

USO DE BIFOSFONATOS EM PACIENTES COM CÂNCER E SUA ASSOCIAÇÃO COM OSTEONECROSE DOS OSSOS MAXILARES – UMA REVISÃO DE LITERATURA

Use of bisphosphonates in patients with cancer and its association with osteonecrosis of the maxillary bones – a literature review

Vítor Nunes¹, Bruna Lopes², Rodrigo Xisto Ferreira Lordani³, Joel Alves⁴, Renato Rocha⁵, Walter Machado⁶, Luiz Claudio Borges Silva de Oliveira⁷

RESUMO

Esta revisão buscou evidenciar uma possível relação entre tratamento cirúrgico odontológico, uso de bifosfonatos e o risco de desenvolvimento de osteonecrose em mandíbula e maxila. Foi observado através dos artigos selecionados para revisão que o uso de bifosfonatos através de via oral e/ou via intravenosa podem ser considerados como fator de risco para desenvolvimento de osteonecrose concomitantemente ao tratamento cirúrgico odontológico. Este fato parece ocorrer não somente baseado em um único fator de risco isoladamente, mas sim da inter-relação entre alguns fatores como indicação do uso, tempo que o bifosfonato foi ministrado ao paciente, via de administração, tipo de bifosfonato e tratamento odontológico proposto, independente de demais fatores de risco clássicos como terapia adjunta de corticosteróides. Desta forma, as possíveis evidências encontradas devem ser levadas em consideração quanto ao planejamento de novas condutas com medidas preventivas à osteonecrose associada aos bifosfonatos, maximizando desta forma a previsibilidade do tratamento odontológicos em pacientes com uso de bifosfonatos.

UNITERMOS: bifosfonatos, fatores de risco, osteonecrose. R Periodontia 2010; 20:20-27.

INTRODUÇÃO

Osteonecrose (ONC) da mandíbula ou da maxila tem sido relatada em vários estudos retrospectivos com pacientes que fizeram uso de bifosfonatos via intravenosa (IV) e/ou via oral (Migliorati *et al.*, 2005; Van Poznack & Estilo, 2006; Marx & Sternl, 2003).

Os bifosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que apresentam alta afinidade pelo cálcio (Migliorati *et al.*, 2005; Russel *et al.*, 1999). Sua estrutura química é baseada em fósforo-carbono e fósforo, similar ao pirofosfato endógeno, porém apresenta o carbono no lugar da molécula central de oxigênio. Um lado da cadeia que apresenta o grupo hidroxila tem alta afinidade pelos cristais de cálcio do osso mineral (Body, 2006; Boonyapakorn *et al.*, 2008). O carbono aumenta a resistência a hidrólise, levando a degradação dos osteoclastos, inibindo a reabsorção óssea.

A deposição do fármaco ocorre principalmente nos locais de formação óssea. Se não forem incorporados a matriz óssea são eliminados pela urina (Migliorati *et al.*, 2005; Russel *et al.*, 1999). Os BFs são divididos em dois grupos: a primeira geração, como o etidronato, que tem sido usado há mais de 30 anos este grupo possui um lado da cadeia com

¹ Especializando em Periodontia da Odontoclínica Central do Exército (OCEx)

² Especialista em Periodontia pela Odontoclínica Central do Exército (OCEx)

³ Cirurgião-Dentista Graduado pela UFRJ

⁴ Doutorando em Periodontia pela UERJ

⁵ Mestrando em Periodontia pela Universidade Veiga de Almeida (UVA)

⁶ Livre - Docente em Periodontia pela UERJ

⁷ Doutor em Periodontia pela UERJ

um carbono central com fracas ações na reabsorção óssea. A segunda geração corresponde aos bifosfonatos nitrogenados -aminobifosfonatos - como o pamidronato e o alendronato, que possui um lado alifático adicional da cadeia que contem um átomo de hidrogênio. O zoledronato corresponde ao mais potente da segunda geração, com 2 átomos de nitrogênio, aumentando sua eficácia (Boonyapakorn *et al.*, 2008; Ashcroft *et al.*, 2003).

Os compostos de bifosfonatos se acumulam por longos períodos de tempo na matriz óssea e dependendo da duração do tratamento e da droga prescrita, a droga pode ficar no organismo por anos (Migliorati *et al.*, 2005).

Desta forma o objetivo desta revisão é avaliar uma possível associação entre o uso de BFs, tratamento odontológico cirúrgico e ONC dos maxilares.

MATERIAIS E MÉTODOS

Os artigos desta revisão de literatura foram selecionados através dos site PubMed e banco de dados do CRO/RJ, entre os meses de fevereiro de 2009 e março de 2010, utilizando-se das palavras-chave: bifosfonatos; fatores de risco; osteonecrose, os quais foram publicados entre os anos de 1989 e 2009.

REVISÃO DE LITERATURA

O uso de bifosfonatos

Os bifosfonatos intravenosos são usados principalmente no tratamento e manejo das condições relacionadas ao câncer, como hipercalcemia, e eventos esqueléticos associadas com metástases ósseas de tumores sólidos, como câncer de mama, próstata, pulmão e mieloma múltiplo (Ruggiero *et al.*, 2009; Nussbaum *et al.*, 1993; Hortobagyi *et al.*, 1998).

Embora os bifosfonatos não tenham revelado aumento na taxa de sobrevivência, eles tiveram um significativo efeito positivo sobre a qualidade de vida para pacientes com câncer (Ruggiero *et al.*, 2009). Os benefícios dos bifosfonatos associados à metástase óssea incluem principalmente a prevenção de neoformação tumoral no esqueleto e redução da dor óssea (Body, 2006; Boonyapakorn *et al.*, 2008).

Os BFs para uso oral, como alendronato e risedronato são farmacologicamente menos potentes e menos eficazes para o tratamento de metástase óssea. Desta forma são utilizados no tratamento da osteoporose e para tratar osteopenia. Eles também são usados para uma variedade de condições menos comuns como a doença de Paget (Delams & Meunier, 1997; Letocha *et al.*, 2005).

Tabela I

NOMES COMERCIAIS E USO DE BISFOSFONATOS						
Genérico	Comercial	Nítro	Indicação	Dose	Potencia	Via
Etidronato	Didronel	Não	Paget	5mg/kg,400mg/dia	1 x	IV
Tiludronato	Skelid	Não	Neoplasia	400mg/dia	10 x	O
Clodronato	Bonefos	Não		300mg/dia-IV	10 x	IV/OV
Pamidronato	Aredia	Sim	Paget/Neopla.	60mg	100 x	IV
Alendronato	Fosamex Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Sim	Osteoporose Paget	P/ osteoporose 70mg/semana 10mg/dia P/ Paget 40mg/dia/6 meses	500 x	VO
Ibandronato	Bodronat boniva	Sim	Osteoporose	150mg/mês	1000 x	IV/VO
Residronato	Actonel	Sim	Osteoporose	35mg/semana; 5mg/dia	2000 x	VO
Zoledronato	Zometa aclasta	Sim	Paget/Neopla.	5 mg dose única	10000 x	IV

(Fonte: Berenson *et al.*, 2002; Brummen *et al.*, 1997)

O protocolo sugerido pela sociedade americana de oncologia clínica descreve que bifosfonatos intravenoso, como pamidronato e zoledronato, em conjunto com quimioterapia anticancerígena, representam o “*gold standart*” para tratamento de hipercalemia de malignidade e lesões com metástase óssea associadas com mieloma múltiplo, incluindo mama, próstata e pulmão (Berenson *et al.*, 2002; Brumsen *et al.*, 1997). (Tabela I)

Mecanismo de ação

O Mecanismo de ação dos bifosfonatos no osteoclasto envolvem os seguintes mecanismos: inibição do seu desenvolvimento a partir dos monócitos (Hughes *et al.*, 1995; Marx, 2003); aumento na indução a apoptose (Hughes *et al.*, 1995; Marx, 2003); estimulação da ação do fator inibitório (Vitte *et al.*, 1996; Marx, 2002); diminuição do desenvolvimento a partir de precursores de medula óssea (Hughes *et al.*, 1995; Marx, 2003); redução da sua atividade metabólica osteoclástica (Sato & Grasser, 1990; Marx, 2003) e alteração da regulação de metaloproteinases da matriz (Teronen *et al.*, 1999; Marx, 2002).

Durante a reabsorção óssea os BFs são liberados podendo ser reincorporados para nova formação óssea (Migliorati *et al.*, 2005; Ott, 2005; Licata, 2005). A internalização da droga pelos osteoclastos altera o tráfego vesicular, levando a diminuição da apoptose (Wood *et al.*, 2002; Ficarra *et al.*, 2005) e hipercalemia reduzindo desta forma episódios de dor, fraturas e a necessidade de radiação no tratamento oncológico melhorando a qualidade de vida dos pacientes (Saad *et al.*, 2006; Walter *et al.*, 2008).

Os bifosfonatos também possuem a propriedade de inibir a função das células endoteliais aumentando a taxa de apoptose e reduzindo a neoformação de tubos capilares. Estas propriedades antiangiogênicas são decorrentes da redução dos níveis de circulação do fator de crescimento de células endoteliais (Wood *et al.*, 2002; Fournier *et al.*, 2002; Ruggiero *et al.*, 2009).

A Influência do uso de bifosfonatos na prática odontológica

Wood *et al.* (2002) reportaram em seu estudo, os efeitos do uso dos bifosfonatos nos pacientes que desenvolveram Osteonecrose (ONC), os aspectos clínicos e histopatológicos demonstraram semelhança com a osteorradionecrose. Clinicamente ocorreram dor, infecção, exposição e seqüestro ósseo, que não responderam ao tratamento cirúrgico convencional.

Em 2009, Ruggiero *et al.*, (2009) delinearam características clínicas da ONC., as quais foram definidas como: paciente com terapia de bisfosfonato atual ou anterior; osso necrótico exposto da região maxilo-facial que tem persistido para > 8 semanas e não ocorreu nenhuma irradiação da maxila nem da mandíbula. Ainda de acordo com os autores, em áreas com osso exposto pode ter ocorrido algum fator de catalisação, tais como: procedimentos cirúrgicos progressos, histórico de doença periodontal ou trauma por prótese total ou parcial com adaptação deficiente (Walter *et al.*, 2008; Ruggiero *et al.*, 2009; Walter *et al.*, 2006). Dependendo do estágio de desenvolvimento da ONC, a avaliação radiográfica pode não contribuir significativamente para o processo de diagnóstico (Badros *et al.*, 2006).

Segundo Migliorati *et al.*, (2005) os pacientes podem ser assintomáticos, embora, em alguns casos, possam desenvolver dor severa associado à exposição de osso necrótico com infecção secundária ocorrendo perda da sensação sensorial.

Ainda de acordo com Estilo *et al.* (2009), as características mais presentes consistem em: osso exposto não vital; assintomático (confirmando a natureza necrótica do osso); tecidos moles circundantes normalmente eritematosos e edemaciados. Nos casos sintomáticos os sinais mais comuns são: dor, edema, drenagem de tecido mole e mobilidade dental. Nas biópsias ósseas, a flora bacteriana encontrada era de *Actinomyces* com infiltrado inflamatório, quantidades variáveis de osteoclastos e espaços medulares circundantes (Tabela II)

Tabela II	
CLASSIFICAÇÃO DIAGNÓSTICA DE OSTEONECROSE INDUZIDA POR BISFOSFONATO	
Paciente de Risco	Fazem uso de bifosfonatos, porém não apresentam Osteonecrose com exposição óssea
Pacientes com OAB	<p>Estágio 1: Osteonecrose com exposição e assintomático e sem sinais de infecção.</p> <p>Estágio 2: Osteonecrose com exposição e sinais de infecção.</p> <p>Estágio 3: Osteonecrose com exposição, infecção, presença de fratura patológica, fístula extra-oral, seqüestros ósseos.</p>

(Fonte: Estilo *et al.* 2009)

A incidência de ONC relacionada ao uso de bifosfonatos tem aumentado nos últimos anos devido o uso de drogas mais potentes, ministradas de forma intravenosa (Migliorati *et al.*, 2005). Nestes pacientes oncológicos a incidência de ONC varia entre 0,8 % a 10 % (Durie *et al.*, 2005; Hoff *et al.*, 2006), entretanto a incidência em pacientes sem câncer com uso oral de BFs ainda permanece incerta (Migliorati *et al.*, 2005; Van Poznack & Estilo, 2006; Estilo *et al.*, 2009).

Fatores de Risco relacionados a ONC

O tratamento do Câncer associado com BFs tem sido descrito como fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose. A área mais comum para o desenvolvimento de ONC é a cabeça do fêmur, principalmente após quimioterapia (Oh *et al.*, 2004; Schwartz *et al.*, 1982). Recentemente, a ONC foi relatada após tratamento com pamidronato e o zoledronato (Barmias *et al.*, 2005).

Segundo Barmias *et al.* (2005), o tempo de exposição para a droga e o número de infusões são os fatores de risco mais significativos para o desenvolvimento de ONC. Em sua pesquisa nenhum dos pacientes que receberam menos de 12 infusões de BFs desenvolveu ONC. Entretanto, a exposição média para os pacientes que desenvolveram ONC foi quase o dobro. Dados semelhantes foram relatadas por Durie *et al.* (2005). Sendo assim, ambos observaram incidência semelhante de ONC após 5 anos de exposição aos BFs.

Segundo alguns autores o tipo de BFs pode desempenhar um papel no desenvolvimento de ONC (Boonyapakorn *et al.*, 2008; Durie *et al.*, 2005). Durie *et al.* (2005) sugeriram que o risco é maior com zoledronato do que com pamidronato e,

de acordo com o autor, o maior fator de risco é a potência do fármaco, sendo o zoledronato mais potente que o pamidronato. Desta forma, segundo Boonyapakorn *et al.* (2008) tanto o zoledronato quanto pamidronato são mais potentes que os BFs de uso oral como o alendronato e risendronato e, portanto, há maior risco de catalisar uma ONC no paciente. Com esta visão Ficarra *et al.* (2005) demonstraram que a via intravenosa (IV) de administração resulta em maior exposição de droga que a via oral, aumentando o risco de ONC entre os pacientes na razão de 2.7 a 4.2 vezes mais do que aqueles que não fazem uso desta forma de tratamento.

O tempo de duração da terapia com BFs também parecem constituir um maior risco para o desenvolvimento de ONC (Wang *et al.*, 2003). Com esta visão, alguns autores (Hauge *et al.*, 2001) sugeriram que há risco de desenvolver ONC associado com BFs de uso oral, embora este seja pequeno. Apesar do baixo risco, este parece aumentar quando a duração da terapia excede três anos e está associado com uso de corticoesteróides (Whyte *et al.*, 2003).

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (Ruggiero *et al.*, 2009) e a American Academy of Oral Medicine (Migliorati *et al.*, 2005), a indicação na literatura é a prevenção, independente da via de administração do BFs. Como já descrito (Migliorati *et al.*, 2005; Barmias *et al.*, 2005 e Ruggiero *et al.*, 2009) os fatores locais são considerados os principais fatores de risco.

Para Migliorati *et al.* (2005) a adequação do plano de tratamento odontológico é um importante fator de prevenção. Desta forma, a AAOM sugeriu o protocolo de exame em pacientes apresentado na Tabela III.

Tabela III

RECOMENDAÇÕES PARA TRATAMENTO PREVENTIVO DA ONC

Exame intra-oral, extra-oral, e exame radiográfico para auxiliar no diagnóstico de cáries, doença periodontal, evolução de terceiros molares, identificação de metástases cancerígenas e outras patologias;

Exame periodontal, para diagnosticar algum tipo de doença periodontal. É importante eliminar qualquer fator de retenção de placa, como excesso de restauração e cálculo. Se diagnosticada, a doença deve ser tratada de forma adequada;

As extrações devem ser feitas o mais breve possível;

Restaurações defeituosas ou cáries devem ser restauradas;

Coroas ou pontes fixas não são apropriadas para este tipo de paciente. As próteses removíveis devem ser reavaliadas quanto à forma, estabilidade e oclusão. Se necessário, ajustes devem ser feitos;

Deve ser feita uma boa profilaxia, juntamente com instrução de higiene oral. O paciente também deve ser informado sobre o risco de desenvolver ONC e deve ser orientado sobre os primeiros sinais e sintomas da mesma;

Ao término do tratamento, o paciente deve ser mantido em terapia de suporte.

(Fonte: Migliorati *et al.*, 2005)

Tabela IV

TRATAMENTO ODONTOLÓGICO PARA PACIENTES COM ONC

Restaurações de rotina devem ser feitas da maneira mais atraumática possível;

Raspagem e profilaxia devem ser feitas o mais atraumático possível, com cuidado com os tecidos moles;

Evitar exodontias, exceto em dentes com mobilidade grau III ou mais. O pós-operatório do paciente deve ser monitorado semanalmente, nas primeiras 4 semanas, até que o alvéolo esteja cicatrizado por completo;

Dentes com cáries extensas devem ser considerados para terapia endodôntica;

A área com ONC deve ser tratada apenas com o objetivo de eliminar espículas ósseas que podem traumatizar tecidos moles. Pode ser feito debridamento, se necessário, para evitar traumatismo de tecidos adjacentes. Se houver, na área ao redor do osso exposto, eritema e supuração, deve ser utilizado antibioticoterapia e Gluconato de Clorexidina 0,12% até cicatrização da área;

Próteses com material resiliente podem ajudar a cobrir o osso necrosado evitando traumas nos tecidos moles;

Próteses já existentes devem ser reavaliadas. Se necessário, deve ser realizado o ajuste de forma e contorno, minimizando o trauma e pressão nos tecidos moles;

Infecções odontogênicas devem ser tratadas com antibiótico sistêmico. Penicilina é o antibiótico de primeira escolha, podendo ser associado, se necessário, à Clindamicina.

(Fonte: Migliorati *et al.*, 2005)

Ainda segundo o mesmo autor, para os pacientes com diagnóstico definido de ONC, o Cirurgião-Dentista deverá seguir o protocolo de atendimento odontológico segundo a AAOM apresentado na Tabela IV.

Interrupção da terapia com BFs

Não há ainda na literatura estudos que comprovem o efeito positivo da interrupção do tratamento com BFs. A interrupção da terapia por poucos meses pode ter pequeno efeito sobre o bifosfonato já incorporado ao osso (Migliorati *et al.*, 2005; Ruggiero *et al.*, 2009). Entretanto, outro efeito do bifosfonato, como a atividade antiangiogênica (Migliorati *et al.*, 2005; Wood *et al.*, 2002; Fournier *et al.*, 2002; Ruggiero *et al.*, 2009), pode ser reduzido, sendo este um fator importante para a cicatrização da mucosa. Segundo a AAOM (Migliorati *et al.*, 2005) para pacientes que fazem uso há mais de três anos ou se o associam ao uso de corticóides, é necessário interromper a administração de BFs por, no mínimo, três meses antes do procedimento cirúrgico, e só retornar ao uso após total e completa cicatrização dos tecidos envolvidos. Não há evidências científicas até o momento que afirmem que a interrupção do tratamento por poucos meses pode vir a aumentar desordens ósseas, como fraturas.

DISCUSSÃO

Apesar de vários estudos sobre ONC, sua prevalência entre os pacientes com uso de BFs é incerta. Pesquisas divergem entre os resultados, como entre Badros *et al.* (2006) que encontraram 24.2%, resultado substancialmente mais elevado do que os Bagan *et al.* (2006) 6,7 %, Durie *et al.* (2005) 6,2 % e Barmias *et al.* (2005) que apontaram taxa de 7,4 %

Segundo vários autores (Boonyapakorn *et al.*, 2008; Marx & Sternl, 2003; Ruggiero *et al.*, 2004) a ONC pode ocorrer espontaneamente, mas o risco aumenta em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos odontológicos, especialmente extrações (Bagan *et al.*, 2006; Ruggiero *et al.*, 2004). De acordo com estudos elaborados por Boonyapakorn *et al.* (2008) a extração dentária durante a terapia com bisfosfonato foi fortemente associada com o desenvolvimento de ONC, uma vez que 22 pacientes que apresentaram quadro de ONC, 77 % tinham uma história de extrações dentárias. Segundo Marx *et al.* (2005) a ONC ocorre mais freqüentemente na mandíbula que na maxila (68.1 % e 27.7 %, respectivamente). Estes dados corroboram com os relatados por Ruggiero *et al.* (2004) que em sua pesquisa

descreveram 23 pacientes com envolvimento maxilar, 39 pacientes com envolvimento mandibular; e um acometimento de maxila e mandíbula concomitantemente.

O tipo de bisfosfonato pode desempenhar um papel significativo na ocorrência da ONC. O Zoledronato (Boonyapakorn *et al.*, 2008; Ruggiero *et al.*, 2004) é considerado o mais potente bifosfonato apresentando um risco mais elevado de desencadear uma ONC que o pamidronato (Durie *et al.*, 2005).

Uma provável explicação para este fato é o efeito inibitório mais potente do zoledronato na remodelação óssea, além de uma atividade anti-reabsortiva cerca de 100 a 1000 vezes mais intensa quando comparado com o pamidronato, alendronato, risedronato, clodronato ou etidronato (Rosen *et al.*, 2001; Vicenzi *et al.*, 2005).

Outro fator importante de risco para desenvolvimento de ONC é o tempo de exposição aos BFs. Segundo Bagan *et al.* (2006) o tempo médio de uso nos pacientes que desenvolveram ONC foi de 29,9 meses. Pesquisas como a de Melo & Obeid (2005) e Boonyapakorn *et al.* (2008) encontraram uma variação entre 30 e 34 meses, respectivamente.

O período exato para suspensão do uso de BFs continua pouco claro na literatura, devido a permanência prolongada no tecido ósseo. Entretanto foi sugerido uma interrupção prévia de pelo menos 2 meses no uso de BFs antes de procedimento cirúrgico (Fleisch, 1991). De acordo com Lacy *et al.* (2006) a recomendação para realização de cirurgias eletivas em pacientes com padrão planalto de resposta aos BFs é de 2 anos.

AAOM sugere para a prevenção da ocorrência de ONC em pacientes com uso de BFs um completo exame clínico, incluindo raio x panorâmico e periapical completo, visando o tratamento prévio a terapia de uso de BFs (Migliorati *et al.*, 2005). Em dentes com prognóstico sombrio e que devam ser extraídos, a ferida cirúrgica deve estar completamente cicatrizada antes da terapia com BFs, especialmente os de via intravenosa (Migliorati *et al.*, 2005; Boonyapakorn *et al.*, 2008).

Em pacientes com suspeita de ONC a orientação é procurar um periodontista imediatamente para iniciar o tratamento adequado (Migliorati *et al.*, 2005; Boonyapakorn *et al.*, 2008; Ruggiero *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

A ONC é uma ocorrência associada ao uso de BFs, e está relacionada com o tempo de exposição, tipo e indicação médica do uso deste fármaco. O tratamento odontológico cirúrgico concomitante ao uso deste tipo de fármaco pode funcionar como um agente catalisador de ONC, visto que o metabolismo ósseo foi alterado pelas propriedades deste tipo de medicamento. A identificação dos fatores de risco, avaliação do procedimento odontológico proposto e contato com o médico responsável proporcionará uma melhor gestão do tratamento, maximizando a previsibilidade do mesmo.

Futuras pesquisas envolvendo BFs, ONC e tratamento odontológico deverão abordar não só propriedades farmacológicas envolvendo esta classe de medicamento, como também uma melhor avaliação da meia-vida e metabolismo ósseo, visando sobretudo a qualidade de vida dos pacientes que fazem uso de BFs e necessitam de tratamentos cirúrgicos odontológicos.

ABSTRACT

The purpose of this literature review was to show the relationship between dental surgery procedures and the use of bisphosphonates as a risk factor for necrosis of bone jaw. It was shown that bisphosphonate administrated, orally or intravenous, previously or during the dental surgical treatment may be considered as a risk factor for osteonecrosis. This fact seems to be related to many factors such as: prescription, duration of the bisphosphonate therapy, type of administration, type of bisphosphonate, invasiveness of dental proceedings. Other recognized risk factors such as an adjunct corticosteroids therapy also influence the outcome of bisphosphonate use. All these evidences must to be considered in order to plan new preventive measures for osteonecrosis related to bisphosphonates usage, increasing the foresee ability of dental therapy in patients under bisphosphonates therapy.

UNITERMS: bisphosphonates, osteonecrosis, risk factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005 Dec;136(12):1658-68.
- 2- Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:1053–1062.
- 3- Marx RE, Stern D. Oral and maxillo-facial pathology: A rationale for diagnosis and treatment. Hanover Park, Ill.: Quintessence; 2003:36-8.
- 4- Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, Luckman SP, Coxon FP, Benford HL, Croucher PI, Shipman C, Fleisch HA. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. 1999 Oct;14 Suppl 2:53-65.
- 5- Body JJ. Breast cancer. Bisphosphonate therapy for metastatic bone disease. *Clin Cancer Res* 2006;12:6258–63.
- 6- Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart P, Sturm I, Massenkeil G. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. *Oral Oncology.* 2008 Sep;44(9):857-69.
- 7- Ashcroft AJ, Davies FE, Morgan GJ. Aetiology of bone disease and the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2003;4:284–92.
- 8- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, 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.* 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
- 9- Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, Henderson IC, Mallette LE. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-MG dosages. *Am J Med.* 1993 Sep;95(3):297-304.
- 10- Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman JJ, Knight RD, Heffernan M, Mellars K, Reitsma DJ. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 Jun;16(6):2038-44.
- 11- Delmas PD, Meunier PJ: The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997; 336:558-566.
- 12- Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, Reynolds JC, Cann CE, Chernoff EJ, Hill SC, Gerber LH, Marini JC. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005 Jun;20(6):977-86.
- 13- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS; American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002 Sep 1;20(17):3719-36.
- 14- Brumsen C, Hamdy NA, Papapoulos SE. Long-term effects of bisphosphonates on the growing skeleton: studies of young patients with severe osteoporosis. *Medicine* 1997 76, 266–283.
- 15- Hughes, DE, Wright, KR, Uy, HL, Sasaki, A, Yoneda, T, Roodman, DG, Mundy, GR, Boyce, BF. Bisphosphonates promotes apoptosis in Murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1995; 10:1478 -87.
- 16- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. 2003 Sep; 61(9):1115-7.
- 17- Vitte C, Fleisch H, Guenther HL: Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclastic mediated resorption. 1996 Jun;137(6):2324-33.
- 18- Sato M, Grasser W: Effects of bisphosphonates on isolated cat osteoclast as examined by reflected light microscopy. *J Bone Miner Res.* 1990 Jan;5(1):31-40.
- 19- Teronen O, Heikkilä P, Konttinen YT, Laitinen M, Salo T, Hanemaaijer R, Teronen A, Maisi P, . . MMP Inhibition and Downregulation by Bisphosphonates. *Ann NY Acad Sci* , 1999 878: 453–465.
- 20- Ott SM. Long-term safety of bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1897-9.
- 21- Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother.* 2005;39:668-77.
- 22- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellhcene A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonates com Pound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002 Sep;302(3):1055-61.
- 23- Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 1123–1128.
- 24- Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49:429–40.
- 25- Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol.* 2008 Nov;54(5):1066-72.
- 26- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62:6538–44.
- 27- Walter C, Grotz KA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field

- of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007;15:197-202.
- 28- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):945-52.
- 29- Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T, Bohle GC, Lwin PT, Zhou Q, Riedel ER, Carlson DL, Schoder H, Farooki A, Fournier M, Halpern JL, Tunick SJ, Huryn JM. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. 2008 Aug;13(8):911-20.
- 30- Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005 Jul 7;353(1):99-102.
- 31- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, Sayegh GG, Johnson MM, Gagel RF, Hortobagyi GN. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *ASCO Annual Meeting Proceedings (postmeeting edition).* *J Clin Oncol* 2006; 24:8528. Disponível em: http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528.
- 32- Oh HK, Chambers MS, Garden AS, Wong PF, Martin JW. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 Feb;62(2):139-44.
- 33- Schwartz HC: Osteonecrosis of the jaws: A complication of cancer chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982 Jan-Feb;4(3):251-3.
- 34- Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
- 35- Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
- 36- Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res* 2001;16:1575-82.
- 37- Whyte MP, Wenkert D, Clements KL, McAlister WH, Mumm S. Bisphosphonate-induced osteopetrosis. *N Engl J Med* 2003;349:457-63.
- 38- Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, Diaz JM, Scully C. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006 Mar;42(3):327-9.
- 39- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
- 40- Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, Apffelstaedt J, Hussein M, Coleman RE, Reitsma DJ, Seaman JJ, Chen BL, Ambros Y. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J* 2001;7:377-87.
- 41- Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, Grilli C, Virzi V, Gasparro S, Rocci L, Tonini G. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. *J Interferon Cytokine Res* 2005;25:144-51.
- 42- Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *JADA* 2005;136:1675-81.
- 43- Fleisch H. Bisphosphonates: pharmacology and use in the treatment of tumour-induced hypercalcaemic and metastatic bone disease. *Drugs* 1991;42:919-44.
- 44- Lacy MQ, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp PR, Gollbach KL, Hayman SR, Kumar S, Lust JA, Rajkumar SV, Russell SJ, Witzig TE, Zeldenrust SR, Dingli D, Bergsagel PL, Fonseca R, Reeder CB, Stewart AK, Roy V, Dalton RJ, Carr AB, Kademani D, Keller EE, Viozzi CF, Kyle RA. Mayo clinic consensus statement for the use of bisphosphonates in multiple myeloma. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8):1047-53.

Endereço para correspondência:

Vitor Hugo Silva Nunes

Av. Vicente de Carvalho, 111 - Apartamento 201 – Vila da Penha

CEP 21210-003 - Rio de Janeiro - RJ – Brasil

E-mail: vitornunes136@hotmail.com