RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2023.

UNESP - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho"
Faculdade de Odontologia de Araraquara

Fernanda Castanheira Gonçalves

Influência do estrôncio não radioativo na prevenção do processo de osteonecrose induzida por bisfosfonato

Araraquara

2018

UNESP - Universidade Estadual Paulista

"Júlio de Mesquita Filho"

Faculdade de Odontologia de Araraquara

Fernanda Castanheira Gonçalves

Influência do estrôncio não radioativo na prevenção do processo de osteonecrose induzido por bifosfonato

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara para obtenção do título de Mestre em nome do programa Odontologia na Área de Periodontia

Orientador: Profª Drª Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

Araraquara

2018

Gonçalves, Fernanda Castanheira
Influência do estrôncio não radioativo na prevenção do processo de osteonecrose induzido por bifosfonato / Fernanda Castanheira Gonçalves. – Araraquara: [s.n.], 2018
57 f.; 30 cm

Dissertação (Mestrado em Odontologia) – Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Odontologia
Orientadora: Profa. Dra. Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

1. Osteonecrose 2. Difosfonatos 3. Estrôncio 4. Extração dentária I. Título

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária Marley C.C. Montagnoli, CRB-8/5646
Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Odontologia, Araraquara
Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

Fernanda Castanheira Gonçalves

Influência do estrôncio não radioativo na prevenção do processo de osteonecrose induzido por bisfosfonato

Comissão julgadora

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Periodontia

Presidente e orientador Profa. Dra Rosemary Adriana Chierici Marcantonio

2º Examinador Prof. Dr. Luís Carlos Spolidorio

3º Examinador Profa. Dra. Karina Gonzalez Silvério Ruiz

Araraquara, 19 março de 2018

DADOS CURRICULARES

Fernanda Castanheira Gonçalves

NASCIMENTO: 28/12/1992 – Barretos/ SP

FILIAÇÃO:

José Mauro Gonçalves
Márcia Gonçalves Castanheira

2011-2015 CURSO DE GRADUAÇÃO
Universidade Estadual Paulista: “Julio de Mesquita Filho” - UNESP
Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr

2016- 2018 PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA– Nível Mestrado
Universidade Estadual Paulista: “Julio de Mesquita Filho” - UNESP
Faculdade de Odontologia de Araraquara – FOAr

Dedico este trabalho à Deus, que tornou possível a realização de cada etapa de minha jornada. Aos meus pais e avós, Márcia e José Mauro, Horácio e Tereza, exemplos de dedicação, esforço, humildade e amor. Pais estes que abrem mão de suas vontades pela minha prosperidade e realização de meus sonhos. Aos meus irmãos Neto, Thiago e Nicoly pelo companheirismo, confiança depositados, durante toda a trajetória desta etapa. Aos mes tios, tias, primos e amigos que de certa forma dividem momentos passados por mim, e acreditam na minha competência e trabalho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente…

À Profa. Dra. Rosemary Adriana C. Marcantonio, minha orientadora, exemplo de professora, sinônimo de dedicação, competência, transmissão de conhecimentos, além de ser uma pessoa amiga com um coração muito grande. Me acolheu em meus primeiros passos desde a graduação, confiando em meu potencial e permitindo que me tornasse pesquisadora, saciando minhas dúvidas, anseios e compartilhando comigo conhecimentos não só em âmbito cientifico mas também conhecimentos e experiências que levarei comigo a vida inteira.

Aos Profs. Drs. Guilherme Oliveira e Cássio Scarduelli, pela oportunidade que me deram e pela confiança em meu trabalho depositado. Ótimos amigos, companheiros. Tenho orgulho de tê- los próximos a mim, pessoas exemplares que sempre levarei comigo.

Aos meus amigos de Mestrado Camila Marcantonio, Felipe Pinotti, José Rodolfo Spin, Carol Marcantonio, Mauricio Tinajero, pelos bons momentos, ajuda nas horas difíceis, angustias, descontrações e maravilhosos momentos de convivência que através de conselhos, ideias, transmissão de experiências e conversas foram os alicerces essenciais nessa jornada.

À Faculdade de Odontologia de Araraquara-(FOAr-UNESP), na pessoa de sua diretora Profa. Dra. Edson Campos e vice diretora Profa. Dra. Elaine Maria Sgavioli Massucato pela estrutura oferecida e acolhimento.

À todos os professores da Faculdade de Odontologia de Araraquara-UNESP, que de certa forma sempre me puderam ajudar por meio da amizade, conversas, e

ensinamentos passados durante a graduação podendo-me fazer crescer profissionalmente.

Aos professores que participaram da qualificação Profa. Dra. Morgana, pelas dicas, críticas e elogios e especialmente ao Prof. Dr. Paulo Sérgio Cerri pelas dicas e criticas na qualificação e também por todo o apoio, paciência , experiência e conhecimentos compartilhados para me ajudar em meu trabalho. Aos professores convidados da banca examinadora Profa. Dra. Karina Gonzalez, Prof. Dr. Nicolau Conte Neto, Prof. Dr Rubens Spin Neto, Profa. Dra. Daniela Zardim, Profa. Dra Silvana Orrico juntamente com os demais suplentes pela disponibilidade e solicitude. Especialmente ao Prof. Dr. Luis Carlos Spolidorio por toda atenção, apoio, conhecimento e experiências compartilhadas e por toda confiança depositada em mim e em meu trabalho, sua ajuda foi essencial para chegarmos até aqui.

Aos funcionários da Disciplina de Periodontia e do Departamento de Diagnóstico e Cirurgia, Luana, Iza, Suleima, pela paciência, ajuda e confiança depositados. Especialmente, a Claudinha por todos os ensinamentos, paciência, dedicação, conselhos e experiências trocadas e horas agradáveis compartilhadas durante todos esses anos.

Aos funcionários do setor de Pós-graduação Cristiano e José Alexandre pela atenção dada aos momentos que precisei.

Aos funcionários, em geral, da Faculdade de Odontologia de Araraquara- (FOAr-UNESP).

Aos amigos especiais, aos colegas da faculdade, da pós-graduação e colegas fora do ambiente institucional.

À CNPq pela oportunidade e sustentabilidade dada durante todo o projeto.

Gonçalves FC. Influência do estrôncio não radioativo na prevenção do processo de osteonecrose induzida por bisfosfonato. [Dissertação de Mestrado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

RESUMO

O objetivo desse trabalho foi avaliar o efeito preventivo da administração do Ranelato de Estrôncio sobre o processo de osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Serão utilizados 60 ratos, divididos randomicamente em 6 grupos de acordo com os diferentes protocolos de administração dos medicamentos: Grupo CTR – Foi administrado soro fisiológico por injeção subcutânea diariamente por 60 dias, em seguida foi realizada uma cirurgia para extração dos primeiros molares inferiores, e posteriormente foi continuada a aplicação diária de soro por mais 30 dias; Grupo ALN –Foi administrado alendronato de sódio (1 mg/kg/dia) por via subcutânea durante 60 dias antes da extração dos primeiros molares inferiores e a mesma foi continuada por 30 dias após o procedimento cirúrgico; Grupo ALN/S – O alendronato foi administrado por 60 dias e após esse período foi feita a extração. Posteriormente, os animais receberam soro fisiológico por 30 dias; Grupo ALN/Sr – Foi administrado alendronato durante 60 dias e posteriormente foi interrompida a sua administração por 30 dias previamente a extração. Em seguida a extração, foi administrado o ranelato de estrôncio por 30 dias (625 mg/kg/dia) por gavagem; Grupo ALN /S60– O alendronato foi administrado durante 60 dias e tiveram sua administração interrompida por 30 dias até o momento da extração. Posteriormente a extração foi administrado soro por mais 30 dias após a cirurgia.; Grupo ALN/Sr 60 – Foi administrado alendronato por 60 dias, e após esse período a administração do alendronato foi interrompida e foi administrado o ranelato de estrôncio, por 30 dias. Após esse período os dentes foram extraídos e a aplicação do ranelato de estrôncio foi continuada por mais 30 dias. Foram realizadas análises microtomográfica para

avaliação do volume do tecido reparado nos sítios de extração, análises histológica/estereométrica para avaliação da vitalidade do tecido ósseo formado e a presença de tecido ósseo necrótico, bem como avaliações dos achados histológicos relacionados com a remodelação óssea na região. Os resultados obtidos mostraram uma melhora nos efeitos colaterais da osteonecrose por bisfosfonatos, onde mesmo na presença de tecido necrótico ocorreu a formação da matriz de tecido ósseo na porção basal dos alvéolos.

Assim podemos concluir que a utilização do ranelato de estrôncio não alterou o aparecimento inicial de osteonecrose por bisfosfonato, embora tenha ocorrido um aumento da matriz colágena no processo de reparação dos alvéolos.

Palavras-chave: Osteonecrose. Difosfonato. Estrôncio. Extração dentária.

Gonçalves FC. Influence of non-radioactive strontium on the prevention of the osphonecrosis induced by bisphosphonate.[Dissertação de Mestrado] Araraquara: Faculdade de Odontologia da UNESP; 2018.

ABSTRACT

The aim of this study will be to evaluate the preventive effect on the administration of the Strontium Ranelate over the process of osteonecrosis induced by bisphosphonate. Sixty rats will allocate in 6 groups according to the different protocols of the medications administration: CTR– It will be apply daily a saline solution by subcutaneous injection for 60 days, then, a surgery will be made to remove the inferior molars and posteriorly the daily application of saline solution will be continued for 30 more days; ALN - administration of sodium alendronate (1mg/kg/day) by subcutaneous injection for 60 days before de extraction of the first inferior molars. The injections of sodium alendronate will continue for 30 days after the surgical procedure; ALN/S – Alendronate will be applying for 60 days and then, the extraction will be made. After that, the animals will receive saline solution for 30 days by daily injection; ALN/S60 – Alendronate will be apply for 60 days and then, the administration will be interrupted for 30 days before the surgery. A saline solution will be apply for 30 days after the tooth extractions; ALN/Sr Group – Alendronate will be apply for 60 days and posteriorly the administration will be interrupted for 30 days, before the extraction. After this, Strontium Ranelate will be apply for 30 days (625mg/kg/day) by gavage; ALN/Sr 60 Group – Alendronate will be apply for 60 days, and after that, this administration will be interrupted and the strontium ranelate will be apply for 30 days. After that period, the teeth will be extract and the strontium ranelate aplication will be continued for more 30 days. Micro CT analysis will be perform to evaluates the repaired tissue volume in the extraction sites. The descriptive histology and histometry will me perform to evaluates bone tissue vitality,

the presence of necrotic bone tissue, and the histological findings related to bone remodeling in tooth post-extraction sockets sites.

Key words: Osteonecrosis. Diphosphonates. Strontium. Tooth extraction.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 13

2 PROPOSIÇÃO 15
2.1 Geral 15
2.2 Específica 15
2.3 Hipóteses 15

3 REVISÃO DA LITERATURA 16
3.1 Material 16
3.2 Método 23

4 MATERIAL E MÉTODO 28
4.1 Comitê de Ética 28
4.2 Distribuição dos Animais 28
4.3 Procedimento Cirúrgico 30
4.4 Avaliação Radiográfica Tridimensional (Micro-CT) 32
4.5 Processamento Histológico 34
4.6 Análise Histológica e Estereométrica.....34
4.6.1 Análise histológica 34
4.6.2 Análise estereométrica 34
4.7 Análise dos Resultados.....35

5 RESULTADO 36
5.1 Características Clínicas 36
5.2 Características Microtomográfica.....36
5.3 Análise Histológica 39
5.4 Análise Estereométrica.....41

6 DISCUSSÃO 46

7 CONCLUSÃO 50

REFERÊNCIAS 51

ANEXO A 57

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo e tem sido utilizado em pacientes com osteoporose para inibir o processo de perda de densidade mineral óssea[1, 2, 3]. Eles são considerados reguladores endógenos da mineralização óssea, possuem uma estrutura química semelhante à molécula de pirofosfato inorgânico, porém, se diferenciam devido a presença de uma ligação de fósforo-carbono-fósforo (P-C-P), que os torna resistentes a degradação biológica por serem resistentes a hidrólise [4, 5]. Os bisfosfonatos atuam inibindo as células osteoclásticas, estabilizando assim a perda óssea ocasionadas por doenças metabólicas [6]. Seu local de ação se dá na superfície óssea no processo de reabsorção, devido a sua afinidade pelo cálcio, reduzindo a atividade osteoclástica e/ou induzindo a apoptose de osteoclastos, resultando em aumento da densidade mineral [7]. Além de sua comprovada ação sobre osteoclastos, vários estudos têm demonstrado a ação indireta dos bisfosfonatos em osteoblastos, impedindo o *turnover* ósseo ou neoformação óssea [8, 9, 10]. Esses medicamentos podem ser administrados por via endovenosa (p.e. zoledronato), onde são consideradas drogas de efeito mais potentes, indicadas para tratamentos de rápida destruição óssea uma vez que eles são mantidos no organismo em uma alta biodisponibilidade, e por via oral (p.e. alendronato), indicadas para uso contínuo em pacientes com osteoporose, apresentando baixa biodisponibilidade [11].

No entanto, os bisfosfonatos, além de sua ação sobre a formação óssea podem apresentar problemas como alta permanência da droga ligada ao tecido ósseo, fraturas ósseas, lesões renais e gastrointestinais, risco de osteonecrose [12, 13] e cânceres [14]. Devido a estes efeitos, alguns procedimentos odontológicos podem levar a lesões ósseas necrosantes em pacientes que fazem uso destes medicamentos [15, 16, 17, 18].

O efeito adverso dos bisfosfonatos sobre a indução de osteonecrose dos maxilares tem levado a busca por medicamentos de via de ação óssea diferente, como os compostos a base de Estrôncio (Sr), tais como o Ranelato de Estrôncio, Carbonato de Estrôncio e o Cloreto de Estrôncio. Eles que são citados na literatura como novos agentes antiosteoporóticos, em virtude de sua capacidade de minimizar o risco de fraturas ósseas em mulheres pós-menopausa [19]. Ao contrário dos agentes antiosteoporóticos mais comuns, que agem aumentando a formação óssea (através

de hormônios para-tireóideos, por exemplo), ou inibindo a reabsorção óssea (como os bisfosfonatos, por exemplo), os compostos em que apresentam estrôncio tem a eficiência em agir tanto nos mecanismos de reabsorção, quanto na formação óssea. Embora os mecanismos de ação do estrôncio não estarem inteiramente esclarecidos, estudos atuais tem mostrado um avanço na descoberta de suas ações [20]. Estudos in vitro vem mostrando que o estrôncio promove a indução da apoptose de osteoclastos devido sua capacidade semelhante a do cálcio, ou seja, de ativar os receptores sensíveis ao cálcio (CaR) [21], atuando assim no processo de reabsorção óssea. Já no processo de formação óssea, atuam em diferentes receptores distintos ao cálcio, ativando moléculas sinalizadoras que irão promover um aumento do recrutamento e diferenciação de células pré-osteoblásticas [22], como também promovem um aumento de protaglandinas E2 (PGE2) que são capazes de estimular a diferenciação de pré-osteoblastos em osteoblastos [23]. Outra maneira em que participam e favorecem a formação óssea é sua tendência em aumentar a fosfatase alcalina (enzima que marca a diferenciação osteoblástica) e a expressão de osteocalcina (OCN) e sialoproteina (BSP), e ao mesmo tempo reduzir os marcadores de diferenciação de osteoclastos [24].

Estudos clínicos e pré-clínicos [25,26,1,17] tem investigado o efeito de diferentes terapias sobre o tratamento ou a prevenção da osteonecrose dos maxilares induzidas por bisfosfonatos. Os resultados não tem apresentado efeitos relevantes, havendo com isso a necessidade de estudos que avaliem novos medicamentos, como a administração de ranelato de estrôncio.

7 CONCLUSÃO

Baseado nos resultados obtidos podemos concluir que a utilização do ranelato de estrônico não alterou o aparecimento inicial da osteonecrose por bisfosfonato, embora tenha ocorrido um aumento de matriz col nos alvéolos que receberam o medicamento. Mais estudos pré-clínicos devem ser realizados utilizando outros protocolos de utilização do ranelato de estrôncio, como alteração da dose e tempo de administração.

REFERÊNCIAS*

1. Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P, et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. Anticancer Res. 2014; 34(1): 23–37.
2. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:155–70.
3. Neto NC, de Souza Bastos A, Chierici-Marcantonio RA, Marcantonio E. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Med Hypotheses. 2011; 77(5): 905–11.
4. Choudhary M, Ahmed AA, Williamson JG. Sole bladder metastasis from breast cancer. J Obstet Gynaecol. 2003; 23(2): 212.
5. Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann N Y Acad Sc. 2007; 111(7): 209-57.
6. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Cancer. 2000; 88(3): 2961–78.
7. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ, Boyce, Roodman, et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. Clin Cancer Res. 2006;12(20 pt2):6222–31.
8. Viereck V, Emons G, Gründker C, Lauck V, Hofbauer LC, Frosch KH, et al. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. Biochem Biophys Res Commun. 2002; 291(3): 680–6.
9. Maruotti N, Corrado A, Neve A, Cantatore FP. Bisphosphonates: Effects on osteoblast. Eur J Clin Pharmacol. 2012; 68(7): 1013–8.
10. Ohe JY, Kwon YD, Lee HW. Bisphosphonates modulate the expression of OPG and M-CSF in hMSC-derived osteoblasts. Clin Oral Investig. 2012;16(4):1153–9.
11. Gracis S. Prosthetic and biomechanical factors affecting bone remodeling

* De acordo com o Guia de Trabalhos Acadêmicos da FOAr, adaptado das Normas Vancouver. Disponível no site da Biblioteca: http://www.foar.unesp.br/Home/Biblioteca/guia-de-normalizacao-atualizado.pdf

around implants. Eur J Esthet Dent. 2013; 8(2): 314-33.

12. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Katz J, Moreb JS, Langaee TY, et al. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). J Bone Miner Res. 2016;31(2):336–40.
13. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsonis MC, et al. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. Oral Surg, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2011;112(2):195–202
14. Orozco C, Maalouf NM. Safety of bisphosphonates. Rheum Dis Clin North Am. 2012;38(4):681–705.
15. Barba-Recreo P, Del Castillo Pardo de Vera JL, García-Arranz M, Yébenes L, Burgueño M. Zoledronic acid – related osteonecrosis of the jaws. experimental model with dental extractions in rats. J Craniomaxillofac Surg. 2014;42(6):744–50.
16. De Molon RS, Shimamoto H, Bezouglaia O, Pirih FQ, Dry SM, Kostenuik P, et al. OPG-Fc but not zoledronic acid discontinuation reverses osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice. J Bone Miner Res. 2015;30(9):1627–40.
17. Yanik S, Aras MH, Erkiliç S, Bozdaı Z, Demir T, Çetiner S. Histopathological features of bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw in rats with and without vitamin d supplementation. Arch Oral Biol. 2016;65:59–65.
18. Kang P, Xie X, Tan Z, Yang J, Shen B, Zhou Z, et al. Repairing defect and preventing collapse of femoral head in a steroid-induced osteonecrotic of femoral head animal model using strontium-doped calcium polyphosphate combined BM-MNCs. J Mater Sci Mater Med. 2015;26(2):80.
19. Pemmer B, Hofstaetter JG, Meirer F, Smolek S, Wobrauschek P, Simon R, et al. Increased strontium uptake in trabecular bone of ovariectomized calcium-deficient rats treated with strontium ranelate or strontium chloride. J Synchrotron Radiat. 2011;18(6):835–41.
20. Marie PJ, Felsenberg D, Brandi ML. How strontium ranelate, via opposite effects on bone resorption and formation, prevents Osteoporosis. Osteoporos Int. 2011;22(6):1659–67.
21. Wu Y, Adeeb SM, Duke MJ, Munoz-Paniagua D, Doschak MR. Compositional and material properties of rat bone after bisphosphonate and or strontium

ranelate drug treatment. J Pharm Pharm Sci. 2013;16(1):52-64.

22. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. Bone. 1996;18(6):517–23.
23. Marie PJ. Strontium ranelate: a dual mode of action rebalancing bone turnover in favour of bone formation. Curr Opin Rheumatol. 2006;18(Suppl 1):11–5.
24. Takahashi N, Sasaki T, Tsouderos Y, Suda T. S12911-2 Inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. J Bone Miner Res. 2003;18(6):1082–7.
25. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63(11):1567–75.
26. Dincă O, Zurac S, Stăniceanu F, Bucur B, Bodnar DC, Vlădan C, et al. Clinical and histopathological studies using fibrin-rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Rom J Morphol Embryol. 2014;55(3):961–4.
27. Estilo CL, Van Poznak CH, Wiliams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, et al. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. Oncologist. 2008;13(8):911–20.
28. Conte Neto N, Spolidorio LC, Andrade CR, S. Bastos A, Guimarães M, Marcantonio E. Experimental development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rodents. Int J Exp Pathol. 2013;94(1):65–73.
29. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, et al. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. J Bone Miner Res 2014;28(7):1631–40.
30. Longato L, Cavalli L, Marcucci G, Metozzi A, Giusti F, Brandi ML, et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient with rheumatoid artritis treated with an oral aminobisphosphonate: a clinical case report. Clin Cases Miner Bone Metab. 2013;10(2):139–41.
31. Krstevska S, Stavric S, Cevrevska L, Georgjievski B, Karanfilski O, Sotirova T, et al. Osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment in patients with multiple myeloma. Med Arch. 2015;69(6):367.
32. de Molon RS, Cheong S, Bezouglaia O, Dry SM, Pirih F, Cirelli JA, et al. Spontaneous osteonecrosis of the jaws in the maxilla of mice on antiresorptive

treatment: A novel ONJ mouse model. Bone. 2014;68:11–9.

33. Tanaka J, Kokuryo S, Yoshiga D, Tsurushima H, Sakaguchi O, Habu M, et al. An osteonecrosis model induced by oral bisphosphonate in ovariectomised rats. Oral Dis. 2015;21(8):969–76.
34. Kim JW, Landayan MEA, Lee JY, Tatad JCI, Kim SJ, Kim MR, et al. Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Clin Oral Investig. 2016;20(8):2251–8.
35. Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, Vignery A. Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (macaca fascicularis). Bone. 2001;29(2):176–9.
36. Maïmoun L, Brennan TC, Badoud I, Dubois-Ferriere V, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate improves implant osseointegration. Bone. 2010;46(5):1436–41.
37. Querido W, Farina M, Anselme K. Strontium ranelate improves the interaction of osteoblastic cells with titanium substrates: Increase in cell proliferation, differentiation and matrix mineralization. Biomatter. 2015;5:e1027847.
38. Chen B, Li Y, Yang X, Xu H, Xie D. Zoledronic acid enhances bone-implant osseointegration more than alendronate and strontium ranelate in ovariectomized rats. Osteoporos Int. 2013;24(7):2115–21.
39. Panahifar A, Cooper DML, Doschak MR. 3-D localization of non-radioactive strontium in osteoarthritic bone: role in the dynamic labeling of bone pathological changes. J Orthop Res. 2015;33(11):1655–62.
40. Catalano A, Morabito N, Di Stefano A, Morini E, Basile G, Faraci B, et al. Vitamin D and bone mineral density changes in postmenopausal women treated with strontium ranelate. J Endocrinol Invest. 2015;38(8):859–63.
41. Komrakova M, Weidemann A, Dullin C, Ebert J, Tezval M, Stuermer KM, et al. The impact of strontium ranelate on metaphyseal bone healing in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int. 2015;97(4):391–401.
42. Morabito N, Catalano A, Gaudio A, Morini E, Bruno LM, Basile G, et al. Effects of strontium ranelate on bone mass and bone turnover in women with thalassemia major-related osteoporosis. J Bone Miner Metab. 2016;34(5):540–6.
43. Mierzwa AGH, Campos JF, Jesus MF, Nader HB, Lazaretti-Castro M, Reginato RD. Different doses of strontium ranelate and mechanical vibration modulate

distinct responses in the articular cartilage of ovariectomized rats. Osteoarthr Cartil. 2017;25(7):1179–88.

44. Lavet C, Mabilleau G, Chappard D, Rizzoli R, Ammann P. Strontium ranelate stimulates trabecular bone formation in a rat tibial bone defect healing process. Osteoporos Int. 2017;28(12):3475–87.
45. Zhao Y, Robson Brown KA, Jin ZM, Wilcox RK. Trabecular level analysis of bone cement augmentation: a comparative experimental and finite element study. Ann Biomed Eng. 2012;40(10):2168–76.
46. Adachi JD SK. Two year effect of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. Arthritis Rheum. 2001;44(1):202–11.
47. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T, Kohno N. Successful treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: new strategies for the treatment of BRONJ. Bone. 2015;73:217–22.
48. Woo S Bin, Mawardi H, Treister N. Comments on “Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification.” Oral Oncol. 2009;45(8):740.
49. Blake GM, Fogelman I. Strontium ranelate: a novel treatment for postmenopausal osteoporosis: a review of safety and efficacy. Clin Interv Aging. 2006;1(4):367–75.
50. Jee JH, Lee W, Lee B Do. The influence of alendronate on the healing of extraction sockets of ovariectomized rats assessed by in vivo microcomputed tomography. Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;110(2):47–53.
51. Aguirre J, Altman M, Vanegas S, Franz S, Bassit A, Wronski T. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. Oral Dis. 2010;16(7):674–85.
52. Cantatore FP, Acquista CA, Pipitone V. Evaluation of bone turnover and osteoclastic cytokines in early rheumatoid arthritis treated with alendronate. J Rheumatol. 1999;26(11):2318–23.
53. Diaz-Borjon A, Seyler TM, Chen NL, Lim SS. Bisphosphonate-associated arthritis. J Clin Rheumatol. 2006;12(3):131–3.
54. Kos M. WITHDRAWN: Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through

facilitating bacterial colonisation. Med Hypotheses. 2011;77(2):214–5.

55. Komrakova M, Weidemann A, Dullin C, Ebert J, Tezval M, Stuermer KM, et al. The impact of strontium ranelate on metaphyseal bone healing in ovariectomized rats. Calcif Tissue Int. 2015;97(4):391–401.
56. Bruce RA, Frederickson GC, Small GS. Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery. J Am Dent Assoc. 1980;101(2):240–5.
57. Malkawi Z, Al-Omiri MK, Khraisat A. Risk indicators of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars. Med Princ Pract. 2011;20(4):321–5.
58. Neto NC, de Souza Bastos A, Chierici-Marcantonio RA, Marcantonio E. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Med Hypotheses . 2011;77(5):905–11.
59. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, 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. 2010;28(2):165–75.
60. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg. 2008 66(5):839–47.