ORM é bastante variado e contestado, o que gera um grande desafio visto que nenhum tratamento efetivo foi proposto até o momento. O protocolo é direcionado para cada caso e grau clínico da doença. O tratamento é associado, envolvendo o uso de antibióticos, irrigação do local com solução antimicrobiana, debridamento local da lesão, sequestrectomia, uso de plasma rico em plaquetas, como também a Oxigenação Hiperbárica, apesar de existirem dados ainda limitados sobre a sua importância na conduta de osteonecrose dos maxilares associada aos BPs. Inicialmente, este tipo de terapia não tem mostrado resultados efetivos no tratamento da ORM, entretanto, novas evidências mostram alguns resultados promissores. (MARTINS et al., 2009).

Um estudo randomizado controlado da Terapia com Oxigênio Hiperbárico (HBO) agiu como adjuvante de tratamento não cirúrgico e tratamento da ORM, mostrando alguma melhora na cicatrização de feridas, nos pontos de dor a longo prazo e na qualidade de vida do paciente. (RUGGIERO et al., 2014).

O HBO é uma terapêutica adjuvante eficaz onde a cicatrização normal das feridas se encontra prejudicada, como na osteorradionecrose ou na osteomielite dos maxilares. Os benefícios foram conferidos à melhora do fluxo vascular em tecido ósseo ou mole e à atividade antibacteriana através dos gradientes de oxigênio. Algumas pesquisas recentes mostraram que a terapia interfere o aumento de espécies reativas de oxigênio e a produção de espécies de nitrogênio reativas associadas com diferentes tipos de cicatrização de feridas de tecido. Relatórios recentes mostram que a HBO é eficaz para o tratamento de ORM por contrariar uma supressão induzida por BP de osteoclastos.

Os efeitos da HBO no tratamento com são de atividade bactericida das espécies anaeróbias, melhorando as infecções necrotizantes, as feridas hipóxicas e os edemas, reduzindo a inflamação, mobilizando as células-tronco, a angiogênese e a proliferação celular.

Os doentes com recebem por volta de 40 sessões de HBO a 2,0 atm durante 2 horas. O principal limite da HBO é a contra-indicação quanto aos pacientes oncológicos, pacientes claustrofóbicos e portadores de doenças de ouvido ou pulmão. A consideração mais complementar é que a HBO é recomendado sempre além da terapia médica ou cirúrgica e nunca isolada, entretanto, é difícil saber se o resultado clínico é completamente devido a HBO ou aos tratamentos tradicionais. Os resultados preliminares de um ensaio clínico randomizado demonstraram cicatrização de feridas e redução da dor no grupo HBO adicional em comparação com o grupo de controle tratado apenas com abordagem médica ou cirúrgica. (VESCOVI et al., 2010).

Quanto aos procedimento para pacientes assintomáticos pode-se realizar irrigações com soluções antimicrobianas, clorexidina por exemplo, sob um rigoroso controle clínico e radiográfico, além do uso de antibióticos sistêmicos, como penicilina ou clindamicina. Observa-se também que em alguns casos ocorre a utilização de antibióticos sistêmicos para se prevenir a infecção secundária. Nos casos em que há sequestro ósseo com sintomatologia é indicada a remoção do tecido necrótico, com agressão mínima ao osso e ao tecido mole adjacente. Constante irrigação com solução antimicrobiana associada à antibioticoterapia por via oral é geralmente o tratamento de escolha até o momento.

Em casos que realizou-se um tratamento cirúrgico mais agressivo, observou-se na maioria deles uma ineficiência nos resultados, exacerbando a exposição óssea presente. Havendo a condição de drenagem em região sinusal e extensas regiões de exposição óssea ou grandes sequestros ósseos, deve-se realizar procedimentos cirúrgicos mais extensos e nos casos com drenagem de secreção purulenta, cultura e antibiograma devem ser executados. Em

muitos pacientes, pode haver a probabilidade da cicatrização local nunca completar-se, necessitando conviver com um certo grau de exposição óssea por toda a vida.

O uso de mediadores celulares, como o Plasma Rico em Plaquetas (PRP) associado a debridamento cirúrgico, antibioticoterapia a longo prazo, irrigação com antimicrobianos, juntamente a um controle clínico e radiográfico para tratar a ORM tem demonstrado resultados eficazes, segundo alguns estudos de casos clínicos.

Segundo alguns autores, o PRP trata-se de um concentrado autólogo de plaquetas humanas e fonte de variados fatores de crescimento que tendem a melhorar a cicatrização tecidual e a reparação óssea. Estes autores associaram o uso do PRP com medidas de debridamento cirúrgico, irrigação local e antibioticoterapia em três casos de ORM, a fim de envolver os efeitos mecânicos da ressecção do osso necrótico combinado aos efeitos biológicos de osteoindução realizados pela PRP. A conclusão a que chegaram foi que o protocolo de tratamento mostrou resultados bastante satisfatórios, onde esses casos evoluíram para a cicatrização e posterior cura da osteonecrose com maior rapidez em relação aos tratamentos conservadores, promovendo melhor qualidade de vida a esses pacientes.

Nos casos mais graves, a interrupção do tratamento com BPs tem sido levada em consideração, porém, deve-se observar se os benefícios serão superiores aos riscos resultantes da descontinuação do medicamento. Em pacientes oncológicos, por exemplo, a continuação do tratamento é essencial para a saúde do paciente e nem sempre a sua interrupção garante melhorias, pois esta droga pode persistir por vários anos no tecido ósseo. (MARTINS et al., 2009).

6 DISCUSSÃO

Os Bifosfonatos são fármacos utilizados no tratamento de metástases ósseas, doença de Paget e na osteoporose e osteopenia. Estes fármacos apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos (OAB). A administração por via parenteral parece estar associada a um expressivo número de casos de Osteonecrose dos Maxilares, ao passo que, apenas uma pequena parcela dos casos foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral.

A grande maioria dos casos de Osteonecrose dos Maxilares ocorreu nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa. O alendronato, risedronato e o ibandronato de sódio são os BPs nitrogenados mais utilizados no tratamento da osteoporose e são administrados, geralmente, por via oral. O uso concomitante com drogas como os corticosteróides, imunossupressores, quimioterápicos parece ter relação com o aparecimento da osteonecrose associada a medicamentos.

As causas da OAB ainda não estão claras, porém as ações antiosteoclásticas e antiangiogênicas dos BPs são dadas como determinantes no aparecimento da doença. A predileção pelos maxilares também não está totalmente elucidada, mas há fortes indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos gnáticos fazem com que microdanos fisiológicos ocorram na cavidade oral. Alguma alteração no processo de remodelação óssea acontece por intermédio dos BPs, fazendo com que não haja reparação óssea suficiente.

Consultas preventivas têm sido recomendadas previamente ao tratamento com BPs, com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Um criterioso exame extra e intraoral deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios. Extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações. Cabe ao Cirurgião-Dentista a realização de anamneses criteriosas e investigativas quanto ao uso de BPs por seus pacientes. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas, deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e aos demais fatores predisponentes.

Com o intuito de diminuir os riscos de manifestação da OAB, procedimentos cirúrgicos em pacientes que utilizam BPs devem ser evitados. Pacientes usuários de BPs há mais de três anos ou que fazem uso de corticosteróides concomitantemente, caso necessitem de intervenção cirúrgico-odontológica, devem interromper o uso de bifosfonatos com três meses

de antecedência e só retomá-lo após completa cicatrização da ferida cirúrgica (AAOMS, 2014).

O tratamento odontológico de pacientes com OAB deve ser feito de forma mais atraumática possível, evitando as exodontias. As infecções odontogênicas devem ser tratadas agressivamente com antibioticoterapia sistêmica. A descontinuação do uso dos BPs por 6 a 8 meses pode ser adotada com consentimento médico, uma vez que a interrupção do tratamento com a droga tem provocado melhora no quadro clínico.

Uma análise da literatura internacional tem demonstrado que os tratamentos utilizados na OAB, até o momento, não têm sido totalmente eficientes na interrupção do processo patológico.

7 CONCLUSÃO

Até o presente momento, não há provas científicas conclusivas sobre a eficácia dos protocolos de prevenção da ORM em doentes tratados com fármacos anti-reabsortivos ou antiangiogênicos sujeitos à extração dentária.

REFERÊNCIAS

AGHALOO, T.L.; TETRADIS, S. **Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases.** *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jul 30. pii: S0278-2391(16)30623-1.

CARDONA, F.; BAGÁN, J. V.; SÁINZ, E.; FIGUERIDO, J.; GINER, F.; VIDÁN, F. J. **Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. Actualización y puesta al día Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update.** *An. Sist. Sanit. Navar.* 2009, Vol. 32, N° 3, septiembre-diciembre.

DINIZ-FREITAS, M.; LIMERES, J. **Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Mar 1;21 (2):e250-9.

DINIZ-FREITAS, M.; LÓPEZ-CEDRÚN, JL.; FERNÁNDEZ-SANROMÁN, J.; GARCÍA-GARCÍA, A.; FERNÁNDEZ-FEIJOO, J.; DIZ-DIOS, P. **Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Clinical characteristics of a series of 20 cases in Spain.** *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012 Sep 1;17 (5):e751-8.

DUARTE, L.F.M.; ALONSO, K.; BASSO, E.C.; DIB, L.L. **Surgical Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws with the Use of Buccal Fat Pad: Case Report.** *Brazilian Dental Journal (2015) 26(3): 317-320.*

ENCISO, R.; KEATON, J.; SALEH, N.; AHMADIEH, A.; CLARK, G. T.; SEDGHIZADEH, P. P. **Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis.** *J Am Dent Assoc.* 2016 Jul;147(7):551-560.e11. doi: 10.1016/j.adaj.2016.02.011. Epub 2016 Mar 31.

FERLITO, S.; LIARDO, C.; PUZZO, S. **Dental extractions in patient treated with intravenous biphosphonates and risk of osteonecrosis of jaws: presentation of a preventive protocol and case seriers.** *MINERVA STOMATOL* 2010; 59:593-601. Vol. 59 - No 11-12.

FERREIRA JUNIOR, C.D.; CASADO, P.L.; BARBOZA, E.S.P. **Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia.** Osteonecrosis associated with bisphosphonates in Dentistry. R. Periodontia - Dezembro 2007 - Volume 17 - Número 04.

FRIEDLANDER, A. H.; CHANG, T. I.; HAZBOUN, R. C.; GARRETT, N. R. **High C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Levels Are Associated With a Minimal Risk of Osteonecrosis of the Jaws in Patients Taking Oral Bisphosphonates and Having Exodontia.** J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;73(9):1735-40.

GAUDIN, E.; SEIDEL, L.; BACEVIC, M.; ROMPEN, E.; LAMBERT, F.. **Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis.** J Clin Periodontol. 2015 Oct;42(10):922-32. doi: 10.1111/jcpe.12455. Epub 2015 Nov 3.

GEGLER, A.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M.A.Z.; YURGEL, L.S.; AZAMBUJA, A.A. **Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos.** **Bisphosphonates and maxillary osteonecrosis: literature review and two case reports.** Revista Brasileira de Cancerologia 2006; 52(1): 25-31

GRISAR, K.; SCHOL, M.; SCHOENAERS, J.; DORMAAR, T.; COROPCIUC, R.; VANDER POORTEN, V.; POLITIS, C. **Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences.** Int J Oral Maxillofac Surg. 2016 Jul 14. pii: S0901-5027(16)30114-X. doi: 10.1016/j.ijom.2016.06.016. [Epub ahead of print].

GÜNALDI, M.; AFSAR, C.U.; DUMAN, B.B.; KARA, I.O.; TATLI, U.; SAHİN, B. **Effect of the cumulative dose of zoledronic acid on the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws.** ONCOLOGY LETTERS 10: 439-442, 2015.

HUTCHESON, A.; CHENG, A.; KUNCHAR, R.; STEIN, B.; SAMBROOK, P.; GOSS, A. **A C-terminal crosslinking telopeptide test-based protocol for patients on oral bisphosphonates requiring extraction: a prospective single-center controlled study.** J Oral Maxillofac Surg. 2014 Aug;72(8):1456-62.

KHAN, A. A.; MORRISON, A.; HANLEY, D.A.; FELSENBURG, D.; MCCAULEY, L. K.;

O'RYAN, F.; REID, I.R.; RUGGIERO, S.L.; TAGUCHI, A.; TETRADIS, S.; WATTS, N.B.; BRANDI, M.L.; PETERS, E.; GUISE, T.; EASTELL, R.; CHEUNG, A.M.; MORIN, S.N.; MASRI, B.; COOPER, C.; MORGAN, S.L.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; LANGDAHL, B.L.; AL DABAGH, R.; DAVISON, K.S.; KENDLER D.L., SÁNDOR G.K., JOSSE R.G., BHANDARI M., EL RABBANY M., PIERROZ, D.D.; SULIMANI, R.; SAUNDERS, D.P.; BROWN, J.P.; COMPSTON, J. **Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus.** International Task Force on **Osteonecrosis** of the Jaw. J Bone Miner Res. 2015 Jan;30(1):3-23.

KHAN, A.A; SÁNDOR, G.K.B.; DORE, E.; MORRISON, A.D.; ALSAHLI, M.; AMIN, F.; PETERS, E.; HANLEY, D.A.; CHAUDRY, S.R.; LENTLE, B.; DEMPSTER, D.W.; GLORIEUX, F.H.; NEVILLE, A.J.; TALWAR, R.M.; CLOKIE, C.M.; MARDINI, M.A.; PAUL, T.; KHOSLA, S.; JOSSE, R.G.; SUTHERLAND, S.; LAM, D.K.; CARMICHAEL, R.P.; BLANAS, N.; KENDLER, D.; PETAK, S.; STE-MARIE, L.G.; BROWN, J.; EVANS, A.W.; RIOS, L.; COMPSTON, J.E. **Bisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw.** J Rheumatol 2009;36:478-490. The Journal of Rheumatology Volume 36, no. 3.

KLINGELHÖFFER, C.; ZEMAN, F.; MEIER, J.; REICHERT, T.E.; ETTL, T. **Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws.** J Craniomaxillofac Surg. 2016 Aug 9. pii: S1010-5182(16)30163-9.

MALDEN, N.; BELTES, C.; LOPES, V. **Dental extractions and bisphosphonates: the assessment, consent and management, a proposed algorithm.** BRITISH DENTAL JOURNAL VOLUME 206 NO. 2 JAN 24 2009.

MALUF, G.; PINHO, M.C.; CUNHA, S.R.B.; SANTOS, P.S.S.; FREGNANI, E.R. **Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw.** Brazilian Dental Journal (2016) 27(3): 353-358 ISSN 0103-6440.

MARIOTTI, A. **Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws**
August 2008, VOL. 72 Número 8, Journal of Dental Education

MARTINS, M.A.T.; DEL GIGLIO, A.; MARTINS, M.D.; PAVESI, V.C.S.; LASCALA, C.A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Bisphosphonate-associated jaws osteonecrosis: an important complication of oncology treatment.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.31 no.1 São Paulo Jan./Feb. 2009 Epub Mar 06, 2009.

NOMURA, T.; SHIBAHARA, T.; UCHIYAMA, T.; YAMAMOTO, N.; SHIBUI, T.; YAKUSHIJI, T.; WATANABE, A.; MURAMATSO, K.; OGANE, S.; MURAYAMA, M., SEKINE, R.; NAKATA, E.; FUJIMOTO, Y. **Biphosphonate-related Osteonecrosis of Jaw(BRONJ) in Japanese Population: a Case Series of 13 Patients at Our Clinic.** Bull Tokyo Dent Coll(2013) 54(2): 117-125.

PICHARDO, S.E.; VAN MERKESTEYN, J.P. **Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016 Sep;122(3):272-8.

QAISI, M.; HARGETT, J.; LOEB, M.; BROWN, J.; CALOSS, R. **Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Necrosis of the Soft Palate: Report of a Life Threatening Case.** Case Rep Dent. 2016;2016:5070187.

RIBEIRO, R. da C.; VITORINO, N. de S.; DE FREITAS, P.H.L.; SOUZA, R.C.N. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso** Rev Odontol UNESP, Araraquara. set./out., 2011; 40(5): 264-267.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; O'RYAN, F. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update.** American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56. doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031. Epub 2014 May 5. Erratum in: J Oral Maxillofac Surg. 2015 Sep;73(9):1879. J Oral Maxillofac Surg. 2015 Jul;73(7):1440.

RUGGIERO, S.L.; KOHN, N. **Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw.**

J Oral Maxillofac Surg. 2015 Dec;73(12 Suppl):S94-S100.

SAMPAIO, F.C.; VELOSO, H.H.P.; BARBOSA, D.N. **Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico**
Bisphosphonates Mechanisms of Action and its Influence in the Endodontic Treatment
Prognosis 3. Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

SOUNDIA, A.; HADAYA, D.; ESFANDI, N.; DE MOLON, R.S.; BEZOUGLAIA, O.;
DRY, S.M.; PIRIH, F.Q.; AGHALOO, T.; TETRADIS, S. **Osteonecrosis of the jaws (ONJ)**
in mice after extraction of teeth with periradicular disease. Bone. 2016 Sep;90:133-41.

VESCOVI, P.; MELETI, M.; MERIGO, E.; MANFREDI, M.; FORNAINI, C.; GUIDOTTI,
R.; NAMMOUR, S. **Case series of 589 tooth extractions in patients under**
bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-
level laser therapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 Jul 1;18 (4):e680-5.

VESCOVI, P.; NAMMOUR, S. **Biphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw(BRONJ)**
therapy. A critical review. MINERVA STOMATOL. 2010; 59: 181-213. VOL. 59, No 4.