

NILTON ANTONIO GARCIA JUNIOR

**“Influência do bisfosfonato Zometa[®] (ácido zoledrônico)
na osteonecrose de maxilares. Revisão de literatura”**

ARAÇATUBA – SP

2011

NILTON ANTONIO GARCIA JUNIOR

**“Influência do bisfosfonato Zometa[®] (ácido zoledrônico)
na osteonecrose de maxilares. Revisão de literatura”**

**Trabalho de Conclusão de Curso como parte dos
requisitos para a obtenção do título de Graduação em
Odontologia da Faculdade de Odontologia de
Araçatuba, Universidade Estadual Paulista “Júlio de
Mesquita Filho”.**

Orientadora: Prof^a Adjunto Maria José Hitomi Nagata

ARAÇATUBA – SP

2011

Resumo

GARCIA-JUNIOR, N. A. **Influência do bisfosfonato Zometa® (ácido zoledrônico) na osteonecrose de maxilares. Revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Odontologia, UNESP – Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2011.

Resumo

Os bisfosfonatos são usados para o diagnóstico e tratamento de várias desordens no metabolismo do osso e do cálcio. As drogas disponíveis comercialmente são pamidronato, risedronato, alendronato e zoledronato.

Desde 2003, há relatos de uma possível associação entre o uso de bisfosfonatos e a ocorrência de osteonecrose dos maxilares. Embora essas lesões ósseas possam ocorrer espontaneamente, fatores precipitantes como trauma protético ou cirúrgico podem contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose em pacientes imunocomprometidos que estejam fazendo uso de bisfosfonatos. Portanto, várias recomendações têm sido feitas aos cirurgiões-dentistas para prevenir e tratar a osteonecrose dos maxilares.

De fato, os riscos para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida pelos bisfosfonatos estão relacionados com o efeito cumulativo da droga, duração da terapia, presença de condições médicas contribuintes e/ou doença dental preexistente e procedimentos odontológicos invasivos. Novas pesquisas são fundamentais para se estabelecer qual grupo de indivíduos ou fatores bucais podem melhor predizer o risco para o desenvolvimento desta patologia, bem como qual a melhor dosagem, via de administração e tipo de bisfosfonato em diferentes grupos de pacientes.

Infelizmente, poucos estudos controlados a longo prazo, considerando a ocorrência de osteonecrose dos maxilares associada à terapia com bisfosfonatos, foram realizados até a presente data. O objetivo deste estudo foi revisar as evidências atuais sobre a influência do uso do ácido zoledrônico (Zometa®) na osteonecrose dos maxilares.

Palavras-chave: osteonecrose; maxilares.

Abstract

GARCIA-JUNIOR, N. A. **Influence of bisphosphonate Zometa[®] (zoledronic acid) on osteonecrosis of the jaws. A literature review.** Dental School of Araçatuba: UNESP – Universidade Estadual Paulista; 2011.

Abstract

Bisphosphonates are used for the diagnosis and treatment of several calcium and bone metabolism disorders. The commercially available drugs are pamidronate, risedronate, alendronate and zoledronic acid.

Since 2003, there are reports about a possible association between the use of bisphosphonates and the occurrence of osteonecrosis of the jaws. Although these bone lesions may occur spontaneously, precipitating factors such as surgical trauma and trauma from prosthesis may contribute to the development of osteonecrosis in immuno-compromised patients who are using bisphosphonates. Therefore, several recommendations have been made in regard to the prevention and treatment of osteonecrosis of the jaws.

In fact, the risk of developing bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws is related to the cumulative effect of the drug, duration of the therapy, presence of contributing medical conditions and/or preexisting dental disease and invasive dental procedures. New studies are crucial to establish which group of individuals or oral factors may better predict the risk of developing this pathology, as well as the best dosage, route of administration and type of bisphosphonate for different groups of patients.

Unfortunately few long term controlled studies have been conducted to evaluate the occurrence of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. The aim of this study was to review the current evidences about the influence of the use of zoledronic acid (Zometa[®]) on osteonecrosis of the jaws.

Keywords: osteonecrosis; jaw.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADA – “American Dental Association”

AZ – ácido zoledrônico

BFs – bisfosfonatos

BRONJ – osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos

DX - dexametasona

FDA - Administração Federal de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos

MMP-13 – matriz metaloproteinase 13

VEGF – fator de crescimento vascular endotelial

Sumário

Introdução	01
Revisão de Literatura	03
Conclusão	13
Referências Bibliográficas	14

1. Introdução

Fatores sistêmicos e locais, tais como hemoglobinopatias, defeitos nos sistemas trombótico e/ou fibrinolítico, alcoolismo, lupus eritematoso sistêmico e administração de corticosteróides, podem comprometer a circulação do sangue no interior do tecido ósseo levando à osteonecrose (Merigo et al., 2005). A osteonecrose dos maxilares manifesta-se com a exposição de osso avascular. Geralmente, o osso necrótico exposto é infectado e o paciente queixa-se de dor, dificuldades para comer e falar, sangramento e, quando a necrose óssea encontra-se próxima do canal mandibular, parestesia do lábio inferior (Shankland et al., 2001).

Como a principal causa da necrose óssea dos maxilares é o comprometimento da vascularidade do tecido ósseo, esta patologia torna-se comum em pacientes quimioterápicos. Muitas drogas usadas no tratamento do câncer têm um potencial anti-angiogênico que é fundamental para o efeito anti-tumoral (Wood et al., 2002). Esta inibição da angiogênese predispõe o paciente ao desenvolvimento de uma necrose óssea avascular (Pires et al., 2005). Segundo o protocolo de tratamento estabelecido pela Sociedade Americana de Oncologia, além dos agentes quimioterápicos padrões, cujos efeitos tóxicos já estão bem documentados há mais de 20 anos, pacientes com hipercalcemia resultante de lesões osteolíticas malignas e metastáticas associadas com mieloma múltiplo e tumores sólidos de mama, próstata ou pulmão recebem, também, bisfosfonatos intravenosos (Ficarra et al., 2005).

Desde 1990, os bisfosfonatos são usados para o diagnóstico e tratamento de várias desordens no metabolismo do osso e do cálcio (Lenz et al., 2005). As drogas disponíveis comercialmente são pamidronato, risedronato, alendronato e zoledronato, as quais contêm nitrogênio em sua composição (Robinson & Yeo, 2004). Pamidronato, um bisfosfonato de primeira geração, é administrado intravenosamente em uma dose de 90 mg a cada 3-4 semanas. Zoledronato, um bisfosfonato de terceira geração e mais potente, é administrado a cada 4 semanas em uma dose de 4 mg. Preparações para uso oral, tais como alendronato e risedronato, são farmacologicamente menos efetivas no tratamento de metástase óssea e, portanto, usadas apenas no tratamento de osteoporose (Ficarra et al., 2005). Em 2003, o alendronato ocupou o 19º lugar como o bisfosfonato mais prescrito no mundo, com 17 milhões de prescrições, enquanto que o risedronato ficou em 72º lugar com 6 milhões de prescrições. Em se tratando de bisfosfonatos injetáveis, foi relatado, em 2005, que 300 mil pacientes em todo o mundo receberam o zoledronato (Hellstein & Marek, 2005). Estes números tornam-se preocupantes diante das atuais evidências de uma possível participação

destas drogas no desenvolvimento de necrose avascular dos maxilares, um efeito colateral não demonstrado nos ensaios clínicos prévios à comercialização destes fármacos (Marx, 2003).

Desde 2003, a literatura tem mostrado uma possível associação entre o uso de bisfosfonatos e a ocorrência de necrose avascular dos maxilares (Lugassy et al., 2004; Robinson & Yeo, 2004; Bagan et al., 2005; Durie et al., 2005; Maerevoet et al., 2005; Melo & Obeid, 2005; Migliorati et al., 2005a; Vannucchi et al., 2005; Woo et al., 2005; Yin et al., 2011; Crépin et al., 2010). Os departamentos de medicina oral e maxilofacial do mundo inteiro estão atentos a esta patologia que pode tomar proporções epidêmicas devido ao uso indiscriminado dos bisfosfonatos (Marx, 2003). A Administração Federal de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA) emitiu, em 2004, um boletim informativo para segurança dos pacientes, notificando os profissionais de saúde sobre os riscos de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem o uso dos bisfosfonatos pamidronato e zoledronato (Sarathy et al., 2005).

Ruggiero et al. (2004) relataram, detalhadamente, 63 casos de pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares. Entre estes pacientes, 56 faziam uso de bisfosfonatos intravenosos para controle de metástase óssea e 7 utilizavam a medicação cronicamente, via oral, para tratamento de osteoporose. Corroborando estes achados, Rosenberg & Ruggiero (2003), Marx (2003), Migliorati (2003), Lenz et al. (2005), Marx et al. (2005), Sarathy et al. (2005), Wilde et al. (2011), Otto et al. (2011), por meio de estudos clínicos retrospectivos e/ou relatos de casos, alertaram oncologistas e dentistas para esta possível complicação resultante da terapia com bisfosfonatos.

É importante ressaltar que, embora os bisfosfonatos pareçam ser drogas relevantes para o desenvolvimento de necrose avascular dos maxilares, os pacientes que recebem esta terapia podem apresentar vários outros fatores (anemia, leucopenia, trombocitopenia, imunossupressão, utilização de outras drogas anti-angiogênicas, agentes quimioterápicos, corticosteróides) que também agem diretamente na etiopatogenia da doença (Pires et al., 2005). É difícil estabelecer a participação individual de cada um destes componentes no desenvolvimento da osteonecrose cuja etiologia é multifatorial. Atualmente, o que se tem cientificamente comprovado são os expressivos benefícios dos bisfosfonatos na redução dos sintomas e complicações de metástase óssea, o que faz com estas drogas tenham um profundo impacto na qualidade de vida dos seus usuários (Ruggiero et al., 2004). Além disso, contrariamente aos relatos até aqui apresentados, Agarwalla et al. (2002) mostraram um tratamento bem sucedido de osteonecrose do íliaco após aplicação de bisfosfonatos.

De fato, os riscos para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares induzida pelos bisfosfonatos estão relacionados com o efeito cumulativo da droga, duração da terapia, presença de condições médicas contribuintes e/ou doença dental preexistente e procedimentos odontológicos invasivos (Marx et al., 2005). Novas pesquisas são fundamentais para se estabelecer qual grupo de indivíduos ou fatores bucais podem melhor predizer o risco para o desenvolvimento desta patologia, bem como qual a melhor dosagem, via de administração e tipo de bisfosfonato para cada grupo de pacientes (Hellstein & Marek, 2005).

Infelizmente, poucos estudos controlados a longo prazo, considerando a ocorrência de necrose avascular dos maxilares associada à terapia com bisfosfonatos, foram realizados até a presente data. Também não há nenhum tratamento definitivo para esta necrose óssea induzida quimicamente e pouquíssimos casos são completamente solucionados (Sarathy et al., 2005). Portanto, novas pesquisas para elucidar a correlação existente entre bisfosfonatos e osteonecrose assumem um caráter de urgência em virtude do uso cada vez maior destas drogas e da morbidade dos pacientes afetados. O objetivo deste estudo foi revisar as evidências atuais sobre a influência do uso do ácido zoledrônico (Zometa®) na osteonecrose dos maxilares.

2. Revisão de Literatura

2.1 Bisfosfonatos

Quimicamente os bisfosfonatos (BFs) foram sintetizados pela primeira vez em 1800 (Russel, 2006), mas somente nos últimos 40 anos eles foram usados para tratar distúrbios no metabolismo do cálcio. A primeira publicação dos efeitos biológicos dos BFs, que anteriormente eram chamados disfosfonatos, ocorreu em 1969 (Russel, 2011).

Os BFs representam uma classe de componentes químicos estruturalmente relacionados ao pirofosfato, um produto natural do metabolismo humano presente no soro e na urina com propriedades cálcio-quelantes (Rodan, 1998, Rogers et al., 2000). O pirofosfato regula a mineralização ao ligar-se aos cristais de hidroxiapatita *in vitro*, mas não é estável *in vivo*, levando à rápida hidrólise da sua ligação Fosfato-Oxigênio-Fosfato como resultado da atividade da pirofosfatase (Shinozaki & Pritzker 1996). A estabilidade é conferida através da substituição do átomo de oxigênio pelo carbono que conecta os dois fosfatos, resultando na formação da molécula de bisfosfonato (Salvi et al., 2005). Esta substituição confere a

resistência da molécula à degradação biológica (Russel et al., 2008). O grupo Fosfato-Carbono-Fosfato é resistente tanto à hidrólise química quanto à enzimática. Desta forma, os BFs não são convertidos em metabólitos no corpo, sendo excretados inalterados. O grupo dos dois fosfatos possui dupla função. Eles são necessários tanto para ligar-se ao osso mineral como para atividade anti-reabsortiva mediada pela célula. Modificações no grupo fosfato podem reduzir dramaticamente a afinidade dos BFs ao osso mineral (Ebetino et al., 1998), assim como reduzir sua potência bioquímica (Ebetino & Dansereau, 1995; Luckman et al., 1998).

Existem três gerações de bisfosfonatos (BFs) conhecidas, sendo que a potência das drogas aumenta da primeira à terceira geração (Kirkwood et al., 2007). A primeira geração possui cadeias laterais alquila (por exemplo, o etidronato), a segunda geração inclui os aminobisfosfonatos com uma cadeia lateral amino-terminal (como exemplo, o alendronato) e a terceira geração possui uma cadeia lateral cíclica (por exemplo, ácido zoledrônico) (Badran et al., 2009). É importante salientar que as propriedades anti-reabsortivas dos BFs aumentam, aproximadamente, dez vezes entre as gerações da droga (Tenenbaum et al., 2002).

Diversos mecanismos de ação dessas drogas têm sido investigados, incluindo inibição mediada por BFs do desenvolvimento de osteoclastos, indução de apoptose osteoclástica (Hughes et al., 1995), redução de atividade (Sato & Grasser, 1990), prevenção do desenvolvimento de osteoclastos de precursores hematopoiéticos (Hughes et al., 1989) e estimulação da produção de um fator inibitório osteoclástico (Vitte et al., 1996). Assim, é evidente que os BFs podem afetar a remodelação óssea através de sua ação direta sobre os osteoclastos (Tenenbaum et al., 2002). Esta droga reduz a reabsorção óssea de maneira dose-dependente, principalmente em relação à inibição do recrutamento e promoção da apoptose de osteoclastos (Rang et al., 2004).

Estudos recentes sugerem que cada bisfosfonato apresenta um perfil distinto em relação às suas propriedades de ligação aos minerais e suas ações bioquímicas dentro das células. O ácido zoledrônico (AZ) tem o perfil de inibir fortemente a atividade da enzima farnesil pirofosfato sintase e dos osteoclastos, juntamente com a característica de apresentar alta afinidade pelo osso mineral. Estas propriedades parecem contribuir para sua alta potência, assim como seu efeito de ação prolongado (Russel et al., 2008).

Os BFs podem ser administrados tanto pela via oral como pela via intravenosa. Os BFs orais prescritos incluem o etidronato, tiludronato e alendronato. BFs mais potentes são aqueles administrados por via intravenosa, como por exemplo, o pamidronato e o AZ (Marx,

2005). É importante salientar que o AZ é o único bisfosfonato desenvolvido exclusivamente para o uso intravenoso, mas não para o uso oral (Russel et al., 2008).

Os BFs são muito usados para o tratamento de várias desordens no metabolismo do osso e do cálcio (Lenz et al., 2005) tais como a osteoporose e a doença de Paget (Fleish, 1997). Essas drogas também são indicadas em doenças relacionadas ao câncer, como hipercalcemia neoplásica, mieloma múltiplo e metástases ósseas secundárias ao câncer de mama e próstata (Santini et al., 2004), sugerindo um efeito anti-neoplásico direto dos BFs em diferentes níveis de ação. Alguns estudos *in vitro* e *in vivo* suportam os efeitos citoestáticos dos BFs sobre células tumorais e os efeitos sobre a regulação do crescimento celular, apoptose, angiogênese, adesão celular e invasão, com particular atenção às propriedades biológicas (Kantarci et al., 2006).

2.2 Efeitos Adversos dos Bisfosfonatos

Alguns problemas relacionados à administração sistêmica de BFs têm sido relatados, como alergia a fosfatos, intolerância gastrointestinal (Twiss et al., 2001), desenvolvimento de resistência bacteriana (Reddy et al., 2005) e também úlceras de esôfago e estômago (Parfitt & Driman, 2007). Recentemente, diversos casos de osteonecrose de maxilares têm sido associados ao uso de BFs.

Desde 2003, a literatura tem mostrado uma possível associação entre o uso de BFs e a ocorrência de necrose avascular dos maxilares (Marx, 2003; Lugassy et al., 2004; Robinson & Yeo, 2004; Bagan et al., 2005; Durie et al., 2005; Maerevoet et al., 2005; Melo & Obeid, 2005; Migliorati et al., 2005a; Vannucchi et al., 2005; Woo et al., 2005; Sonis et al., 2009; Bi et al., 2010; Biasotto et al., 2010; Del Conte et al., 2010; Filleul et al., 2010; Otto et al., 2010; Fitzpatrick et al., 2011). Os departamentos de medicina oral e maxilofacial do mundo inteiro estão atentos a esta patologia que pode tomar proporções epidêmicas devido ao uso indiscriminado dos BFs (Marx, 2003). A Administração Federal de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA) emitiu, em 2004, um boletim informativo para segurança dos pacientes, notificando os profissionais de saúde sobre os riscos de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem o uso dos BFs pamidronato e ácido zoledrônico (Sarathy et al., 2005). Em 2005, o “Council of Scientific Affairs” da “American Dental Association” (ADA) reuniu um grupo de peritos para desenvolver recomendações clínicas para dentistas que tratam de pacientes que estão recebendo terapia com BFs orais. O

“Journal of the American Dental Association” publicou o relato resultante em 2006. Em 2008, o “Council of Scientific Affairs” da ADA publicou uma atualização periódica das recomendações clínicas de 2006 (Edwards et al., 2008).

A osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ) é caracterizada pela exposição óssea na região maxilofacial por mais de 8 semanas, com uso prévio de BFs e sem história de radioterapia (Ruggiero et al., 2009; “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons”, 2007). Geralmente, o osso necrótico exposto é infectado e o paciente queixa-se de dor, dificuldades para comer e falar, sangramento e, quando a necrose óssea encontra-se próxima do canal mandibular, parestesia do lábio inferior (Shankland et al., 2001). Em casos severos, perda óssea significativa e fraturas patológicas podem ocorrer (“American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons”, 2007). As lesões de BRONJ associadas ao uso de BFs orais parecem ser menos severas, requerendo tratamentos menos invasivos do que aquelas associadas a regimes com altas doses intravenosas (“American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons”, 2007; Mavrokokki et al., 2007; Lo et al., 2010).

Apesar de existirem diversos relatos de BRONJ, o processo patobiológico envolvido na formação desta patologia não está completamente compreendido, mas parece que a supressão profunda dos osteoclastos tem um papel importante, juntamente com o efeito tóxico dos BFs nos tecidos moles, incluindo a anti-angiogênese (Migliorati et al., 2005a; Migliorati et al., 2006; Reid, 2009; Sedghizadeh et al., 2008).

Embora as lesões ósseas possam ocorrer espontaneamente, fatores precipitantes como trauma protético ou cirúrgico contribuem para o desenvolvimento da osteonecrose em pacientes imunocomprometidos que estejam fazendo uso de BFs. A extração dental, por exemplo, é um fator precipitante comumente observado em vários estudos (Marx, 2003; Migliorati, 2003; Rosenberg & Ruggiero, 2003; Ruggiero et al., 2004; Migliorati et al., 2005a, Vanucchi et al., 2005; Sonis et al., 2009; Biasotto et al., 2010). Além disso, corticoterapia, quimioterapia (Schwartz, 1982, Tarassoff & Csermak, 2003), radioterapia, anemia, coagulopatias, infecções, doenças orais pré-existentes (“Novartis Oncology”, 2004), histórico familiar, estilo de vida e uso de álcool e tabaco (Migliorati et al., 2005a), entre outros, também são apontados como fatores de risco. No entanto, o verdadeiro papel destes fatores no desenvolvimento das lesões ainda é um assunto controverso. Informações atualmente disponíveis são principalmente derivadas de investigações clínicas em pacientes que apresentam esta condição (Maahs et al., 2011).

Portanto, nos últimos anos, várias recomendações têm sido feitas aos cirurgiões-dentistas para prevenir e tratar a necrose dos maxilares. Um exame dental cuidadoso e medidas preventivas apropriadas deveriam ser realizados antes do início da terapia com BFs em pacientes sujeitos a alguns fatores de risco, como câncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteróides e pobre higiene oral (“Novartis Oncology”, 2004; Schwartz, 2004).

Embora um estudo controlado, randomizado, prospectivo e cego para provar a relação causal específica entre a terapia com BFs e o osso exposto não seja possível, as drogas pamidronato, ácido zoledrônico e, mais raramente, o alendronato têm mostrado uma correlação direta que não pode ser ignorada. Duas teorias foram discutidas para explicar o mecanismo para esta complicação. A teoria principal sugere que ela é causada pela cessação da remodelação e “turnover” ósseos pelo efeito inibidor osteoclástico básico destas drogas, seja quando administradas para reduzir a perda da densidade óssea na osteoporose ou para prevenir metástases tumorais em tecido ósseo. No tratamento da osteoporose, o uso de BFs menos potentes e BFs moderadamente potentes, tais como o alendronato, restringe a função dos osteoclastos menos severamente (Marx et al., 2005).

Devido ao fato dos maxilares possuírem maior suprimento sanguíneo do que outros ossos e taxa de “turnover” ósseo mais rápida relacionada à sua atividade diária e, também, à presença dos dentes (que demanda remodelação óssea diária ao redor do ligamento periodontal), os BFs são altamente concentrados nos maxilares. Juntamente com doenças dentais crônicas invasivas e seus tratamentos e a fina mucosa sobre o osso, esta concentração anatômica dos BFs leva à manifestação desta condição exclusivamente nos maxilares. Assim, o osso exposto nos maxilares é o resultado direto da ação desses BFs sobre a remodelação diária e reposição óssea. Osteoblastos e osteócitos vivem somente por 150 dias aproximadamente. Se, na morte dessas células, a matriz mineral não é reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam as citocinas da proteína óssea morfogenética e fatores de crescimento semelhantes à insulina para induzir novos osteoblastos da população de células-tronco, o osteon torna-se acelular e necrótico. Os pequenos capilares dentro do osso tornam-se involuídos, e o osso torna-se avascular. A ruptura espontânea da mucosa sobrejacente, algumas formas de injúria, ou uma cirurgia invasiva nos maxilares geralmente leva este osso necrótico a tornar-se exposto, que então falha em cicatrizar (Marx et al., 2005).

Outra teoria para explicar o mecanismo da BRONJ é baseada apenas em evidências experimentais mostrando que o pamidronato e zoledronato também inibem neoangiogênese capilar. Fournier et al. (2002) mostraram que estes BFs inibem a angiogênese, diminuem a formação do tubo capilar e inibem o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) e a

proliferação de vasos, tanto *in vitro* como em um modelo animal (ratos). Contudo, é importante considerar que várias descrições iniciais de BRONJ como uma necrose avascular carecem de evidências de vascularização reduzida ou suplemento sanguíneo diminuído no tecido afetado dos maxilares (Allen, 2009). Assim, com o objetivo de investigar melhor esta questão, Wehrhan et al. (2011) avaliaram imunoistoquimicamente a vascularização e a angiogênese em mucoperiósteo afetado ou não pela BRONJ em pacientes tratados com ácido zoledrônico ou pamidronato intravenoso. Os autores avaliaram o CD31, um marcador de vascularização, incluindo microvasos, amplamente usado em estudos (Kauhanen et al., 2003; Sato et al., 2003; Raica et al., 2007) e o CD105, que é expresso predominantemente em células endoteliais (Langer et al., 2010) e está estritamente associado com células endoteliais de vasos sanguíneos recentemente formados (Tornsey et al., 2002; Wehrhan et al., 2004). Os resultados mostraram significativa redução na angiogênese nos tecidos mucoperiosteais orais relacionados à BRONJ quando comparados com os tecidos normais. A inibição da angiogênese sem efeito significativo sobre a vascularização na BRONJ foi demonstrada, pela primeira vez, neste estudo. Os autores concluíram que a sugestão de prejuízo específico da angiogênese deveria ser clarificada no futuro, através da análise dos mecanismos celulares da diferenciação vascular nos tecidos mucoperiosteais orais durante a exposição aos BFs.

Contudo, Reid et al. (2007) sugeriram que o evento original no desenvolvimento da BRONJ seria, na verdade, uma injúria do tecido mole induzida pelos BFs. Os autores propuseram que danos ao alvéolo iniciado por procedimentos ou outros traumas resultam na liberação local de BFs ligados ao tecido circunjacente. Os BFs liberados são tóxicos para o epitélio suprajacente (Reszka et al., 2001; Lipton, 2007) e podem resultar na inibição de proliferação e cicatrização de feridas. Essas feridas provêm um portal de entrada para a microflora oral que, por sua vez, pode resultar em infecção da ferida (óssea) e necrose. Os achados de Sonis et al. (2009) podem suportar esta hipótese, uma vez que os autores demonstraram que a necrose óssea foi acompanhada pela ulceração crônica da mucosa suprajacente. Contudo, segundo os autores, é impossível ignorar os efeitos simultâneos dos BFs sobre a injúria tecidual e a cicatrização óssea. Estudos adicionais são evidentemente necessários para esclarecer o complexo processo que ocorre na BRONJ.

O tratamento da osteonecrose dos maxilares tem sido difícil desde que os primeiros casos desta complicação foram relatados na literatura (Marx et al., 2005; Migliorati et al., 2005b; Ruggiero et al., 2004). Inicialmente, o tratamento foi baseado em protocolos usados para tratar osteomielite e osteorradionecrose, incluindo debridamento local, curetagem e terapia antibiótica local e sistêmica, assim como oxigenoterapia hiperbárica (Migliorati et al.,

2005b; Ruggiero et al., 2006). A falta de respostas à terapia tornou-se o marco inicial da BRONJ, levando os clínicos a buscarem outras terapias mais eficazes (Marx et al., 2005; Ruggiero et al., 2009).

Recentemente, os estudos analisados em uma revisão sistemática (Migliorati et al., 2010) sugeriram um grande número de protocolos de tratamento, mas os resultados desses protocolos não favoreceram nenhuma modalidade em particular. Ainda é incerto se o profissional da saúde deveria usar uma abordagem conservadora com antibióticos e enxaguatórios antimicrobianos, além da manutenção da higiene bucal, ou usar uma intervenção cirúrgica para alcançar uma resposta positiva, ou seja, redução de sintomas e completa cicatrização com repitelização da ferida (Badros et al., 2008). Uma abordagem terapêutica consistente usada nos estudos foi o uso tópico e sistêmico de antibióticos e manutenção da higiene bucal, indicando que o controle da infecção local tem um papel importante no tratamento da BRONJ (Sedghizadeh et al., 2009).

Deve-se ressaltar, contudo, que a prevenção é sempre melhor que o tratamento. Segundo Marx et al. (2005), assim que o médico prescreve a terapia com BFs, o paciente deveria ser referido a um cirurgião-dentista experiente para um exame urgente. Comunicações constantes entre os dois profissionais são cruciais e o início da terapia com BFs deveria ser adiado até que os tratamentos dentais e cirúrgicos orais tenham sido completados. O exame dental deveria consistir, no mínimo, de exames clínicos e radiográficos (panorâmica e periapicais, quando indicadas). O tratamento odontológico objetiva a eliminação de infecções e a prevenção da necessidade de procedimentos odontológicos invasivos no futuro próximo e a médio-termo. Isto pode incluir extração dental, cirurgia periodontal, tratamento endodôntico, controle de cárie, restaurações dentais e próteses.

Se essas medidas preventivas antes do início da terapia com BFs não foram realizadas, ainda assim há procedimentos indicados para tentar-se prevenir o desenvolvimento de BRONJ. Os médicos deveriam considerar referir todos os pacientes já recebendo BFs intravenosos a um cirurgião-dentista para um exame completo e um esquema de acompanhamento. O cirurgião-dentista deveria avaliar cuidadosamente a cavidade bucal para osso exposto nas áreas mais comumente afetadas, tais como a área lingual posterior da mandíbula. Além disso, deveria verificar evidências radiográficas de osteólise, osteoesclerose, espaços aumentados do ligamento periodontal e envoltórios de furca. Uma profilaxia dental e carreadores de flúor deveriam ser considerados, e a extração dental deveria ser evitada ao máximo. Cirurgias eletivas nos maxilares tais como extração de terceiros molares ou remoção de toros, cirurgia periodontal ou colocação de implantes dentais são totalmente

não recomendáveis. É aceitável o uso de próteses, mas recomenda-se que essas sejam examinadas para áreas de pressão ou fricção excessivas (Marx et al., 2005).

2.3. Ácido Zoledrônico e Osteonecrose dos Maxilares

Inicialmente, pacientes com câncer e metástase óssea eram tratados com pamidronato. Em meados de 2000, o ácido zoledrônico (AZ) recebeu aprovação da Administração Federal de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA) e, devido ao curto tempo de administração do AZ (15-29 minutos) quando comparado ao pamidronato (60-90 minutos) e à maior potência desta droga, muitos pacientes trocaram o pamidronato pelo AZ (Dimopolous et al., 2006). O AZ com o nome comercial Reclast é usado no tratamento de osteoporose através de uma infusão intravenosa anual de 5 mg, administrado durante 15 minutos. O AZ com o nome comercial Zometa é usado para o tratamento de metástase óssea e é administrado por via intravenosa, na dose de 4 mg mensais (Saag et al., 2007).

Nos últimos anos, diversos relatos e recomendações têm sido publicados sobre a BRONJ, como um efeito adverso potencial do Zometa (AZ) (Migliorati, 2003; Marx, 2003; Ruggiero et al., 2004). Tem sido observado que os maiores fatores de risco são a extração dental e a duração da terapia com AZ (“American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons”, 2007). Além disso, fatores sistêmicos poderiam aumentar o risco do desenvolvimento desta complicação nos pacientes. É esperado que qualquer condição ou droga que iniba a inflamação ou cicatrização de ferida, danifique o osso ou mucosa, ou diminua o suprimento sanguíneo, sirva como um fator de risco concomitante (Sonis et al., 2009). O risco mais forte parece ser o uso concomitante de corticosteróides. Em um estudo em ratos, Sonis et al. (2009) demonstraram o impacto da combinação do AZ e dexametasona (DX) sobre as alterações dos tecidos ósseo e mole, após a exodontia, usando critérios histológicos e radiográficos. Os animais tratados com a combinação AZ/DX, durante um período de uma a três semanas, desenvolveram alterações similares a BRONJ após a extração de molares maxilares e mandibulares. Enquanto os sítios de extração de animais controle mostraram cicatrização previsível com rápida epitelização, os animais tratados com AZ/DX demonstraram evidências clínicas e histológicas de ulceração suprajacentes a áreas de osso necrótico. Na análise radiográfica, os animais tratados com AZ/DX mostraram pobre definição do rebordo alveolar, em contraste aos animais controle.

Outro estudo foi publicado, recentemente, sobre a influência do uso sistêmico de drogas na patogênese da BRONJ (Bi et al., 2010). Neste estudo, os autores injetaram intraperitonealmente, em ratos, as drogas AZ, DX e docetaxel ou suas combinações, durante 3 semanas, previamente à exodontia do primeiro molar esquerdo da maxila e primeiro molar direito da mandíbula. Após a exodontia, essas diferentes drogas ou combinações de drogas foram continuamente administradas por 3 a 12 semanas. Os autores demonstraram que os BFs, mas não as drogas imunossupressoras ou quimioterápicas, são a principal causa da BRONJ, sendo que a administração simultânea das drogas aumenta a severidade da doença, especialmente a incidência de defeitos de tecido mole. Um achado interessante deste estudo é que a administração a curto termo (1 semana após exodontia, sem pré-tratamento) de BFs em camundongos, reduziu o número de osteoclastos e osteoblastos dentro do alvéolo, provavelmente devido à supressão da angiogênese óssea induzida pelo AZ. Surpreendentemente, o tratamento a longo termo com BFs (3 semanas antes e 12 semanas após a exodontia) levou a um número e tamanho dos osteoclastos significativamente aumentados dentro do osso alveolar. Além disso, os autores observaram que a administração de BFs resultou na formação de células semelhantes a osteoclastos gigantes, que estavam frequentemente não aderidas à superfície óssea alveolar.

A associação de dois tipos de BFs também parece aumentar a prevalência da BRONJ. Em uma revisão sistemática, Migliorati et al. (2010) relataram que a prevalência da BRONJ para pacientes usando AZ somente foi de 8,6% e para o pamidronato foi de 7,3%, enquanto para os pacientes que utilizaram ambas as drogas foi de 21%.

A BRONJ tem sido frequentemente diagnosticada durante ou após a terapia com BFs (variação de 1 a 13 meses) (Ibrahim et al., 2008). Contudo, recentemente, Del Conte et al. (2010) relataram um caso clínico de uma paciente, do sexo feminino, 78 anos, portadora de mieloma múltiplo que foi submetida à quimioterapia com melfalano-prednisona, e terapia concomitante com AZ (22 meses). Esta terapia com AZ foi suspensa, uma vez que após um procedimento de exodontia na maxila, uma pequena úlcera persistiu no local por algumas semanas. Subsequentemente, a úlcera cicatrizou e desapareceu, sem dor na gengiva ou osso. Posteriormente, devido ao avanço do mieloma múltiplo, a paciente foi submetida novamente à quimioterapia (Melfalano, Talidomida e Dexametasona). Mais de 2 anos após a suspensão da terapia com AZ, uma pequena e esporádica secreção hemática-serosa no nariz tornou-se evidente. A paciente não apresentava dor, inchaço gengival e nem exposição óssea da maxila. A princípio, os autores não acreditavam que isto poderia ser BRONJ, uma vez que o tratamento com AZ tinha sido suspenso havia mais de 2 anos e a paciente não apresentava

sinais típicos de BRONJ, tal como osso exposto. Devido à persistência dos sintomas, o aparecimento de uma pequena quantidade de osso exposto e o início de halitose, uma tomografia computadorizada foi realizada, mostrando que havia necrose extensa da maxila direita com uma comunicação oroantral e opacidade do seio maxilar direito, 32 meses após a descontinuação do AZ.

Os relatos de casos clínicos indicam que nem todos os usuários de BFs desenvolvem a BRONJ, sugerindo que variações ambientais e/ou genéticas entre indivíduos podem conferir susceptibilidade ou resistência a desenvolver BRONJ. Poucos estudos avaliaram a associação da genética e a BRONJ (Sarasquete et al., 2008; Katz et al., 2011). Katz et al. (2011) enfatizaram que seu estudo descreveu, pela primeira vez, uma associação potencial entre um determinado escore genótipo combinado e o risco de desenvolver BRONJ em pacientes com mieloma múltiplo que receberam tratamento com BFs (pamidronato e AZ), pela via intravenosa.

Os estudos da história natural, patogênese e fatores de risco para a BRONJ têm sido limitados pela necessidade de material humano e pela ausência de previsibilidade clínica. Assim, modelos animais de BRONJ têm sido propostos para decifrar sua causa e para resolver as controvérsias relativas ao papel dos BFs na patogênese dessa doença (Bi et al., 2010; Biasotto et al., 2010).

Biasotto et al. (2010) propuseram um modelo animal de osteonecrose dos maxilares, em que ratas tratadas com AZ intravenoso desenvolveram esta patologia após exodontia e criação de um defeito ósseo de 4 mm de diâmetro no mesmo sítio. Após 7 semanas da extração, os animais foram examinados clinicamente e uma cintilografia óssea foi realizada. Após uma semana adicional, os ratos foram submetidos à eutanásia, e análises histológica e por tomografia computadorizada foram também realizadas. Após 7 semanas da exodontia, todos os animais tratados com AZ apresentaram expansão do defeito e exposição óssea. Esses achados foram confirmados pela cintilografia óssea. Os ratos do grupo controle (somente exodontia) mostraram epiteliação do defeito ósseo. Na tomografia computadorizada, o grupo tratado apresentou irregularidades da margem cortical e destruição óssea, que não foram evidentes no grupo controle. Na microscopia, as amostras mostraram osso necrótico, perda dos osteócitos e reabsorção periférica sem infiltrado inflamatório, enquanto os controles apresentaram cicatrização óssea normal. Assim, os autores concluíram que os ratos tratados com AZ podem ser considerados um modelo animal novo, confiável e reproduzível para compreender melhor a patofisiologia da osteonecrose dos maxilares e desenvolver uma abordagem terapêutica.

Outros estudos animais também foram realizados recentemente. Kobayashi et al. (2010) realizaram estudo em ratos e relataram que seus dados sugeriram que o AZ atrasa a cicatrização de ferida de alvéolos de extração dental pela inibição da osteogênese e da angiogênese. Os dados também sugeriram que o AZ altera o comportamento das bactérias orais. Segundo os autores, essas ações do AZ podem ser relevantes para a patogênese da BRONJ. Esses achados contradizem, em parte, os achados do estudo de Yamashita et al. (2011), que avaliaram *in vivo* se a terapia a longo prazo com o AZ, utilizada no tratamento do câncer, influencia o ambiente celular ósseo e modifica as propriedades cicatriciais dos ossos craniofaciais. Ratos senis receberam a administração de AZ durante 14 semanas. Uma parte da gengiva desses animais foi removida para expor o osso do palato. A análise da expressão gênica da medula óssea demonstrou que genes relacionados à angiogênese, como CD31 e VEGF-A, não foram alterados pelo uso do AZ. A expressão de VEGF-C foi suprimida, influenciando a linfoangiogênese. Os autores concluíram que a terapia com AZ provocou um impacto na medula óssea por suprimir genes associados à linfoangiogênese e à remodelação tecidual, tais como VEGF-C e a matriz metaloproteinase 13 (MMP-13).

Maahs et al. (2011) realizaram um estudo histológico e imunoistoquímico para avaliar, em um modelo animal, se a terapia com os BFs (AZ e alendronato), administrados por via oral ou parenteral, poderia ser uma condição suficiente para a ocorrência da osteonecrose dos maxilares em ratos submetidos a extrações dentais. Os autores concluíram que o AZ está associado com a osteonecrose dos maxilares, enquanto o alendronato não produziu uma condição suficiente para a osteonecrose após extração dental. Tais achados confirmam a associação entre a osteonecrose e o uso de AZ, conforme anteriormente apresentado em estudos clínicos (Marx, 2003; Ruggiero et al., 2004; Migliorati, 2003; Migliorati et al., 2005b; Purcell & Boyd, 2005).

3. Conclusão

Apesar de que a patogênese da BRONJ ainda não está clara, os dados dos estudos disponíveis até a presente data indicam que esta complicação será um problema desafiador no século 21. A terapia com AZ é um dos tratamentos padrão para pacientes com câncer de mama, mieloma múltiplo e outras metástases malignas. Assim, é crucial a atenção para esta complicação e sua significância clínica. Prevenção é sempre melhor que o tratamento, e o estabelecimento de uma meticulosa higiene bucal e a realização de procedimentos cirúrgicos

antes do início da terapia com BFs são críticos. Oncologistas, clínicos gerais e cirurgiões-dentistas deveriam estar alertas para esta severa complicação, que pode ocorrer espontaneamente ou após procedimentos dento-alveolares em indivíduos de alto risco. É importante ressaltar que estudos adicionais são extremamente necessários para uma melhor compreensão e clarificação de todos os aspectos da BRONJ, principalmente sobre sua etiopatogenia.

4. Referências Bibliográficas

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.**, v. 65, p. 369-376, 2007.

AGARWALA, A.; SULE, A.; PAI, B. U. Alendronate in the treatment of avascular necrosis of the hip. **Rheumatology**, v. 41, p. 346-347, 2002.

ALLEN, M. R. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: moving from the bedside to the bench. **Cells Tissues Organs**, v. 189, p. 289-294, 2009.

BADRAN, Z. et al. Bisphosphonates in periodontal treatment: a review. **Oral Health Prev. Dent.**, v. 7, p. 3-12, 2009.

BADROS A. et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, p. 5904–5909, 2008.

BAGAN, J. V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 34, p. 120-123, 2005.

BI, Y. et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. **Am. J. Pathol.**, v. 177, n. 1, p. 280-290, Jul. 2010.

BIASOTTO, M. et al. A novel animal model to study non-spontaneous bisphosphonates osteonecrosis of jaw. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 39, p. 390–396, 2010.

CRÉPIN, S. et al. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 66, p. 547-554, 2010.

DIMOPOULOS M. A. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. **Haematologica**, v. 91, p. 968–971, 2006.

DEL CONTE, A. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 68, p. 1179-1182, 2010.

DURIE, B. G. M.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 99-100, 2005.

EBETINO, F. H.; DANSEREAU, S. M. Bisphosphonate antiresorptive structure–activity relationships. In: Bijvoet OLM, Fleisch HA, Canfield RE, Russell RGG (eds) Bisphosphonate on bones. Elsevier, Amsterdam, p. 139–153, 1995.

EBETINO, F. H. et al. Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. **Rev. Contemp. Pharmacother.**, v. 9, p. 233–243, 1998.

EDWARDS, B. J. et al. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 139, p. 1674-1677, 2008.

FICARRA, G. et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. **J. Clin. Periodontol.**, v. 32, p. 1123-1128, 2005.

FILLEUL, O.; CROMPOT, E.; SAUSSEZ, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2.400 patient cases. **J. Cancer Res. Clin. Oncol.**, v. 136, n. 8, p. 1117-1124, 2010.

FITZPATRICK, S. G. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws in 3 osteoporotic patients with history of oral bisphosphonate use treated with single yearly zoledronic acid infusion. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. , p. , 2011.

FLEISCH, H. A. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. **Ann. Med.**, v. 29, p. 55-62, 1997.

FOURNIER, P. et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Res.**, v. 62, p. 6538-6544, 2002.

HELLSTEIN, J. W.; MAREK, C. L. Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-Phossy Jaw): is this phossy jaw of 21st century? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 63, p. 682-689, 2005.

HUGHES, D. E. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. **J. Bone Miner. Res.**, v. 10, p. 1478-1487, 1995.

HUGHES, D. E. et al. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. **J. Clin. Invest.**, v. 83, p. 1930-1935, 1989.

IBRAHIM, T. et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: A retrospective study. **Oncologist.**, v. 13, p. 330, 2008.

KANTARCI, A.; HASTURK, H.; VAN DYKE, T. E. Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. **Periodontol. 2000**, v. 40, p. 144-163, 2006.

KATZ, J. et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 40, p. 605–611, 2011.

KAUHANEN, S. et al. Satellite cell proliferation, reinnervation, and revascularization in human free microvascular muscle flaps. **J. Surg. Res.**, v. 115, p. 191-199, 2003.

KIRKWOOD, K. L. et al. Novel host response therapeutic approaches to treat periodontal diseases. **Periodontol. 2000**, v. 43, p. 294-315, 2007.

KOBAYASHI, Y. et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. **J. Bone Miner. Metab.**, v. 28, p.165-175, 2010.

LANGER H. F. et al. Capture of endothelial progenitor cells by a bispecific protein/monoclonal antibody molecule induces reendothelialization of vascular lesions. **J. Mol. Med.**, v. 88, p. 687-699, 2010.

LENZ, J. et al. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 33, p. 395-403, 2005.

LIPTON, A. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in patients with bone metastases caused by metastatic breast cancer. **Clin. Breast Cancer**, v. 7, p. 14–25, 2007.

LO, J. C. et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 68, p. 243-253, 2010.

LUGASSY, G. et al. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. **Am. J. Med.**, v. 117, p. 440-441, 2004.

LUCKMAN, S. P. et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. **J. Bone Miner. Res.**, v. 13, p. 1668-1678, 1998.

MAAHS, M. P. et al. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. **Head Neck**, v. 33, p. 199-207, 2011.

MAEREVOET, M.; MARTIN, C.; DUCK, L. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 100-101, 2005.

MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 63, p. 1567-1575, 2005.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws? A growing epidemic. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, p. 1115-1118, 2003.

MAVROKOKKI, T. et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 65, p. 415-423, 2007.

MELO, M. D.; OBEID, G. Osteonecrosis of the maxilla in a patient with a history of bisphosphonates therapy. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 71, p. 111-113, 2005.

MERIGO, E. et al. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. **J. Oral Pathol. Med.**, v. 34, p. 613-617, 2005.

MIGLIORATI, C. A. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. **J. Clin. Oncol.**, v. 21, p. 4253-4254, 2003.

MIGLIORATI, C. A. et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in câncer. **Support Care Cancer**, v. 18, p. 1099–1106, 2010.

MIGLIORATI, C. A. et al. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v. 104, p. 83-93, 2005a.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 136, p. 1658–1668, 2005b.

MIGLIORATI, C. A.; SIEGEL, M. A.; ELTING, L. S. Bisphosphonate associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet. Oncol.**, v. 7, p. 508–514, 2006.

“NOVATIS ONCOLOGY MEDICAL AFFAIRS & SERVICES”. Dear Doctor (letter). 2004. Disponível em: <<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2004/zometahcp.pdf>>.

OTTO, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 68, p. 1158-1161, 2010.

OTTO, S. et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Not just a sporadic coincidence - a multi-centre study. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 39, p. 272-277, 2011.

PARFITT, J. R.; DRIMAN, D. K. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. **Hum. Pathol.**, v. 38, p. 527-536, 2007.

PIRES, F. R. et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. **Oral Diseases**, v. 11, p. 365-369, 2005.

PURCELL, P. M.; BOYD, I. W. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Med. J. Aust.**, v. 182, p. 417-418, 2005.

RAICA, M.; CIMPEAN, A. M.; ANGHEL, A. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) does not correlate with microvessel density in renal cell carcinoma. **Neoplasma**, v. 54, p. 278-284, 2007.

RANG, H. P. et al. **Farmacologia**. 5^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

REDDY, G. T.; KUMAR, T. M.; VEENA. Formulation and evaluation of Alendronate Sodium gel for the treatment of bone resorptive lesions in Periodontitis. **Drug Deliv.**, v. 12, p. 217-222, 2005.

REID I. R.; BOLLAND M. J.; GRAY A. B. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? **Bone**, v. 41, p. 318–320, 2007.

REID, I. R. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? **Bone**, v. 44, p. 4-10, 2009.

RESZKA A. A.; HALASY-NAGY J.; RODAN G. A. Nitrogen-bisphosphonates block retinoblastoma phosphorylation and cell growth by inhibiting the cholesterol biosynthetic pathway in a keratinocyte model for esophageal irritation. **Mol. Pharmacol.**, v. 59, p. 193–202, 2001.

ROBINSON, N. A.; YEO, J. F. Bisphosphonates – a word of caution. **Ann. Acad. Med. Singapore**, v. 33 (Suppl), p. 48S-49S, 2004 (abstract).

RODAN G. A. Mechanisms of action of bisphosphonates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 38, p. 375-388, 1998.

ROGERS, M. J. et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. **Cancer**, v. 88, p. 2961-2978, 2000.

ROSENBERG, T. J.; RUGGIERO, S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. **J. Oral. Maxillofac. Surg.**, v. 61 (Suppl. 1), p. 60, 2003.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: 2009 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 67, p. 2–12, 2009.

RUGGIERO S. L.; 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. Endo.**, v. 102, p. 433–441, 2006.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 527-534, 2004.

RUSSELL, R. G. G. Bisphosphonates from bench to bedside. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1068, p. 367–401, 2006.

RUSSELL, R. G. G. Bisphosphonates: The first 40 years. **Bone**, v. 49, p. 2-19, 2011.

RUSSELL, R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos. Int.**, v. 19, p. 733-759, 2008.

SAAG, K. et al: A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. **Bone**, v. 40, p. 1238, 2007.

SALVI, G. E.; LANG, N. P. Host response modulation in the management of periodontal diseases. **J. Clin. Periodontol.**, v. 32, p. 108-129, 2005.

SANTINI, D. et al. Bisphosphonate effects in cancer and inflammatory diseases: in vitro and in vivo modulation of cytokine activities. **Biodrugs**, v. 18, p. 269-278, 2004.

SARASQUETE M. E. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome p450 cyp2c8 in multiple myeloma: a genomewide single nucleotide polymorphism analysis. **Blood**, v. 112, p. 2709–2712, 2008.

SARATHY, A. P.; BOURGEOIS, S. L.; GOODELL, G. G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. **J. Endod.**, v. 31, n. 10, p. 759-763, 2005.

SATO, J. et al. Correlation between the arthroscopic diagnosis of synovitis and microvessel density in synovial tissues in patients with internal derangement of the temporomandibular joint. **J. Craniomaxillofac. Surg.**, v. 31, p. 101-106, 2003.

SATO, M.; GRASSER, W. Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy. **J. Bone Miner. Res.**, v. 5, p. 31-40, 1990.

SCHWARTZ, H. C. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 763-764, 2004.

SCHWARTZ, H. C. Osteonecrosis of the jaws: a complication of cancer chemotherapy. **Head Neck Surg.**, v. 4, p. 251–253, 1982.

SEDGHIZADED, P. P. et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 66, p. 767-775, 2008.

SEDGUIZADED, P. P. et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. **J. Am. Dent. Assoc.**, v. 140, p. 1259–1265, 2009.

SHANKLAND, W. E. II. Differential diagnosis of two disorders that produce common orofacial pain symptoms. **Gen. Dent.**, v. 49, p. 150-155, 2001.

SHINOZAKI T.; PRITZKER K. P. Regulation of alkaline phosphatase: implications for calcium pyrophosphate dihydrate crystal dissolution and other alkaline phosphatase functions. **J. Rheumatol.**, v. 23, p. 677-683, 1996.

SONIS, S. T. et al. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. **Oral Oncology**, v. 45, p. 164-172, 2009.

TARASSOFF, P.; CSERMAK, K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, p. 1238-1239, 2003.

TENENBAUM, H. C. et al. Bisphosphonates and periodontics: potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. **J. Periodontol.**, v. 73, p. 813-822, 2002.

TORSNEY E. et al. Inducible expression of human endoglin during inflammation and wound healing in vivo. **Inflamm. Res.**, v. 51, p. 464-470, 2002.

TWISS, I. M. et al. The sugar absorption test in the evaluation of the gastrointestinal intolerance to bisphosphonates: studies with oral pamidronate. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 69, p. 431-437, 2001.

VANNUCCHI, A. M. et al. Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma. **Br. J. Haematol.**, v. 128, p. 738, 2005.

VITTE, C.; FLEISH, H.; GUENTHER, H. L. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. **Endocrinology**, v. 137, p. 2324-2333, 1996.

YAMASHITA, J. et al. Effect of zoledronate on oral wound healing in rats. **Clin. Cancer Res.**, v. 17, p. 1405-1414, 2011.

YIN, G.; BAI, Y.; LUO, E. Angiogenic suppression of osteoclasts may play a role in developing bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw. **Med. Hypotheses**, v. 76, p. 347-349, 2011.

WEHRHAN, F. et al. Differential impairment of vascularization and angiogenesis in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw-related mucoperiosteal tissue. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, v. 112, p. 216-221, 2011.

WEHRHAN F. et al. Exogenous modulation of TGF-beta(1) influences TGF-betaR-III-associated vascularization during wound healing in irradiated tissue. **Strahlenther. Onkol.**, v. 180, p. 526-533, 2004.

WILDE, F. 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 Radiol. Endod.**, v. 111, p. 153-163, 2011.

WOO, S. B. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med.**, v. 353, p. 100, 2005.

WOOD, J. et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates compound zoledronic acid. **J. Pharm. Exp. Theropuctus**, v. 302, p. 1055-1061, 2002.

