UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
Campus Araçatuba

Curso de Odontologia

MICHELLE JULIANA BARBOSA ZAGO

OSTEONECROSE RELACIONADA AOS BIFOSFONATOS

ARAÇATUBA – SP
2010

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
Campus Araçatuba

Curso de Odontologia

MICHELLE JULIANA BARBOSA ZAGO

OSTEONECROSE RELACIONADA AOS BIFOSFONATOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Odontologia de Araçatuba da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" para obtenção do grau de Cirurgiã-Dentista.

Orientador: Prof. Dr. EDER RICARDO BIASOLI

ARAÇATUBA – SP
2010

Dedicatória

Dedico a Deus pela força e proteção e aos meus pais Miguel e Zilda por serem a minha referência de tantas maneiras e estarem sempre presentes na minha vida de uma forma indispensável, pelas vezes em que deixaram de realizar algum sonho para que o meu fosse realizado, por toda educação, amor e confiança em mim depositados em todos esses anos.

Agradecimentos

Agradeço aos mestres pela difícil missão de legar aos alunos o conhecimento adquirido anteriormente, por outros professores.

A Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba – UNESP por ter me proporcionado grande crescimento intelectual e amizades que levarei por toda vida.

Ao Prof. Dr.Eder Ricardo Biasoli pela disponibilidade, atenção dispensada, paciência, dedicação e confiança durante todos esses anos.

Ao Prof.Dr.Glauco Issamu Miyahara por todo apoio e incentivo.

Ao Prof.Dr.Wilson Roberto Poi pela ajuda e colaboração na realização deste trabalho.

Aos meus familiares, pela companhia constante e tão amada, pelas orações, palavras, abraços e carinhos.

Aos meus amigos por todos esses anos de amizade, incentivo, confiança e companheirismo, agradeço em especial a minha amiga Regiane e meu namorado Rafael pela ajuda na edição deste trabalho.

Epígrafe

"Cada dia que amanhece assemelha-se a uma página em branco, na qual gravamos os nossos pensamentos, ações e atitudes. Na essência, cada dia é a preparação de nosso próprio amanhã."

Chico Xavier

Zago, M.J.B. Osteonecrose relacionada aos Bifosfonatos. 2010. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho-UNESP, Araçatuba, 2010.

Resumo

Os Bifosfonatos são medicamentos utilizados em osteoporose, metástases ósseas, mieloma múltiplo, hipercalcemia e doença de Paget do osso. Entretanto, com o emprego crescente dessa medicação houve o relato de necrose de ossos da face relacionado ao seu uso.

Este trabalho analisa dois casos clínicos de pacientes atendidos no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba da UNESP com diagnóstico de necrose óssea. No primeiro caso clínico o paciente era portador de metástases ósseas decorrente de adenocarcinoma de próstata. Fez uso de bifosfonato por um ano associado a agentes quimioterápicos e corticosteróides. O paciente foi submetido à oxigenioterapia hiperbárica e solicitou encaminhamento para outro serviço onde foi submetido à ressecção cirúrgica com reconstrução por placa. No segundo caso o paciente portador de mieloma múltiplo, submetido à bifosfonato associado à Talidomida® e Venkad®, foi encaminhado para avaliação de fístula em rebordo alveolar inferior. Ao exame físico notava-se exposição óssea em região de papila incisiva. O paciente foi acompanhado e submetido à biópsia da lesão em corpo de mandíbula. Ambos os pacientes foram a óbito.

Atualmente não há consenso sobre os tratamentos indicados para necrose óssea associada ao bifosfonato, devido a esta ocorrência ser observada com maior freqüência recentemente. Portanto, estudos mais direcionados ao desenvolvimento de necrose óssea devem ser realizados para que se possa dar o melhor atendimento aos pacientes que utilizam bifosfonato para tratamento de outras doenças.

Palavras-chaves: Osteonecroses. Bifosfonatos. Exposição óssea

Zago, M.J.B. Osteonecrosis associated with Bisphosphonates.2010. 23 f. Trabalho de Conclusão de Curso. Faculdade de Odontologia, Univ Estadual Paulista - UNESP, Araçatuba, 2010.

Abstract

Bisphosphonates are the drugs used in osteoporosis, bone metastases, multiple myeloma, hypercalcemia and Paget's disease of bone. However, with the growing use of this medication were reports of necrosis of the face´s bones related to their use.

This study analyzes the cases of two patients seen at the Oral Oncology Center of Univ Estadual Paulista - UNESP, Campus Araçatuba, diagnosed with bone necrosis. In the first clinical case the patient had bone metastases arising from prostate adenocarcinoma. He used bisphosphonates for a year associated with chemotherapeutic agents and corticosteroids. The patient was submitted hyperbaric oxygen therapy and requested transfer to another department where he underwent surgical resection with reconstruction with titaniun plate. In the second case the patient with multiple myeloma took bisphosphonate associated with Thalidomide and Venkad, was referred for evaluation of fistula in lower alveolar bone. On physical examination was noted bone exposure in the region of incisive papilla. The patient was monitored and submitted to a biopsy of the lesion in the mandibular body. Both patients died.

Currently there is no consensus about the treatments recommended for bone necrosis associated with bisphosphonates because of this occurrence being observed with greater frequency recently. Therefore, further studies directed towards the development of bone necrosis should be performed in order to give the best care to patients who use bisphosphonates for the treatment of other diseases.

Keywords: Osteonecrosis. Bisphosphonates. Bone exposure

Sumário

1. Introdução.....9
2. Casos Clínicos 11
2.1. Caso Clínico I: 11
2.2. Caso Clínico II:.....14
3. Discussão.....16
4. Conclusão.....19
5. Referências Bibliográficas 20

1. Introdução

Após a segunda metade do século XX os Bifosfonatos tiveram suas propriedades estudadas e foram aplicados mais intensamente no final daquele século. Esta substância é um fármaco sintético análogo do pirofosfato com intensa afinidade pelo cálcio, inibindo a reabsorção do osso através de sua atividade antiosteoclástica (LICATA 2005; MARX et al. 2003; MARX 2005; McLeod et al.2007; ODVINA et al. 2005; POGREL 2004; RUGGIERO et al. 2004).

Existem dois tipos de bifosfonatos: os nitrogenados e os não-nitrogenados. Os compostos não-nitrogenados agem quando são absorvidos pelos osteoclastos sendo incorporados no citoplasma, ocasionando apoptose. Esta ação impede a reabsorção óssea pela da redução do número de células osteoclásticas.

Os fármacos que contem os bifosfonatos ligados a cadeia de nitrogênio possuem um mecanismo de ação mais complexo, e sua ação nos osteoclastos é inibindo a enzima HMG-CoA redutase que controla a síntese do colesterol, fazendo com que os osteoclastos percam a aderência na superfície do osso. Há descrições de ação antiangiogênica e tumoricida, podendo atuar como importantes substâncias no tratamento de tumores malignos (FOURNIER et al. 2002;WOOD et al. 2002;). Clinicamente, a ação dos bifosfonatos pode permanecer ativa por anos após a suspensão de sua administração (FLEISCH 2002; OTT 2005; ROGERS et al. 2000 ; RUGGIERO et al. 2006a).

O bifosfonato tem sua indicação no tratamento de doenças que acometem o tecido ósseo, tais como osteoporose/osteopenia, mieloma múltiplo, hipercalcemia, metástases ósseas e doença de Paget.

A administração dos bifosfonatos pode ser por via oral ou intravenosa, sendo que esta última apresenta maiores índices de efeitos colaterais. Os de administração intravenosa mais utilizados são o pamidronato (SATO et al.1991), ibandronato e ácido zoledrônico (MAJOR e COLEMAN 2001). Os menos utilizados são clodronato e etidronato por serem menos potentes (CONTE e COLEMAN 2004; CONTE e GUARNIERI 2004).

O efeito colateral mais conhecido é a osteonecrose dos ossos da face que geralmente ocorrem acompanhados de relatos sobre sensações de dormência na região da face, dor, fístulas cutâneas, exposição óssea e úlceras na mucosa bucal (HELLSTEIN e MAREK 2005;

KYLE et al. 2007; WOO e KALMAR 2007). Porém, outros efeitos colaterais como reação inflamatória sistêmica aguda (SAAD et al. 2002), inflamação ocular (DURNIAN et al. 2005), insuficiência renal (BODY 2006), síndrome nefrótica (DESIKAN et al. 2002) e desequilíbrio eletrolítico (DURNIAN et al. 2005).

Alguns autores relacionam efeitos colaterais à associação a tratamentos dentários traumáticos, falta de higiene, fumo, álcool, uso concomitante de imunossupressores, quimioterápicos e corticosteróides.

Após a exposição óssea decorrente da necrose por bifosfonato não há um momento em que se suspender o tratamento a necrose estacione ou regrida, uma vez que este medicamento pode permanecer incorporado na matriz óssea por até 20 anos (RUGGIERO et al. 2006a).

O objetivo deste trabalho é analisar dois casos clínicos de pacientes atendidos no Centro de Oncologia Bucal da Faculdade de Odontologia do Campus de Araçatuba da UNESP com diagnóstico de necrose óssea. No primeiro caso clínico o paciente era portador de metástases ósseas decorrente de adenocarcinoma de próstata. Fez uso de bifosfonato por um ano associado a agentes quimioterápicos e corticosteróides. O paciente foi submetido à oxigenioterapia hiperbárica e solicitou encaminhamento para outro serviço onde foi submetido à ressecção cirúrgica com reconstrução por placa. No segundo caso o paciente portador de mieloma múltiplo, submetido à bifosfonato associado à Talidomida® e Venkad®, foi encaminhado para avaliação de fístula em rebordo alveolar inferior. Ao exame físico notava-se exposição óssea em região de papila incisiva. O paciente foi acompanhado e submetido à biópsia da lesão em corpo de mandíbula.

2. Casos Clínicos

2.1. Caso Clínico I:



Figura 1. Exposição óssea inicial em área retromolar

Paciente 80 anos, sexo masculino, branco, agricultor, foi encaminhado em 26/05/2008 por cirurgião dentista com queixa de ferida na boca. Na história médica o paciente relata ser portador de hipertensão arterial e estar sob tratamento clínico de adenocarcinoma de próstata com metástases ósseas. Faz uso diário de Atensina®, Destilbenol® (hormônio para tratamento de Ca próstata), Metilcorten®, Tandrilax® e Zometa® este último foi utilizado por um ano em 2007. Os dados vitais do paciente apresentavam-se dentro da normalidade no momento da consulta.

A oroscopia notava-se exposição óssea em região retromolar direita circundada por mucosa de coloração vermelha azulada medindo cerca de 3 cm x 2 cm de diâmetro.(Figura 1). Além de duas úlceras na região de incisivos inferiores, sendo uma sobre o rebordo alveolar com aproximadamente 0,1 cm x 0,1 cm de diâmetro e outra na face lingual aproximadamente 0,5 cm x 0,2 cm. Estava usando Oncilon® e Gengilone®. As hipóteses diagnósticas foram de metástase de adenocarcinoma de próstata e necrose por bifosfonato. A conduta inicial foi solicitar uma radiografia panorâmica e realizar higiene local. A radiografia não evidenciava alteração óssea na região da exposição. (Figura 2). A cintilografia apresenta hiperconcentração focal do radiofármaco em vários ossos do corpo. (Figura 3).



Figura 2. Radiografia de área retromolar direita com discreta alteração óssea, mas sem evidência de sequestro ósseo.



Fig. 3 - Cintilografia evidenciando múltiplas metástases ósseas

O paciente foi submetido a curetagens e irrigações, e em setembro de 2008 apresentou fístula cutânea em região submentoniana e dor na região de corpo de mandíbula, sendo medicado com Tylex® 30mg e submetido à nova radiografia e cintilografia de controle. (Figura 4).



Fig 4. Fístulas cutâneas.

A radiografia, nessa oportunidade apresentava discreta alteração na região correspondente à exposição óssea. Nesse período notou-se aumento da área de exposição óssea retromolar. (Figura 5).

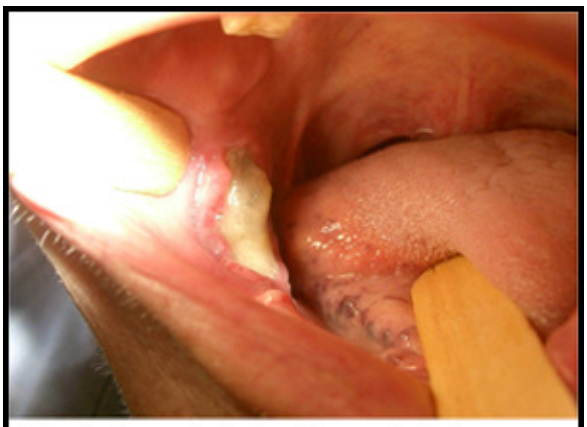


Fig. 5 - Aumento da área de exposição óssea em área retromolar.

Em 10 de novembro de 2008 o paciente iniciou tratamento com oxigenioterapia hiperbárica protocolo USP, prevendo-se 40 sessões. Foi substituído o Tylex® pela Dipirona® e Tandrilax®.

Em 07 de janeiro de 2009 apresentou drenagem com saída de secreção purulenta, foi medicado pelo oncologista clínico com Celebra®, Omeprazol® e complexo vitamínico.

Em 22 de maio de 2009 foi realizada nova radiografia onde se notava imagem semelhante a roído de traça em toda mandíbula com destruição da cortical inferior correspondente e área retromolar direita com aspecto de formação de seqüestro. (Figura 6).

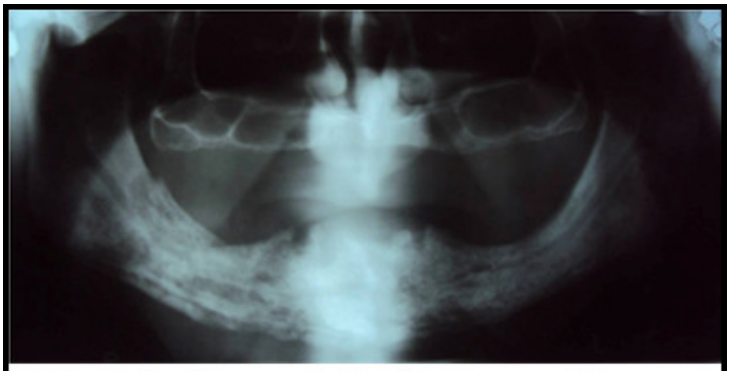


Fig.6 - Radiografia apresentando roído de traça em todo corpo de mandíbula.

No dia 10 de agosto de 2009 relatou anestesia no terço inferior esquerdo da face e mandíbula. A área de exposição óssea permanecia inalterada e apresentava fistulas intrabucais sem saída de secreção purulenta na região anterior do rebordo alveolar inferior. A fístula extrabucal persistia.

Em 28 de agosto de 2009 relatou que os dentes 43 e 44 foram avulsionados naturalmente. Feita curetagem e irrigação, sendo prescrito Ultracet®.

Em 11 de setembro de 2009 após consulta com o oncologista clínico, veio com uma solicitação para que fosse feita a remoção do osso exposto e realizado exame anatomopatológico. Entretanto, foi explicado ao paciente que não seria realizada a cirurgia, pois o resultado da peça operatória seria compatível com necrose óssea e correr-se-ia o risco de contaminação do osso exposto durante a cirurgia. Após a negação da intervenção o paciente solicitou seu encaminhamento a outro serviço oncológico, no qual foi atendido. O paciente não mais retornou.

No dia 19 de janeiro de 2010 foi realizado contato telefônico com familiares, sendo passada a informação que ele havia se submetido a cirurgia para remoção de parte da mandíbula do lado direito com reconstrução por placa, há cerca de 50 dias. A evolução pós-operatória ocorreu com exposição da placa intra e extrabucal com deslocamento do coto mandibular esquerdo e conseqüente exposição óssea. (Figura 7),(Figura 8).Os familiares referiram também que desde a intervenção havia saída de secreção purulenta pela área de exposição da placa na pele e se alimentava via enteral.

Paciente retornou a origem em março 2010 para remoção da placa onde foi a óbito no pós-operatório por embolia pulmonar.



Fig. 7 - Aspecto pós-operatório da exposição da placa e do coto mandibular.



Fig. 8 - Fístula cutânea pós-operatória expondo a placa.

2.2. Caso Clínico II:

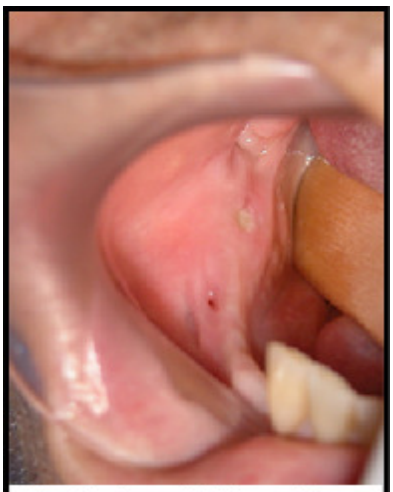


Fig. 9 - Aspecto intraoral da fístula e exposição óssea em rebordo alveolar inferior.

Paciente 55 anos, sexo masculino, branco, comerciante, foi encaminhado em 28/09/09 por cirurgião dentista com queixa de lesão em boca. A história médica registra tratamento de mieloma múltiplo há três anos. Estava sendo medicado com Zometa®, Talidomida® e Venkad®. O Zometa® era administrado uma vez ao mês e o Venkad® empregado uma ampola intravenosa por dia durante seis dias, repetindo o ciclo após dez dias.

A oroscopia apresentava fístula em rebordo alveolar inferior direito com saída de secreção purulenta e exposição óssea posteriormente. (Figura 9).

A radiografia apresentava lesão radiolúcida, circunscrita em corpo de mandíbula direita medindo cerca de 2,0 cm x 2,0 cm de diâmetro e em corpo de mandíbula esquerdo havia outra área radiopaca, circunscrita com cerca de 1,0 cm x 1,0 cm de diâmetro. (Figura 10). Em palato duro na região da papila incisiva, havia área de exposição óssea com cerca de 0,5cm x 0,5cm, indolor, sem saída de secreção purulenta.(Figura 11).

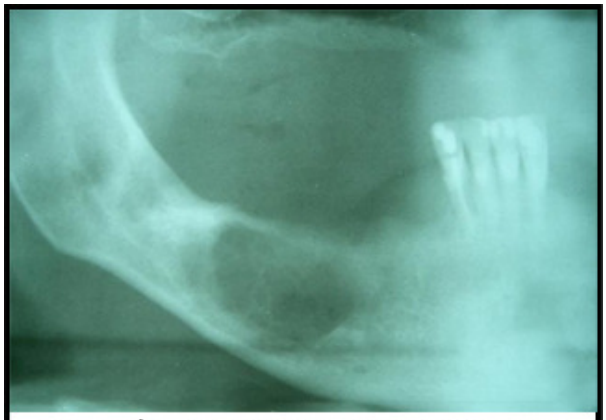


Fig. 10 - Área radiolúcida em corpo de mandíbula direita, correspondente à fístula e exposição óssea.

As hipóteses diagnosticas, para a lesão de corpo de mandíbula direito, foram de lesão cística infectada e mieloma múltiplo. A conduta adotada foi realização de biópsia, sendo que o patologista solicitou exame de imunohistoquimica para conclusão diagnóstica. O laudo anatomopatológico foi compatível com mieloma múltiplo. Após 10 dias da biópsia a área operada apresentava-se com deiscência, porém sem sinais de infecção. O paciente foi encaminhado para o oncologista clínico para reavaliação e conduta.

A área de exposição óssea em papila incisiva permaneceu inalterada durante os retornos. Porém, na última consulta do paciente, em 12/03/2010, notou-se pequena regressão da área de exposição óssea na região da papila incisiva, sendo que o paciente referiu saída de

um material compatível com seqüestro ósseo. (Figura 12). Em maio de 2010 o paciente foi a óbito devido à insuficiência renal aguda decorrente do mieloma múltiplo.



Fig. 11 - Aspecto intraoral da exposição óssea em papila incisiva.



Fig. 12 - Aspecto da exposição óssea após a saída do sequestro ósseo.

3. Discussão

Os Bifosfonato têm sua indicação no tratamento de doenças que acometem o tecido ósseo, tais como osteoporose/osteopenia, mieloma múltiplo, hipercalcemia, metástases ósseas e doença de Paget (PINTO et.al.2010).

Os mecanismos específicos que causam necrose óssea decorrente da administração de bifosfonatos ainda não foram identificados e pesquisas laboratoriais devem ocorrer nos próximos anos (ENSRUD et al. 2004; LICATA 2005; MIGLIORATI et al. 2005, 2006).

Embora a ocorrência de necrose óssea relacionada aos bifosfonatos seja rara (TANVETYANON e STIFF 2006; WILKINSON et al. 2007), a associação do uso destes medicamentos com quimioterápicos antineoplásicos, corticoterapia, talidomida e a administração intravenosa dos bifosfonatos tem sido relatada como fator de aumento da possibilidade do desenvolvimento de necrose óssea (WHYTE et al 2003; ZERVAS et al. 2006).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da necrose óssea relacionada aos bifosfonatos podem ser locais e sistêmicos. Dentre os fatores locais, na boca, estão procedimentos cirúrgicos, doença periodontal, traumas, infecções dentárias e endodontias (FICARRA et al. 2005; KATZ 2005; MARX et al. 2005; PINTO et al. 2010; PIRES et al. 2005; WOO et al. 2006).

Os fatores de risco considerados como sistêmico são aqueles nos quais os pacientes apresentam doenças concomitantes como o diabetes mellitus, a extensão do envolvimento ósseo das metástases, estado físico, grau de imunossupressão, uso de agentes antiangiogênicos, corticosteróides e antineoplásicos (CHAUHAN et al. 2005; MUNSHI et al. 1999; PINTO et al. 2010).

Nesse sentido, nos casos clínicos descritos, os dois pacientes fizeram uso de quimioterápicos antineoplásicos. O primeiro caso para tratamento de metástase de adenocarcinoma de próstata e o segundo para mieloma múltiplo. Embora a literatura a respeito ainda seja pequena e o mecanismo da necrose óssea não tenha sido identificado, esses dois casos fazem parte do grupo de risco, pois receberam drogas relatadas como potencializadoras por alguns autores (WHYTE et al 2003; ZERVAS et al. 2006).

Ainda na análise de fatores de risco sistêmicos, além das drogas antineoplásicas que estes pacientes receberam, somente o primeiro tinha história médica de hipertensão, o segundo não apresentava nenhuma alteração na história médica além do mieloma múltiplo.

Em relação aos fatores de risco locais para a boca, no paciente do primeiro caso clínico não foi identificada nenhuma alteração, pois no local onde se apresentou a exposição óssea, região retromolar, não havia relato de trauma. Entretanto, na região onde havia presença de fístula intra e extrabucal havia dentes com doença periodontal, inclusive com a esfoliação dos elementos, sem, contudo ocorrer à exposição óssea.

No caso dos dentes remanescentes desse paciente não foram realizadas as exodontias, pois embora estivessem com doença periodontal não apresentavam área de exposição óssea e a reabsorção óssea indicava que seriam esfoliados em curto espaço de tempo. Outro fator ponderado é que a extração poderia levar a exposição óssea que ainda não havia no local, pois se associaria dois fatores de risco, a doença periodontal e a extração. Na evolução clínica observou-se que um dos dentes foi esfoliado.

Quanto ao segundo paciente, não se notava alteração gengival que indicasse problema periodontal na região onde havia exposição óssea maxilar. E nesse caso não foi identificado fator de risco local, ficando apenas com o indicativo de fator de risco sistêmico. Na região do corpo de mandíbula, a imagem radiográfica correspondente à fístula em rebordo corresponde à imagem semelhante aquelas decorrentes de metástases ósseas, pois se apresentava com destruição radiolúcida de contornos indefinidos. Diferente de imagem correspondente a evolução e formação de seqüestro ósseo, onde a imagem do fragmento ósseo a ser expulso passa a ser circundada por uma linha radiolúcida, delimitando o osso necrótico.

Nesse caso, tendo como base o exame imageológico, foi realizada a biópsia para determinação e diagnóstico definitivo de lesão óssea metastática ou cística infectada.

Os tratamentos descritos na literatura não apresentam um consenso e tampouco indicam qual é o momento da intervenção. Desse modo, encontram-se indicações que vão desde a simples irrigação, antibioticoterapia e debridamento até oxigenioterapia hiperbárica e ressecção ampla das necroses (BAGAN et al. 2006; MIGLIORATI et al. 2005, 2006; PINTO et al. 2010; PIRES et al. 2005; RUGGIERO et al. 2004).

No primeiro paciente foi indicada e realizada a oxigenioterapia hiperbárica, com 40 sessões, e irrigação com clorexidina a 0,12%, porém não se observou resultado satisfatório, persistindo a área de exposição óssea inalterada. No acompanhamento clínico e radiográfico a mandíbula passou a apresentar sua basilar sem seu contorno clássico radiopaco tornando-se com aspecto de flocos de algodão, bem como todo corpo da mandíbula. Por não haver relato de descrição dessa forma de evolução, mesmo com a insistência do paciente, a equipe optou por contraindicar a cirurgia, pois se considerou como sendo um fator de risco local a mais na

possibilidade de complicação da necrose óssea. Infelizmente, devido às complicações decorrentes da cirurgia realizada para remoção da necrose óssea é que o levou ao óbito.

No segundo caso, o tratamento realizado com irrigação de clorexidina a 0,12% mostrava sinais de melhora, podendo ser observada pequena redução da área de exposição. O paciente relatou ter retirado um pequeno sequestro ósseo. Apesar da melhora local, com redução da exposição óssea, o paciente foi a óbito em decorrência de complicações do tumor.

4. Conclusão

Após a discussão dos casos e relacioná-los com os relatados na literatura, observa-se que ainda há muitos questionamentos, principalmente pelo fato de não se entender o mecanismo de ação desses medicamentos. Assim, cada profissional analisa seus pacientes e procura a terapêutica que crê ser a melhor, dentro de suas possibilidades, para o tratamento da necrose óssea.

Entretanto, deve-se considerar que as indicações terapêuticas invasivas podem agravar o estado geral do paciente.

5. Referências Bibliográficas

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions: study of 20 cases. **Oral Oncol** 2006; 42:327-9.

Body JJ. The risk of cumulative renal effects of intravenous bisphosphonates. **Support Cancer Ther** 2006; 3:77-83.

Chauhan D, Hideshima T, Mitsiades C, et al. Proteasome inhibitor therapy in multiple myeloma. **Mol Cancer Ther** 2005; 4:686-92.

Conte P, Coleman R. Bisphosphonates in the treatment of skeletal metastases. **Semin Oncol** 2004; 31:59-63.

Conte P, Guarneri V. Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens. **Oncologist** 2004; 9(Suppl 4):28-37.

Desikan R, Veksler Y, Raza S, Stokes B, et al. Nephrotic proteinuria associated with high-dose pamidronate in multiple myeloma. **Br J Haematol** 2002; 119:496-9.

Durnian JM, Olujohungbe A, Kyle G. Bilateral acute uveitis and conjunctivitis after zoledronic acid therapy. **Eye** 2005; 19:221-2

Ensrud KE, Barrett-Connor EL, Schwartz A, et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. **J Bone Miner Res** 2004; 19:1259-69.

Ficarra G, Beninati F, Rubino I, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. **J Clin Periodontol** 2005; 32:1123-8.

Fleisch H. Development of bisphosphonates. **Breast Cancer Res** 2002; 4:30-4.

Fournier P, Boissier S, Filleur S, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Res** 2002; 62:6538-44.

Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? **J Oral Maxillofac Surg** 2005; 63:682-9.

Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. **J Endod** 2005; 31:831-4.

Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. **J Clin Oncol** 2007; 25:2464-72.

Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. **Ann Pharmacother** 2005; 39:668-77.

Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical development program. **Semin Oncol** 2001; 28:17-24.

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

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; 63:1567-75.

McLeod, N. M. H, 1 B. J. B. Davies and P. A. Brennan3. British Dental Journal Volume 203 NO. 11 DEC 8 2007

Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine

position paper. **J Am Dent Assoc** 2005; 136:1658-68. Erratum in: **J Am Dent Assoc** 2006; 137:26.

Munshi NC, Barlogie B, Desikan KR, et al. Novel approaches in myeloma therapy. **Semin Oncol** 1999; 26:28-34.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, et al. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:1294-301.

Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. **J Clin Endocrinol Metabol** 2005; 3:1897-9.

Pinto VMC. **Osteonecrose da mandíbula e/ou maxilas em pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos**. 2010. 68f. Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente,São Paulo; 2010.

Pires FR, Miranda A, Cardoso ES, et al. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. **Oral Diseases** 2005; 11:365-9.

Pogrel MA. Bisphosphonates and bone necrosis. **J Oral Maxillofac Surg** 2004; 62:391-2.

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates**. Cancer** 2000; 88:2961-78.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod** 2006a; 102:433-41.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 2004; 62:527-34.

Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. **J Natl Cancer Inst** 2002; 94:1458-68.

Sato M, Grasser W, Endo N, et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. **J Clin Invest** 1991; 88:2095-105.

Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. **Ann Oncol** 2006; 17:897-907.

Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, et al. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. **N Engl J Med** 2003; 349:457-63.

Wilkinson GS, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. **J Natl Cancer Inst** 2007; 99:1016-24.

Woo SB, Kalmar JR. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. **Alpha Omegan** 2007; 100:194-202.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. **J Pharmacol Exp Ther** 2002; 302:1055-61.

Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. **Br J Haematol** 2006; 134:620-3.