

FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**INTER-RELAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS,
RADIOGRÁFICOS E HEMATOLÓGICOS EM
PACIENTES SOB TERAPIA COM BISFOSFONATOS**

VALESCA SANDER KOTH

2016



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE ODONTOLOGIA

**INTER-RELAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS E
HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES SOB TERAPIA COM
BISFOSFONATOS**

**INTERRELATIONSHIP OF CLINICAL, RADIOGRAPHIC AND
HEMATOLOGICAL FEATURES IN PATIENTS UNDER
BISPHOSPHONATE THERAPY**

Porto Alegre

2016



VALESCA SANDER KOTH

**INTER-RELAÇÃO DE ASPECTOS CLÍNICOS, RADIOGRÁFICOS E
HEMATOLÓGICOS EM PACIENTES SOB TERAPIA COM BISFOSFONATOS**

Dissertação apresentada como requisito
para a obtenção do título de Mestre pelo
Programa de Pós-Graduação em
Odontologia, Área de Concentração
Estomatologia Clínica

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Karen Cherubini

Porto Alegre

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

K87 Koth, Valesca Sander

Inter-relação de aspectos clínicos, radiográficos e hematológicos em pacientes sob terapia com bisfosfonatos / Valesca Sander Koth – 2016.

101 fls.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul / Faculdade de Odontologia / Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto Alegre, 2016.

Orientadora: Prof^a Dr^a Karen Cherubini

1. Odontologia. 2. Estomatologia clínica. 3. Diagnóstico bucal. 4. Bisfosfonatos. I. Cherubini, Karen. II. Título.

CDD 617.607



RESUMO

RESUMO

Os bisfosfonatos são drogas antirreabsortivas amplamente empregadas no tratamento de doenças do metabolismo ósseo. Tais fármacos têm como efeito adverso a osteonecrose maxilar relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ), condição que acomete os ossos gnáticos, gerando necrose, dor, supuração, tumefação, fístula, mobilidade dentária, parestesia e halitose. A enfermidade caracteriza-se por significativa morbidade e resistência ao tratamento. O presente estudo teve por objetivo analisar aspectos clínicos, radiográficos e hematológicos em pacientes sob terapia com bisfosfonatos. Os prontuários dos pacientes foram revisados, e as variáveis analisadas de acordo com a ocorrência de BRONJ: grupo BRONJ (n=27) e grupo não-BRONJ (n=108). A idade dos pacientes não diferiu significativamente entre os grupos. O grupo não-BRONJ exibiu maior prevalência de mulheres, osteoporose e uso de bisfosfonatos orais do que o grupo BRONJ, enquanto este teve prevalência de homens, metástase e uso de bisfosfonato intravenoso significativamente maior que o não-BRONJ. Fosfatase alcalina e eritrossedimentação (VHS) foram significativamente mais elevadas no grupo BRONJ, enquanto glicose, interligadores C terminais do colágeno tipo I (CTX), paratormônio (PTH), cálcio e fósforo não diferiram significativamente entre os grupos. O grupo BRONJ teve associação com tabagismo, exodontia, anemia e leucocitose; distúrbios autoimunes e gástricas foram significativamente mais prevalentes no grupo não-BRONJ. Na análise radiográfica, persistência de alvéolo dentário, osteólise, osteoesclerose e estreitamento do canal mandibular foram significativamente mais prevalentes no grupo BRONJ. Espessamento da lâmina dura, radiolucência perirradicular, alargamento do espaço do ligamento periodontal e sequestro ósseo não diferiram entre os grupos. Foi observada correlação positiva entre idade e VHS, VHS e alargamento do espaço do ligamento periodontal, e entre fosfatase alcalina e persistência de alvéolo dentário. Além disso, osteoesclerose foi correlacionada com persistência de alvéolo dentário e osteólise; e osteólise com sequestro ósseo e radiolucência perirradicular.

Conclusão: No presente estudo, foi observada associação de BRONJ com sexo masculino, bisfosfonatos intravenosos, metástases ósseas, tabagismo, exodontia, anemia, leucocitose, persistência de alvéolo dentário, osteólise, esclerose óssea, estreitamento do canal mandibular e sequestro ósseo. Não houve associação de BRONJ com idade dos pacientes, níveis séricos de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, PTH e CTX.

Palavras-chave: Osteonecrose por bisfosfonatos. Diagnóstico bucal. Radiografia panorâmica. Testes hematológicos



SUMMARY

SUMMARY

Bisphosphonates are antiresorptive drugs widely used to treat bone disorders. They have been associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), a side effect involving gnathic bones that causes necrosis, pain, suppuration, swelling, fistula, tooth mobility, paresthesia and halitosis. This disease is characterized by high morbidity and refractory behavior. The aim of this study was to analyze clinical, radiographic and hematological aspects of patients under bisphosphonate therapy. Records of patients taking bisphosphonates were analyzed according to the occurrence of BRONJ: BRONJ group (n=27) and non-BRONJ group (n=108). Results showed that age did not significantly differ between the groups. The non-BRONJ group had higher prevalence of women, osteoporosis and use of oral bisphosphonate than the BRONJ group, whereas this one had higher prevalence of men, metastasis and intravenous bisphosphonate than the non-BRONJ group. Alkaline phosphatase and erythrocyte sedimentation rate (ESR) were significantly higher in the BRONJ group, whereas fasting serum glucose, C-terminal telopeptide of collagen I (CTX), parathormone (PTH), calcium and phosphorus did not significantly differ. The BRONJ group showed association with smoking, tooth extraction, anemia and leukocytosis; gastric and autoimmune disorders were significantly more prevalent in the non-BRONJ group. On radiographic analysis, persisting alveolar socket, osteolysis, bone sclerosis and narrowing of the mandibular canal were significantly more prevalent in the BRONJ group. Thickening of the lamina dura, periradicular radiolucency, widening of the periodontal ligament space and bone sequestrum did not significantly differ between the groups. Positive correlation was observed between age and ESR, ESR and widening of the periodontal ligament space, and alkaline phosphatase and persisting alveolar socket. Also, bone sclerosis was correlated with persisting alveolar socket and osteolysis, and osteolysis with sequestrum and periradicular radiolucency.

Conclusion: In the present study it was observed association of BRONJ with males, intravenous bisphosphonate, bone metastasis, smoking, anemia, leukocytosis persistent alveolar socket, osteolysis, bone sclerosis, narrowing of the mandibular canal and sequestrum. There was no association of BRONJ with patients' age, and serum levels of calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, PTH and CTX.

Key words: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. Panoramic radiography. Oral diagnosis. Hematologic tests



SUMÁRIO

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 17 |
| 2 | ARTIGO 1 | 23 |
| 2.1 | Introduction..... | 26 |
| 2.2 | Criteria for BRONJ diagnosis..... | 27 |
| 2.3 | Imaging findings..... | 34 |
| 2.4 | Management of patients..... | 35 |
| 2.5 | Final Considerations..... | 39 |
| 2.6 | Acknowledgments..... | 40 |
| 2.7 | References..... | 40 |
| 3 | ARTIGO 2..... | 46 |
| 3.1 | Introduction..... | 49 |
| 3.2 | Material and methods..... | 51 |
| 3.3 | Results..... | 54 |
| 3.4 | Discussion..... | 62 |
| 3.5 | Acknowledgments..... | 67 |
| 3.6 | References..... | 67 |
| 4 | DISCUSSÃO GERAL..... | 75 |
| 5 | REFERÊNCIAS..... | 82 |
| | ANEXOS..... | 93 |



INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos compõem uma classe de medicamentos, análogos sintéticos do pirofosfato endógeno, que são indicados para inibir a reabsorção osteoclástica (Rogers *et al.*, 1997; Michaelson; Smith, 2005). Esses fármacos constituem a terapia antirreabsortiva mais amplamente empregada no controle da osteoporose, em função de terem alta afinidade ao tecido ósseo e baixo custo (Rachner *et al.*, 2011). Também são prescritos no tratamento da hipercalcemia maligna, da doença de Paget do osso, da osteogênese imperfeita, do mieloma múltiplo e de metástases ósseas do câncer de mama, próstata e pulmão (Greenberg, 2004; Ruggiero *et al.*, 2006). Nessas enfermidades, determinam redução da dor óssea, melhora da qualidade de vida do paciente e redução de eventos esqueléticos como fraturas patológicas (Rosen *et al.*, 2004).

De acordo com a presença ou ausência de nitrogênio na estrutura química, os bisfosfonatos classificam-se, respectivamente, em nitrogenados e não-nitrogenados. Os nitrogenados, como alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico, inibem a reabsorção óssea por meio da inativação da enzima farnesil pirofosfato sintase. Essa enzima é fundamental na via do mevalonato, que é responsável pela síntese do colesterol. A partir de sua inibição, a prenilação de proteínas também é inibida, o que leva à apoptose e consequente redução do número de osteoclastos, assim como redução da maturação e atividade dessas células (Dunford *et al.*, 2001). Por outro lado, os bisfosfonatos não-nitrogenados, como etidronato e clodronato, inibem a reabsorção óssea ao originarem, no interior do osteoclasto, metabólitos citotóxicos não hidrolisáveis análogos do trifosfato de adenosina (ATP), o que também determina apoptose e redução do número de osteoclastos (Frith *et al.*, 2001).

Em 2003, Marx relatou a associação desses fármacos com o desenvolvimento de quadros de osteonecrose dos maxilares, condição que passou a ser denominada

osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - BRONJ). Tal fato despertou o interesse da classe odontológica mediante a necessidade de avaliação, acompanhamento e tratamento desses pacientes. A condição é hoje definida pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* como *exposição óssea ou osso que pode ser sondado na região maxilofacial, persistente por mais de oito semanas em usuário de medicamento antirreabsortivo ou antiangiogênico, sem história de tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço e sem evidência de metástase óssea na região maxilofacial*. Em função de o novo conceito incluir outros fármacos além dos bisfosfonatos, a AAOMS passou a empregar a denominação *medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)* (Ruggiero *et al.*, 2014). Entretanto, a nomenclatura ainda não segue uma padronização, e os termos BRONJ, ONJ (*osteonecrosis of the jaws*), MRONJ, ARONJ (*antiresorptive-related osteonecrosis of the jaw*), BRON (*bisphosphonate-related osteonecrosis*), BON (*bisphosphonate osteonecrosis*), BAONJ (*bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw*) têm sido usados indistintamente pelos autores nas publicações (Ruggiero, 2015).

A patofisiologia da BRONJ ainda não foi completamente elucidada, mas algumas hipóteses têm sido propostas para explicá-la. Além da comprovada ação dos bisfosfonatos sobre os osteoclastos (Luckman *et al.*, 1998; Kimme, 2007), seu efeito sobre outras células, como osteoblastos, osteócitos, células do endotélio vascular, queratinócitos, macrófagos e monócitos, também parece colaborar para o desenvolvimento da BRONJ (Ikebe, 2013). Fatores locais predisõem à manifestação da condição exclusivamente nos ossos gnáticos. Tais fatores seriam o elevado *turnover* desses ossos e sua exposição à diversidade de microrganismos da cavidade oral através dos dentes e ligamento periodontal (McLeod *et al.*, 2012) ou por traumatismo fisiológico ou iatrogênico da delgada mucosa de revestimento desses ossos (Ruggiero; Woo, 2008).

A BRONJ pode ocorrer de forma espontânea ou associada a fatores de risco locais, principalmente intervenções odontológicas cirúrgicas (Lodi *et al.*, 2010). Pichardo e van Merkesteyn (2013) acreditam que a grande maioria dos casos tenha origem dentoalveolar, embora, algumas vezes, seja difícil determinar a causa específica, o que leva à classificação de *BRONJ espontânea*. Entre os procedimentos odontológicos, a exodontia é o fator de risco mais prevalente, sendo citada em 61,7% dos pacientes, seguida por cirurgia dentária (7,2%) e implantes dentários (3,9%). O trauma provocado por próteses removíveis é citado em 7,4% dos casos, e a doença periodontal, em 5%. Também são citados como fatores de risco a quimioterapia, a corticoterapia, o diabetes e o tabagismo (Fliefel *et al.*, 2015).

A prevalência da BRONJ é estimada entre 1% e 15% (Woo *et al.*, 2006; Gaudin *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2015) e, se considerados apenas os bisfosfonatos orais, varia de 0,2% a 0,6% (Lee *et al.*, 2014). Entretanto, após instalada, a condição determina dor, tumefação, supuração e mobilidade dentária, e é refratária ao tratamento (Fedele *et al.*, 2010). Os quadros são de difícil resolução, o que interfere na qualidade de vida do indivíduo. O diagnóstico tardio, por sua vez, compromete significativamente o prognóstico, fato que se observa no baixo índice de cura de estágios mais avançados da doença, em que estão presentes complicações como fratura patológica e envolvimento das cavidades sinusal e nasal (Fliefel *et al.*, 2015). Ressalta-se também a grande proporção de indivíduos que se encontram, atualmente, em terapia com bisfosfonatos orais, o que, a despeito do baixo risco de desenvolvimento de BRONJ representado por essa classe do medicamento, repercute consideravelmente no número de eventos diagnosticados. Estima-se que, apenas em 2006, mais de 190 milhões de prescrições de bisfosfonatos orais tenham sido dispensadas mundialmente (Ruggiero *et al.*, 2009).

O diagnóstico da BRONJ requer osso necrótico exposto ou sondável na região maxilofacial (Ruggiero *et al.*, 2014). Entretanto, a acurada avaliação da extensão da osteonecrose depende de exames imaginológicos, uma vez que, ao exame físico, a lesão pode ser subestimada, por aparentar, muitas vezes, comprometimento ósseo menor que o real (Bedogni *et al.*, 2008; Olutayo *et al.*, 2010). Radiografia, tomografia computadorizada de feixe cônico e helicoidal, ressonância magnética e cintilografia óssea já foram citadas como exames complementares para o diagnóstico da BRONJ (Chiandussi *et al.*, 2006; Treister *et al.*, 2009; Popovic; Kocar, 2010; Stockmann *et al.*, 2010; Treister *et al.*, 2010; Bedogni *et al.*, 2014; Hamada *et al.*, 2014; Bagan *et al.*, 2015; Ikeda *et al.*, 2015). A tomografia parece ser o exame mais fiel quanto à real dimensão da lesão (Bianchi *et al.*, 2007; Stockmann *et al.*, 2010). No entanto, a radiografia ainda constitui o método diagnóstico mais empregado, em função de sua acessibilidade e baixo custo. Além disso, alguns estudos relatam não haver diferença significativa no desempenho de radiografias panorâmicas e tomografias para esse fim (Chiandussi *et al.*, 2006; Treister *et al.*, 2010). Ainda, o surgimento de casos de BRONJ com manifestação clínica, mas sem exposição óssea, indica que o acompanhamento imaginológico desses pacientes é fundamental (Junquera; Galego, 2008; Mawardi *et al.*, 2009; Fedele *et al.*, 2010; Hutchinson *et al.*, 2010; Bagan *et al.*, 2012; Bedogni *et al.*, 2012; Schiodt *et al.*, 2014; Fedele *et al.*, 2015). Nos casos em que não há exposição óssea, o diagnóstico fundamenta-se na associação de sintomatologia clínica e sinais radiográficos (Bagan *et al.*, 2012; Schiodt *et al.*, 2014; Fedele *et al.*, 2015).

O controle hematológico dos pacientes também se faz necessário, uma vez que a terapia com bisfosfonatos pode determinar, em longo prazo, desequilíbrio de alguns minerais como cálcio e fósforo (Kashyap; Kashyap, 2000; Maalouf *et al.*, 2006; Fidan *et al.*, 2012). Alguns marcadores da reabsorção óssea, como fosfatase alcalina,

interligadores C terminais do colágeno tipo I (CTX), telopeptídeo N-terminal e paratormônio (PTH) já foram discutidos, sem, no entanto, haver consenso a respeito de sua relevância (Marx *et al.*, 2007; ASBMR, 2008; Bagan *et al.*, 2008; Kwon *et al.*, 2009; Fleisher *et al.*, 2010; Lazarovici *et al.*, 2010; Lee; Suzuki, 2010; Fidan *et al.*, 2012).

Mediante a significativa morbidade, o comportamento refratário e a falta de definição sobre a etiopatogenia da BRONJ, bem como evidências de pacientes com sinais e sintomas prévios à manifestação clínica de osso exposto na cavidade oral, a presente pesquisa teve por objetivo avaliar a inter-relação de aspectos clínicos, radiográficos e hematológicos em pacientes usuários de bisfosfonato, portadores ou não de BRONJ. O presente trabalho foi estruturado sob a forma de dois artigos científicos: o primeiro consiste em uma revisão da literatura acerca do processo de evolução que tem envolvido o conceito, a classificação e o manejo da BRONJ; o segundo artigo descreve a pesquisa, que avaliou 135 pacientes usuários de bisfosfonatos atendidos no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS no período compreendido entre 2003 e 2015.



4 DISCUSSÃO GERAL

Pacientes usuários de bisfosfonatos têm sido alvo frequente de pesquisadores desde 2003, período em que esses medicamentos passaram a ser associados a uma forma particular de osteonecrose dos maxilares (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* - BRONJ) (Marx, 2003). A doença compromete significativamente a qualidade de vida dos indivíduos e constitui condição de difícil tratamento. Apesar dos estudos já realizados, tanto clínicos quanto em modelo animal ou *in vitro*, etiopatogenia, critérios diagnósticos, estadiamento clínico, recursos diagnósticos e abordagem terapêutica são fatores que ainda geram considerável controvérsia, prescindindo de consenso em vários quesitos. Também ainda não está disponível um exame laboratorial específico capaz de diagnosticar a enfermidade na ausência de manifestação clínica (Thomas *et al.*, 2015). Tais fatores e a dificuldade de manejo do paciente a eles inerente estimularam a realização da presente pesquisa.

Os resultados exibiram prevalência de BRONJ superior à de alguns estudos (Woo *et al.*, 2006; Lee *et al.*, 2014; Gaudin *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2015), embora similar à relatada por Pelaz *et al.* (2015). Essa discrepância pode ser justificada pelos diferentes métodos aplicados nos estudos em questão e pelas dificuldades em se estabelecer o diagnóstico da enfermidade. Até o momento, o diagnóstico de BRONJ tem sido firmado por exclusão, uma vez que os achados clínicos e radiográficos são inespecíficos. Isto é, a possibilidade de outras condições que acometem os ossos gnáticos como metástases, tumores, sinusite, doença periodontal e lesões de origem odontogênica deve ser, previamente, eliminada. Os conceitos estabelecidos pela AAOMS (Ruggiero *et al.*, 2014) têm sido os mais frequentemente adotados nas pesquisas publicadas. Entretanto, a recente inclusão de outros fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos no espectro da enfermidade, bem como critérios diagnósticos que vão desde a inicial

condição *sine qua non* de osso necrótico exposto, ou, mais recentemente, sondável em região maxilofacial, até a possibilidade de lesões sem exposição óssea (Ruggiero *et al.*, 2014; Fedele *et al.*, 2015), também representam vieses na estimativa das taxas de prevalência da lesão e no estudo de seu comportamento. Ainda, o uso simultâneo e indistinto de diversos substantivos e acrônimos para nomear a doença evidencia a falta de uniformidade em suas abordagens (Ruggiero, 2015). É provável que o pouco tempo de existência da BRONJ seja um determinante desse panorama, motivo por que a intensificação e a otimização das pesquisas nessa área constituem fator crucial para sedimentar o conhecimento e, assim, viabilizar, em um futuro próximo, a padronização de conceitos e abordagens da enfermidade.

Assim como descrito na literatura (Marx *et al.*, 2005; Chiandussi *et al.*, 2006; Treister *et al.*, 2009; Olutayo *et al.*, 2010; Hutchinson *et al.*, 2010; Bagan *et al.*, 2012; Bedogni *et al.*, 2014), os sinais radiográficos observados no presente estudo retratam a BRONJ como uma lesão mista, com áreas de osteólise em meio a osteoesclerose, muitas vezes associadas a outras alterações como persistência de alvéolo dentário, estreitamento do canal mandibular, espessamento da lâmina dura e alargamento do espaço do ligamento periodontal. A persistência de alvéolo dentário pós-exodontia parece constituir o sinal mais característico da doença. As demais alterações são, de modo geral, inespecíficas, o que requer diligente diagnóstico diferencial para descartar outras enfermidades possíveis, principalmente quando se objetiva o diagnóstico precoce da BRONJ. Ainda, o caráter multicêntrico dessa enfermidade, acometendo vários sítios simultaneamente, na maioria dos pacientes, chama a atenção e enfatiza o comportamento progressivo da osteonecrose, o que, por sua vez, eleva a morbidade da doença.

No presente estudo, foram analisadas radiografias panorâmicas e periapicais. A solicitação desses exames aos pacientes usuários de bisfosfonato faz parte da rotina

clínica no Serviço de Estomatologia do Hospital São Lucas da PUCRS e, em alguns casos, conforme a necessidade, a tomografia computadorizada, de feixe cônico ou helicoidal, também é requisitada. Tal protocolo é justificado não apenas pela maior acessibilidade do exame radiográfico, mas também em função da menor dose de radiação que este representa se comparado à tomografia (Shin *et al.*, 2014). A conduta está de acordo com o preconizado pela AAOMS (Ruggiero *et al.*, 2014), embora contestada por alguns autores (Bagan *et al.*, 2012; Bedogni *et al.*, 2014), que defendem o uso da tomografia computadorizada e da ressonância magnética por serem capazes de evidenciar lesões de BRONJ em estágios mais precoces.

As taxas mais elevadas de fosfatase alcalina e eritrossedimentação no grupo BRONJ poderiam apontar candidatos a marcadores da doença. No entanto, quase 50% do grupo BRONJ correspondeu a pacientes oncológicos, o que, por si só, justificaria os valores desses exames (Seibel *et al.*, 2000; Huggins *et al.*, 2002; Choi *et al.*, 2013; Ren *et al.*, 2015). A tais achados soma-se a maior prevalência de anemia e leucocitose nesse grupo, que também podem estar associadas tanto à BRONJ quanto às condições sistêmicas dos pacientes. Distúrbios gástricos e autoimunes, por sua vez, foram mais prevalentes no grupo não-BRONJ, em que também predominaram a osteoporose e o uso de bisfosfonato oral. Nesse quesito, ficam evidentes não apenas as dificuldades em que os estudos clínicos em geral esbarram em função de variáveis intervenientes, mas principalmente a potencialização dos vieses determinada pela complexidade do quadro clínico da maioria dos pacientes portadores de BRONJ.

O grupo BRONJ exibiu prevalência significativamente maior de pacientes fumantes, o que corrobora achados prévios (Wessel *et al.*, 2008; Barasch *et al.*, 2011; Khan *et al.*, 2015; Nisi *et al.*, 2015), bem como os postulados não apenas de que o tabaco pode determinar atraso do processo cicatricial, constituindo fator de risco à BRONJ, mas

também de sua associação com uma série de neoplasias. A exodontia é o fator de risco ou comorbidade local mais frequentemente associada ao desenvolvimento da enfermidade (Lazarovici *et al.*, 2010; Olutayo *et al.*, 2010; Bagan *et al.*, 2012; Fliefel *et al.*, 2015; Gaudin *et al.*, 2015; Khan *et al.*, 2015; Nisi *et al.*, 2015). Essa realidade foi retratada também no presente estudo. No entanto, foi possível observar uma parcela mínima de pacientes sem qualquer fator de risco local associado, casos estes classificados como BRONJ espontânea. O termo tem sido questionado por Pichardo e van Merkesteyn (2013), que acreditam que a BRONJ sempre se desenvolva a partir de causas dentoalveolares. Uma explicação para essa dificuldade em se atribuir um fator de risco local a alguns casos reside no comportamento assintomático que caracteriza a fase inicial da doença. Quando o paciente procura assistência, a lesão já está em franca evolução, não sendo possível precisar o tempo de desenvolvimento ou o fator desencadeador. Já no caso das exodontias, a ocorrência da lesão é, na maioria dos casos, imediata, uma vez que a ferida cirúrgica não entra em processo cicatricial, ficando evidente a associação entre ambas.

Setenta e oito por cento dos pacientes portadores de BRONJ do presente estudo foram classificados nos estágios 2 e 3, o que reflete a dificuldade em se realizar o diagnóstico precoce e, por conseguinte, compromete os índices de cura da enfermidade (Fliefel *et al.*, 2015). Esse achado é corroborado pela literatura, que relata maior frequência de diagnósticos em estágios avançados da BRONJ (Treister *et al.*, 2009; Olutayo *et al.*, 2010; Anavi-Lev *et al.*, 2013; Begdoni *et al.*, 2014; Schiodt *et al.*, 2014; Bagan *et al.*, 2015; Nisi *et al.*, 2015; Pelaz *et al.*, 2015). O desconhecimento por parte do paciente sobre o medicamento em uso também repercute no risco de desenvolver a doença e no diagnóstico tardio. A posologia, que não exige administração diária, e o uso de eufemismos como *tomar cálcio para os ossos* ou *fazer um soro mensalmente* levam,

muitas vezes, o paciente a não especificar o uso do medicamento ao cirurgião-dentista. Situação esta em que compete ao profissional, por meio de anamnese criteriosa e atitude responsável, obter as informações pertinentes.

Usuários de bisfosfonatos representam um desafio na rotina clínica do cirurgião-dentista, que deve proceder à avaliação e ao acompanhamento desses pacientes de forma minuciosa e sistemática, com o objetivo de eliminar fatores de risco representados por comorbidades locais. Esclarecimentos sobre risco e prevenção da osteonecrose devem ser prestados de forma honesta e cautelosa, de modo que o paciente não abandone seu tratamento inadvertidamente e sem o conhecimento e orientação do médico assistente.

O mecanismo de ação desses fármacos ainda não foi completamente esclarecido, estando a etiopatogenia da BRONJ ainda envolta por aspectos obscuros. Conseqüentemente, a abordagem terapêutica não segue um protocolo específico, e tem exibido baixa resolutividade. Em seu relativo curto tempo de existência, a BRONJ já mobilizou extensa e intensa atividade investigativa. Embora cunhadas por uma série de limitações, as pesquisas clínicas, transversais, de coorte retrospectivas ou prospectivas, são indispensáveis não só para o entendimento da doença em seus vários aspectos, mas também para nortear as subseqüentes investigações, sejam estas também clínicas, *in vivo* ou *in vitro*. Os resultados do presente estudo corroboram alguns achados já relatados na literatura e discordam de outros, indicando que estudos em modelo animal, ao permitirem o isolamento de variáveis, podem ser de grande valia para a melhor compreensão do papel dos fatores envolvidos no curso da BRONJ. Assim, em um futuro próximo, tornar-se-á viável a otimização da abordagem clínica da doença e de medidas curativas. Nesse ínterim, é preciso enfatizar que, sendo a BRONJ uma enfermidade prevenível, o conhecimento de sua história natural e mecanismos biológicos deve ser empregado, acima

de tudo, na educação de profissionais e pacientes visando à efetiva implementação de atitudes e procedimentos preventivos.



REFERÊNCIAS

5 REFERÊNCIAS

AAOMS. Advisory task force on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons positions paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):369-376.

ASBMR. American Society for Bone and Mineral Research Task Force on Osteonecrosis of the Jaw, Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(6):1320-1321.

Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(5):660-666. doi:10.1016/j.oooo.2013.03.001

Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):75-84. doi:10.1016/j.joms.2008.12.002

Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, Scully C. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral and Maxillofac Surg.* 2015;53(3):257-262.

Bagan JV, Hens-Aumente E, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda M, Bagan L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. *Oral Oncol.* 2012;48(8):753-757.

Bagan JV, Jimenez Y, Diaz JM, Murillo J, Sanchis JM, Poveda R, Carbonell E, Gavalda C, Scully C. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: Proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol.* 2009;45(7):645-646. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.05.011

Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol.* 2008;44(11):1088-1089.

Bagan J, Sáez GT, Tormos MC, Gavalda-Esteve C, Bagan L, Leopoldo-Rodado M, Calvo J, Camps C. Oxidative stress in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(5):371-377.

Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol.* 2009;45(7):551-554. doi: 10.1016/j.oraloncology.2009.01.002

Bagan J, Sheth CC, Soria JM, Margaix M, Bagan L. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a preliminary study of salivary interleukins. *J Oral Pathol Med.* 2013;42(5):405-408.

Barasch A, Cunha-Cruz J, Curro FA, Hujoel P, Sung AH, Vena D, Voinea-Griffin AE; CONDOR Collaborative Group, Beadnell S, Craig RG, DeRouen T, Desaranayake A, Gilbert A, Gilbert GH, Goldberg K, Hauley R, Hashimoto M, Holmes J, Latzke B, Leroux B, Lindblad A, Richman J, Safford M, Ship J, Thompson VP, Williams OD, Yin W. Risk factors for osteonecrosis of the jaws: a case-control study from the CONDOR dental PBRN. *J Dent Res.* 2011;90(4):439-444. doi:10.1177/0022034510397196

Barrett-Lee P, Bokemeyer C, Gascón P, Nortier JW, Schneider M, Schrijvers D, Van Belle S; ECAS Advisory Board and Participating Centers. Management of cancer-related anemia in patients with breast or gynecologic cancer: new insights based on results from the European Cancer Anemia Survey. *Oncologist* 2005;10(9):743-757.

Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(3):358-364.

Bedogni A, Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Petruzzi M, Arduino P, D'Amato S, Ungari C, Fung Polly PL, Saia G, Campisi G. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(7):603-608.

Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621-623.

Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):249-258.

Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol.* 2014;59(8):790-799.

Cazzola M, Messinger D, Battistel V, Bron D, Cimino R, Enller-Ziegler L, Essers U, Greil R, Grossi A, Jäger G, LeMevel A, Najman A, Silingardi V, Spriano M, van Hoof A, Ehmer B. Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response. *Blood.* 1995;86(12):4446-4453.

Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35(4):236-243.

Choi Y, Park B, Kim K, Jeong BC, Seo SI, Jeon SS, Choi HY, Lee JE, Lee HM. Erythrocyte sedimentation rate and anaemia are independent predictors of survival in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013;108(2):387-394.

Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws- 2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(12):2698-2699.

Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. *Br J Cancer*. 2008;98(11),1736-1740.

Dunford JE, Thompson K, Coxon FP, Luckman SP, Hahn FM, Poulter CD, Ebetino FH, Rogers MJ. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 296(2):235-242.

Farias DS, Zen Filho EV, de Oliveira TF, Tinôco-Araújo JE, Sampieri MB, Antunes HS, Santos PS. Clinical and image findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg*. 2013;24(4):1248-1251.

Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A, Bettini G, Di Fede O, Oteri G, Fusco V, Gabriele M, Ottolenghi L, Valsecchi S, Porter S, Fung PP, Saia G, Campisi G, Bedogni A. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(1):13-17.

Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, Arduino PG, Broccoletti, R, Musciotto A, Di Fede O, Lazarovici T, Campisi G, Yarom, N. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med*. 2010;123(11):1060-1064.

Fidan E, Yildiz B, Kavgaci H, Ozdemir F, Aydin F. Effects of zoledronic acid and ibandronic acid on renal functions and calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels in breast cancer patients with bone metastases: a retrospective analysis. *Wspolczesna Onkol*. 2012;16(2):176-178.

Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136(8):1117-1124. doi:10.1007/s00432-010-0907-7

Fleisher KE, Welch G, Kotta, S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2010;110(4):509-516.

Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):568-585.

Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S, Mönkkönen H, Rogers MJ. The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the

formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(9):2201-2210.

Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999;340(6):448-454.

Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol.* 2015. doi:10.1111/jcpe.12455

Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol End.* 2004;98(3):259-260.

Groetz KA, Al-Nawas B. Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(10):1571-1572.

Guggenberger R, Koral E, Zemmann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol.* 2014;43(12):1669-1678. doi:10.1007/s00256-014-1951-1

Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 42(6):924–929. doi:10.1016/j.jcms.2014.01.012

Hinchey NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P, Sullivan MA. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol.* 2013;49(9):878-886. doi:10.1016/j.oraloncology.2013.06.008

Hong CM, Ahn BC, Choi SY, Kim DH, Lee SW, Kwon TG, Lee J. Implications of three-phase bone scintigraphy for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46(3):162-168. doi:10.1007/s13139-012-0144-x

Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. *J Urol.* 2002;168(1):9-12.

Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2232-2240. doi:10.1016/j.joms.2010.05.003

Ikebe T. Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Science International.* 2013;10(1):1-8.

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;73:217-222.

Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(7):1516-1517.

Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y, Matsuoka J, Sendo T. Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: A retrospective cohort study. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(12):1850-1855.

Kashyap AS, Kashyap S. Hypoparathyroidism unmasked by alendronate. *Postgrad Med J.* 2000;76:417-418.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23. doi:10.1002/jbmr.2405

Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH, Watts N, Woo SB, Shane E; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-1491.

Kim JW, Cha IH, Kim SJ, Kim MR. Biomarkers for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015. doi:10.1111/cid.12297

Kimme DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res* 2007;86(11):1022-1033.

Koch FP, Walter C, Hansen T, Jäger E, Wagner W. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral Maxillofac Surg.* 2011;15(1):63-66.

Koerdt S, Dax S, Grimaldi H, Ristow O, Kuebler AC, Reuther T. Histomorphologic characteristics of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Pathol Med.* 2014;43(6):448-453.

Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(12):2644-2648.

Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Taicher S, Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(9):2241-2247.

Lee CY, Suzuki JB. CTX Biochemical Marker of Bone Metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent.* 2010;19(1):29-38.

Lee SH, Chang SS, Lee M, Chan RC, Lee CC. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014;25(3):1131–1139.

Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):243-253.

Lodi G, Sardella AA, Salis A, Demarosi F, Tarozzi M, Carrassi A. Tooth Extraction in Patients Taking Intravenous Bisphosphonates: A Preventive Protocol and Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(1):107-110.

Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *J Bone Miner Res.* 1998;13(4):581–589.

Maahs MP, Azambuja AA, Campos MM, Salum FG, Cherubini K. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. *Head Neck.* 2011;33(2):199-207.

Maalouf NM, Heller HJ, Odvina CV, Kim PJ, Sakhaee K. Bisphosphonate-induced hypocalcemia: report of 3 cases and review of literature. *Endocr Pract.* 2006;12:48-53.

Marx RE, Cillo Jr, JE, Ulloa JJ Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2397-2410.

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9):1115-1117.

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):1567-1575.

Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA, Woo SB. Sinus tracts—an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(3):593-601.

Mawardi H, Woo SB. Medication-related osteonecrosis of the jaws, stage 0 - do we need stage 0 anymore? *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(5):797.

McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, Hanley DA, Kendler DL, Yuen CK, Lewiecki EM. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 2013;126(1):13-20.

McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon* 2012;10(1):36-42. doi:10.1016/j.surge.2011.09.002

McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Griep JA, Adams WR, Spolnik KJ, Deardorf KA. Staging bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw should include early stages of disease. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(9):1899-1900.

Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8219-8224.

Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4253-4254.

Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(1):34-42.

Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, Raber-Durlacher JE, Dimitriadis G, Dimopoulos MA. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(2):234-238.

Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, Graziani F, Gabriele M. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):586-591.

Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw bone: radiological pattern and the potential role of CBCT in early diagnosis. *J Oral Maxillofac Res*. 2010;1(2):e3.

Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: five cases. *Osteoporos Int*. 2010;21(3):527-533.

Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen AL, Lee P, Sedghizadeh PP, Kumar SK, Lytle J, Shi S, Le AD. Non-exposed bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines. *Oral Dis*. 2012;18(7):625-632.

Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, García-Martínez L, Cutilli T, Olay S. Epidemiology, pharmacology and clinical characterization of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A retrospective study of 70 cases. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2015;66(3):139-147.

Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1139-1145.

Pichardo SE, van Merkesteyn JP. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(3):287-292.

Popovic KS, Kocar M. Imaging findings in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Radiol Oncol*. 2010;44(4):215-219.

Prada García C, Rodríguez Prieto M. Submandibular cutaneous fistula. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104(07):629-630.

Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol*. 2014;19(2):403-410.

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377(9773):1276-1287.

Ren HY, Sun LL, Li HY, Ye ZM. Prognostic significance of serum alkaline phosphatase level in osteosarcoma: A meta-analysis of published data. *Biomed Res Int*. 2015;2015:160835.

Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5):S19-25. doi:10.1016/j.tripleo.2011.08.016

Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of bisphosphonates. *Cancer* 1997;80(S8):1652-1660.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004;100(12):2613-2621.

Rugani P, Luschin G, Jakse N, Kirnbauer B, Lang U, Acham S. Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clin Oral Invest*. 2014;18(2):401-407.

Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2015;27(4):479-87.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2-12.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-1956.

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 Rad*. 2006; 102(4):433-441.

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):527-534.

Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am.* 2008; 52(1):111–128.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1341-1347.

Santos-Silva AR, Belizário Rosa GA, Castro Júnior Gd, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandão TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115(6):e32-e36.

Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthop.* 2015;86(1):100-107. doi:10.3109/17453674.2015

Schiødt M, Reibel J, Oturai P, Kofod T. Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2014;117(2):204-213.

Seibel MJ. Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporos Int.* 2000;11(Suppl 6):S18-29.

Sharma A, Chatterjee S, Arbab-Zadeh A, Goyal S, Lichstein E, Ghosh J, Aikat S. Risk of serious atrial fibrillation and stroke with use of bisphosphonates atrial fibrillation, stroke, and bisphosphonate evidence from a meta-analysis. *Chest* 2013;144(4):1311-1322.

Shin HS, Nam KC, Park H, Choi HU, Kim HY, Park CS. Effective doses from panoramic radiography and CBCT (cone beam CT) using dose area product (DAP) in dentistry. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014;43(5):20130439. doi:10.1259/dmfr.20130439

Shoenfeld Y, Gurewich Y, Gallant LA, Pinkhas J. Prednisone-induced leukocytosis. Influence of dosage, method and duration of administration on the degree of leukocytosis. *Am J Med.* 1981;71(5):773-778.

Silva PG, Ferreira Junior AE, Teófilo CR, Barbosa MC, Lima Júnior RC, Sousa FB, Mota MR, Ribeiro RA, Alves AP. Effect of different doses of zoledronic acid in establishing of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Arch Oral Biol.* 2015;60(9):1237-1245. doi:10.1016/j.archoralbio.2015.05.015

Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig.* 2010;14(3):311-317.

Suei Y. Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw: investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. *Oral Radiol.* 2013;29(2):121-134.

Sun K, Liu JM, Sun HX, Lu N, Ning G. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int*. 2013;24(1):279-286.

Thomas C, Spanidis M, Engel C, Roos FC, Frees S, Neisius A, Hampel C, Rubenwolf P, Thüroff JW, Walter C, Miederer M. Bone scintigraphy predicts bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Clin Oral Investig*. 2015. doi:10.1007/s00784-015-1563-8.

Thumbigere-Math V, Michalowicz BS, de Jong EP, Griffin TJ, Basi DL, Hughes PJ, Tsai ML, Swenson KK, Rockwell L, Gopalakrishnan R. Salivary proteomics in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 2015;21(1):46-56. doi:10.1111/odi.12204

Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2009;15(1):88-92.

Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(5):753-764.

Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1104–1107.

Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2008;66(4):625-631. doi:10.1016/j.joms.2007.11.032

Wigler R, Steinbock N, Berg T. Oral cutaneous sinus tract, vertical root fracture, and bisphosphonate-related osteonecrosis: a case report. *J Endod*. 2013;39(8):1088-1090.

Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, Schramm A, Hemprich A, Hirsch E, Winter K. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(6):804-811.

Woo SB, Hellstein, JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006;144(10), 753-761.

