

ESTAÇÃO ENSINO

MARIA ALICE DINIZ PEREIRA

IMPLICAÇÕES NA ENDODONTIA DO USO DOS BISFOSFONATOS

BELO HORIZONTE

2018

MARIA ALICE DINIZ PEREIRA

IMPLICAÇÕES NA ENDODONTIA DO USO DOS BISFOSFONATOS

Monografia apresentada à Estação Ensino,  
como requisito parcial para conclusão do  
Curso de especialização em Endodontia.

Orientador: Prof. Dr. José Leonardo Barbosa Melgaço da Costa

BELO HORIZONTE

2018

Diniz, Maria Alice.

Implicações na Endodontia do Uso dos Bisfosfonatos / Maria Alice Diniz. – 2018.

32 f.

Orientador: José Leonardo Barbosa Melgaço da Costa.

Monografia (especialização) - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, 2018.

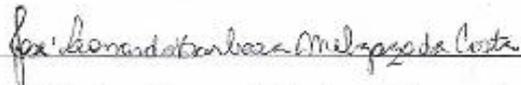
1. Osteonecrose dos maxilares. 2. Bisfosfonatos.

I. Título.

II. José Leonardo Barbosa Melgaço da Costa



Monografia intitulada "**Implicações na Endodontia do uso dos bisfosfonatos**", área de concentração em Endodontia, apresentada por Maria Alice Diniz Pereira, para obtenção de título de especialista em Endodontia, **APROVADA** pela Comissão Examinadora, constituída pelos seguintes professores:



Prof. Dr. José Leonardo Barbosa Melgaço da Costa - Orientador



Prof. Otaviano Luiz Duraes Pereira



Prof. Túlio Cesar Modesto Silva

Belo Horizonte, 15 de março de 2018.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao fim de mais uma etapa o sentimento que tenho é de gratidão. Primeiramente a Deus por tudo que me concedeu até aqui, pela minha vida, saúde e amor pela profissão que escolhi. À minha família por ser meu alicerce e pelo apoio incondicional. Agradeço especialmente à Luiza, Bill e Juninho pela acolhida, preocupação e ajuda indispensáveis. À Secretária de Saúde do Município de Morro da Garça, Flávia, pelo apoio ao meu desenvolvimento profissional. Sem sua compreensão nada disso teria sido possível. E também às minhas queridas colegas de trabalho pela amizade e carinho. Agradeço aos meus colegas de turma, que tornaram os dias de curso alegres e sempre aguardados com ansiedade. Obrigada por toda colaboração, amizade e disponibilidade em ajudar. Espero que nossa parceria seja mantida e que os reencontros sejam frequentes. À equipe de professores que dividiram conosco seus conhecimentos e com muita competência nos ensinaram uma Endodontia prazerosa e de qualidade. Agradeço especialmente ao meu orientador, Leo, pela atenção e disponibilidade, mesmo com tantos outros afazeres. Você é exemplo para mim de profissional dedicado e humano, me espelho em você para seguir a jornada. E aos meus pacientes, por qual tenho tanto respeito e cuidado, agradeço por confiarem a mim sua saúde, possibilitando meu aprendizado e aprimoramento técnico.

## RESUMO

Os Bisfosfonatos são medicamentos muitas vezes prescritos para tratar pacientes com desordens ósseas, como a osteoporose. Seus efeitos adversos são raros, porém debilitantes. A osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos Bisfosfonatos é um dos efeitos colaterais relatados e os cirurgiões dentistas devem estar preparados para lidar com essa complicação. O objetivo dessa revisão de literatura é reunir as evidências atuais sobre o uso dos Bisfosfonatos e sugerir estratégias para o melhor manejo clínico dos pacientes em uso desses fármacos pelos odontólogos, especialmente pelos endodontistas. Vários estudos demonstram que o principal fator etiológico para BRONJ (Osteonecrose dos maxilares relacionada com Bisfosfonato) é a extração dentária ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos e, portanto, devem ser evitados naqueles pacientes em uso dos Bisfosfonatos. Se realizado com cautela, o tratamento endodôntico apresenta pouquíssimo risco ao paciente e, portanto, é uma alternativa à exodontia. Além disso, foi possível concluir com essa revisão que o tratamento endodôntico não é influenciado pelo uso dos Bisfosfonatos.

**Palavras-chaves:** Bisfosfonatos, osteonecrose dos maxilares, endodontia.

## **ABSTRACT**

Bisphosphonates are medications often prescribed to treat patients with bone disorders, such as osteoporosis. Its adverse effects are rare but debilitating. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates is one of the reported side effects. Thus, dental surgeons should be prepared to deal with this complication. The aim of this literature review was to analyze the current scientific evidence on the use of Bisphosphonates and to suggest strategies for better clinical management of patients using these drugs by dentists, especially by endodontists. Several studies have shown that the main etiologic factor for BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw) is tooth extraction or other invasive surgical procedures and therefore should be avoided in those patients using Bisphosphonates. If carried out with caution, endodontic treatment offers low risk to the patient and, due to this, it is an alternative to tooth extraction. In addition, it was possible to conclude from this review that endodontic treatment is not influenced by the use of Bisphosphonates.

**Keywords:** Bisphosphonates, osteonecrosis of the jaws, endodontic.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura química geral dos bisfosfonatos

11

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ADA - American Dental Association

BRONJ-Osteonecrose dos maxilares relacionada com Bisfosfonato

CTX -Carboxiterminal do colágeno tipo I

OMS - Organização Mundial da Saúde

PTH - Hormônio da Paratireóide

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>09</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO</b>	<b>11</b>
<b>3 CONCLUSÃO</b>	<b>24</b>
<b>4 REFERÊNCIAS</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Os Bisfosfonatos são uma classe de fármacos que diminuem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, possibilitando um tecido ósseo mais denso. Devido às suas propriedades, são utilizados no tratamento de doenças com excessiva reabsorção óssea, em que o equilíbrio de reabsorções e deposições ósseas é alterado, como por exemplo, a osteoporose pós-menopausa e a doença de Paget, e nos casos de hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas, estas últimas comuns em câncer de mama, pulmão ou próstata.

Apesar da alta eficácia dos Bisfosfonatos no tratamento de várias doenças, alguns efeitos colaterais foram relatados na literatura científica, entre eles a osteonecrose dos maxilares. Em 2003, Marx relatou os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares relacionada com Bisfosfonato (BRONJ) e, desde então, muitos outros casos têm aparecido.

Em 2007 a American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons forneceu um documento que define BRONJ como: “a persistência de osso exposto na cavidade oral apesar do tratamento adequado, durante oito semanas, sem evidência local de malignidade e nenhuma radioterapia prévia à região afetada, em pacientes em que foram administrados Bisfosfonatos”.

A etiologia da BRONJ ainda não foi bem esclarecida na literatura científica, mas os estudos existentes indicam ser o resultado de uma complexa interação entre o metabolismo e a remodelação óssea, o trauma local, a má vascularização sanguínea, a infecção e o uso dos Bisfosfonatos (MIGLIORATI, 2005; WANG, WEBER & MCCAULEY, 2007; FERREIRA, CASADO & BARBOZA, 2007).

A potência do Bisfosfonato e o período de tempo em uso do medicamento parecem ter uma relação direta com o quadro de osteonecrose dos maxilares. Além disso, o risco de adquirir o problema é sete vezes maior para pacientes submetidos a cirurgias bucais, sendo que a mandíbula é cerca de três vezes mais afetada do

que a maxilla (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLO FACIAL SURGEONS, 2007).

Embora a maior parte das lesões sejam indolores, uma vez estabelecida, BRONJ é muitas vezes um quadro severo, debilitante ao paciente e com tratamento e prognóstico difíceis.

Com o aumento da expectativa de vida, o aparecimento de doenças crônicas, comuns na população idosa, também cresce. A incidência de câncer é cada vez maior, assim como das doenças que geram reabsorção óssea, como osteopenia ou osteoporose. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), no mundo, 13% a 18% das mulheres e 3% a 6% dos homens, acima de 50 anos, sofrem com a osteoporose, equivalendo a aproximadamente 7,8 milhões de mulheres e 2,3 milhões de homens (ROSA, 2010). Estes pacientes têm uma alta probabilidade de vir a consumir medicamentos antirreabsortivos, que podem levar ao desenvolvimento da BRONJ. Além disso, devido a maior expectativa de vida, provavelmente a exposição a esse tipo de fármaco será prolongada, o que pode levar a um aumento da prevalência de BRONJ nas próximas décadas. Dessa forma, os cirurgiões dentistas podem frequentemente lidar com pacientes com história de exposição aos Bisfosfonatos e devem estar preparados para lidar com quadros de BRONJ, sendo capaz de reconhecer pacientes em risco, diagnosticar e tratar esta condição.

O objetivo desta revisão de literatura é reunir as evidências atuais sobre o uso dos Bisfosfonatos e sugerir estratégias para o melhor manejo clínico dos pacientes em uso desses fármacos pelos odontólogos, especialmente pelos endodontistas.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

Os Bisfosfonatos são análogos estruturais do Pirofosfato (P-O-P), com um carbono substituindo o oxigênio central (P-C-P) e acrescido de duas cadeias laterais ao carbono central, denominadas genericamente de R1 e R2. A estrutura da cadeia R1, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas dos Bisfosfonatos, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade à hidroxiapatita. Já a cadeia longa R2 determina a potência do efeito antirreabsortivo e o mecanismo de ação farmacológico (RODAN; FLEISCH, 1996; RODAN, 1998).

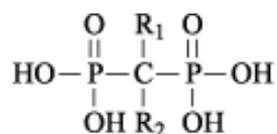


Figura 1: Estrutura química geral dos Bisfosfonatos

Os Bisfosfonatos podem ser divididos em duas classes, os que contêm nitrogênio, e inibem a atividade dos osteoclastos em maior extensão, e os que não contem nitrogênio. Exemplos de bisfosfonatos não nitrogenados são o Etidronato e o Clodronato, e exemplos dos nitrogenados são o Alendronato, Pamidronato e o Zoledronato (FLEISCH, RUSSELL & STRAUMANN, 1966).

Em 2008, a American Dental Association (ADA) criou o termo “Osteonecrose dos Maxilares Associada aos Bisfosfonatos”. Porém, após isso, um novo fármaco antirreabsortivo, o Denosumab, que não pertence à classe dos Bisfosfonatos, foi introduzido no mercado e já possui casos de osteonecrose dos maxilares associado a ele (HELLSTEIN et al., 2011). Em um estudo com pacientes oncológicos, até 2% dos pacientes tratados com Denosumab, desenvolveram BRONJ (AGHALOO, FELSENFELD & TETRADIS, 2010). Além dele, outros agentes antirreabsortivos, incluindo os inibidores da catepsina K, também podem estar associados ao problema. Por esse motivo, agora foi proposto que todos os casos relatados de BRONJ, relacionados a tratamentos com agentes antirreabsortivos, recebam o nome

de “osteonecrose dos maxilares induzida por agentes antirreabsortivos” (HELLSTEIN et al., 2011).

O metabolismo ósseo é caracterizado pela contínua reabsorção, mediada pelos osteoclastos, e substituição, mediada pelos osteoblastos. Esse controle é regulado por fatores sistêmicos e locais (CASTRO; FERREIRA, 2004). O mecanismo de ação dos Bisfosfonatos é através da inibição da reabsorção óssea osteoclástica e prevenção da proliferação de células tumorais e angiogênese, processo de formação de vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006; [MOSAFERI et al., 2016](#)).

Os fármacos do grupo dos Bisfosfonatos são comumente prescritos no tratamento de osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget e outras doenças metabólicas ósseas, além dos casos de malignidades ósseas primárias e metastáticas (mama, próstata, carcinoma de pulmão e células renais). Seu uso tem sido associado à redução da necessidade de radioterapia óssea e cirurgias e diminuição das complicações esqueléticas, como fraturas patológicas, compressão da medula espinhal e hipercalcemia secundária a neoplasias malignas (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

O uso clínico dos Bisfosfonatos teve início em 1994 e embora tenham demonstrado reduzir significativamente a morbidade e melhorar a qualidade de vida em pacientes com osteoporose e câncer ósseo, em longo prazo, seu uso pode levar a complicações sistêmicas como osteomalacia, nefrotoxicidade e hipocalcemia (KIMMEL, 2007).

Foram publicados, em 2003, os primeiros relatos que alertavam sobre o pior efeito colateral dos Bisfosfonatos, a osteonecrose dos maxilares, mais comumente diagnosticada quando administrados pela via intravenosa (SCULLY; MADRID; BAGAN, 2006). A patologia foi definida como a exposição transmucosa do osso de um dos maxilares por pelo menos oito semanas, em pacientes com histórico de uso de agentes anti-reabsortivos e/ou antiangiogênicos e sem história de radioterapia na região da cabeça e pescoço (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLO FACIAL SURGEONS, 2007).

A literatura científica relata que a BRONJ acomete mais a mandíbula (65%) que a maxila (26%), mas pode envolver ambas as arcadas (9%) (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006). Por serem mais volumosas e vascularizadas, as mandíbulas possuem concentrações de Bisfosfonatos elevadas e, por isso, são mais diagnosticadas com BRONJ (MARX, 2003; DURIE; KATZ; CROWLEY, 2005). Em 40% dos casos ocorre espontaneamente, e o envolvimento bilateral foi ligeiramente mais comum na maxila. Tem maior tendência a ocorrer em pacientes do sexo feminino e na região posterior de mandíbula (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006).

A grande maioria de casos de BRONJ relatados estão associados ao Zoledronato intravenoso e/ou Pamidronato intravenoso para o tratamento de mieloma múltiplo ou metástases ósseas (RUGGIERO et al., 2004; MARX et al., 2005; MIGLIORATI et al., 2005; PURCELL; BOYD, 2005). A incidência de BRONJ em pacientes que usam bisfosfonatos intravenoso é de 0,8-12%. Os pacientes com câncer são o grupo de maior risco, pois recebem altas doses de medicamentos e têm múltiplos outros fatores de risco para BRONJ, como a quimioterapia, radioterapia e má nutrição. Porém, BRONJ também foi relatado em pacientes que tomaram Bisfosfonatos administrados por via oral para o tratamento da osteopenia, osteoporose e doença de Paget. A incidência relatada para esse tipo de administração é de 0,01-0,04% (GREEN, 2004; MARIANI et al., 2005).

Clinicamente, as lesões intrabuciais são caracterizadas por áreas de osso duro, amarelado, exposto com bordas lisas ou irregulares (WALTER et al., 2008). Em um terço dos casos é indolor, mas é bastante variável e alguns pacientes relatam dor, inchaço, inflamação e formação de abscesso (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLO FACIAL SURGEONS, 2007). Quando é radiograficamente visível, BRONJ aparece na imagem como uma radiolucidez, podendo frequentemente ser diagnosticada, erroneamente, como um cisto ou lesão periapical (CHIANDUSSI et al., 2006). O quadro clínico pode evoluir para sinusite maxilar secundária, formação de fístula intra e extraoral, sequestros ósseos, parestesia secundária e fratura patológica, causando morbidade significativa (POLIZZOTTO; COUSINS; SCHWARER, 2006). A análise histopatológica geralmente revela fragmentos ósseos necróticos, sequestros ósseos cheios de

glóbulos vermelhos, presença de células inflamatórias e colônias bacterianas abundantes, achado quase universal em quadros de BRONJ (LEE et al., 2013).

A etiologia da BRONJ ainda não foi definida, mas a literatura indica que seja multifatorial. Hipóteses incluem alterações na remodelação óssea, inflamação local, microtrauma constante, toxicidade dos Bisfosfonatos aos tecidos moles, inibição da angiogênese e infecção bacteriana (PURCELL; BOYD, 2005; WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006). Foi relatado por vários estudos que o principal fator etiológico para BRONJ é a extração dentária ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos (MARX et al., 2005; FILLEUL; CROMPOT; SAUSSEZ, 2010; MOINZADEH et al., 2013).

Alguns fatores locais foram sugeridos como potenciais facilitadores da BRONJ e não podem ser subestimados, são eles: má higienização bucal, lesão periapical, doença periodontal e trauma local causado por próteses dentárias mal adaptadas (MIGLIORATI, 2005; FERREIRA; CASADO; BARBOZA, 2007; ANDRADE; ASPRINO, 2014). O tabaco também foi negativamente associado ao desenvolvimento da BRONJ, assim como é determinante em inúmeras patologias bucais. Na cavidade oral, o fumo atrasa a cicatrização de feridas, piora a doença periodontal e também promove alterações teciduais. Além disso, a nicotina aumenta a vasoconstrição, levando a quadros de isquemia que podem agravar e acelerar o desenvolvimento das lesões de BRONJ (LODI et al., 2010; BEJARANO et al., 2017).

Além desses, os fatores de risco sistêmicos podem incluir doenças oncológicas subjacentes como câncer de mama, câncer de próstata ou mieloma múltiplo, diabetes e osteoporose e outros medicamentos usados pelos pacientes, como: quimioterapia sistêmica, outros agentes anti-angiogênicos, imunossupressores e esteróides. Vários estudos observaram uma maior incidência de BRONJ em pacientes submetidos a essas terapias combinadas (RAJKUMAR et al., 2002; WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006). Além disso, a dose do medicamento e a duração do tratamento interferem diretamente no desenvolvimento do quadro (ALLEN; BURR, 2009; LANDESBURG et al., 2011).

Alsalleeh et al. (2016) descreveram um caso clínico em que associa o uso de um medicamento comum para artrite reumatoide, o Metotrexato, ao desenvolvimento de um quadro de BRONJ. Uma mulher portadora de osteoporose e artrite

reumatóide, em uso de Alendronato, teve um dente extraído que não cicatrizou e tornou o dente vizinho sintomático. Tratava-se de um quadro de BRONJ, porém o elemento foi tratado com abscesso apical crônico, passou por cirurgia paraendodôntica, mas acabou sendo extraído devido à falta de melhora dos sinais e sintomas. Três meses após a exodontia, quando a cicatrização estava quase completa, a paciente apresentou exposição óssea, com conteúdo purulento e relatou estar em uso do Metotrexato há dois meses, devido ao agravamento da artrite. Após biópsia, houve confirmação da recidiva de BRONJ e então o dentista e o médico da paciente optaram pela suspensão do Metotrexato. A cicatrização progrediu devagar e após 18 meses radiografia periapical mostrou textura óssea normal. Mais estudos que explorem a relação do Metotrexato com o BRONJ são necessários, pois a artrite reumatóide é uma condição comum nos pacientes com osteoporose, e a associação dos medicamentos usados pode aumentar a incidência de BRONJ.

Com base numa ampla revisão da literatura científica a ADA definiu algumas conclusões a respeito da BRONJ (HELLSTEIN et al., 2011):

1. É muito pequeno o risco de um paciente que não tem câncer desenvolver BRONJ, com uma prevalência estimada em 0,1% em uma grande amostra de indivíduos.
2. A BRONJ, na maior parte dos casos, está associada a condições médicas e odontológicas específicas (intervenções que aumentem o risco de traumatismo ósseo, extrações dentárias principalmente), mas também pode ocorrer de forma espontânea.
3. Pacientes com idade superior a 65 anos, portadores de próteses dentárias, doença periodontal ou diabetes, tabagistas e em uso prolongado de Bisfosfonatos (mais que dois anos) estão relacionados com maior incidência de BRONJ. O uso crônico de corticosteróides parece não ser um fator de risco consistente.
4. O cirurgião-dentista deveria ser informado pelo médico sempre que este prescrever ou estiver pretendendo prescrever um agente antirreabsortivo ao paciente.
5. Embora o médico e o dentista não possam eliminar a possibilidade de desenvolvimento da BRONJ, o paciente deve estar consciente que as consultas

odontológicas regulares e a manutenção de uma ótima higiene bucal são condições essenciais para diminuir o risco da doença.

6. O cirurgião-dentista deve fazer anamnese completa e investigar a história médica do paciente com relação à osteoporose, osteopenia e o uso de agentes antirreabsortivos.

Mosaferi et al. (2016) descreveram um caso clínico em que um quadro de BRONJ foi confundido com um problema de origem odontogênica. Uma mulher com queixa de dor apresentava clinicamente apenas a presença de fístula drenante e radiograficamente uma radiolucência periapical e alargamento do ligamento periodontal na região dos elementos 22 e 23. Após tratamento endodôntico de ambos os dentes, a sintomatologia dolorosa não cessou e a paciente passou por uma cirurgia paraendodôntica, também sem melhora do quadro. O dentista então optou pela exodontia do elemento 23 e uma semana depois as lesões expandiram também para o lado direito da maxila. A tomografia computadorizada por feixes cônicos revelou a perfuração do córtex palatino e formação de sequestros ósseos. Só então o profissional questionou mais incisivamente a paciente sobre o consumo de medicamentos e ela informou ter usado o Zoledronato intra-venoso, nos últimos quatro anos, para prevenir a metástase óssea. Essa informação levantou a suspeita de BRONJ e uma biópsia foi solicitada. A avaliação histológica mostrou áreas de osso necrótico com sinais de infecção e também regiões com aumento de turnover ósseo compatível com BRONJ e então houve o correto diagnóstico. Por ter sinais e sintomas parecidos com as infecções odontogênicas muitas vezes BRONJ pode ter o diagnóstico tardio ou incorreto. Uma anamnese completa é fundamental para evitar essas ocorrências.

O tecido ósseo adulto é caracterizado pela presença de íons cálcio e fosfato, que formam os cristais de hidroxiapatita, elemento responsável pela função de apoio mecânico e pelo qual os Bisfosfonatos têm alta afinidade. Essa propriedade explica o longo período de retenção dos Bisfosfonatos no tecido ósseo, que pode ser de cerca de dez anos ou mais. Como não ocorre a metabolização e eliminação completa do fármaco, acredita-se que seu uso prolongado interfira no processo de remodelação óssea por vários anos, mesmo após a interrupção do tratamento. Tal

informação é de grande valia e deve ser considerada durante o planejamento do tratamento odontológico (RUSSELL et al., 2008; ANDRADE; ASPRINO, 2014).

É consenso na literatura científica que o paciente que irá iniciar a terapia com Bisfosfonatos deve passar por uma avaliação oral completa. Restos radiculares e dentes não restauráveis devem ser extraídos, incluindo aqueles com mobilidade, envolvimento de furca e grandes lesões periapicais, bem como terceiros molares impactados e associados a cistos odontogênicos (RUGGIERO et al., 2009).

Os cuidados durante a cirurgia oral devem ser tomados a fim de evitar formação de espículas ósseas que poderiam ferir o tecido mole. Portanto, a alveoloplastia e a cicatrização por primeira intenção são de extrema importância. Pacientes com exostoses ósseas associadas a uma fina mucosa e alto risco de trauma também devem ser considerados para cirurgia modeladora (HELLSTEIN et al., 2011).

Após o início da terapia com os Bisfosfonatos, os pacientes devem ser acompanhados, em média, a cada seis meses para manter e incentivar a saúde bucal e evitar o aparecimento de agravos. Os pacientes com maior risco para BRONJ devem ter o intervalo de acompanhamento reduzido para identificar a necrosena fase mais inicial possível (RUGGIERO et al., 2009).

Os cuidados preventivos incluem o controle de cárie, tratamento periodontal básico e restaurador e, quando necessário, tratamento endodôntico convencional. Em caso de dentes não-restauráveis, pode-se remover as coroas e tratar o remanescente endodônticamente para se evitar as extrações dentárias (RUGGIERO et al., 2009; GALLEGU et al., 2011).

Em pacientes com maior risco de desenvolver BRONJ, ou seja, aqueles que fizeram uso de Bisfosfonatos intravenosos, por mais de três anos, a cirurgia dentoalveolar deve ser evitada (HELLSTEIN et al., 2011). Quando for possível, o tratamento endodôntico é preferível à exodontia, pois esse tipo de procedimento não foi identificado como fator de risco para BRONJ (BORRAMEO et al., 2011).

O risco de desenvolvimento de BRONJ após o tratamento endodôntico entre os pacientes que receberam medicação Bisfosfonato é desconhecida (RUGGIERO et al., 2009), mas foi associado em apenas 0,8% de todos os casos em um estudo

(MARX et al., 2005). Considerada como a alternativa preferencial à extração, o tratamento endodôntico deve ser realizado com cautela. Deve-se evitar a sobre instrumentação e a extrusão de microrganismos para os tecidos periapicais. Em 2008, Sedghizadeh et al. demonstraram, em uma série de casos clínicos, que microrganismos presentes em infecções pulpares, periapicais e periodontais também foram encontrados por meio de microscópio de varredura em sítios de osteonecrose. Embora não esteja claro na literatura se a infecção é um fator de risco para BRONJ, é importante evitar a extrusão de debris durante a instrumentação radicular.

Os mecanismos de ação dos Bisfosfonatos incluem redução da remodelação óssea e inibição de mediadores da reabsorção. Em processos que induzem à reabsorção óssea, como movimentação ortodôntica e periodontites apicais, a perda óssea é reduzida pelo uso de Bisfosfonatos (XIONG et al., 2010). Porém, a formação da periodontite apical é um processo inflamatório de defesa do organismo frente à infecção endodôntica e o uso dos Bisfosfonatos pode prejudicar esse mecanismo de defesa, causando o avanço da infecção endodôntica para além do periápice. (SHINODA et al., 2008; TOUSSAINT et al., 2009). Fazem-se necessários estudos que busquem identificar a influência da redução de perda óssea no reparo de periodontites apicais.

Em relação à cura dos tecidos periapicais após o tratamento endodôntico, as evidências científicas são limitadas, mas demonstram que os Bisfosfonatos não interferem no processo. Uma revisão sistemática publicada em 2017 analisou se havia associação entre o uso dos Bisfosfonatos e o desfecho do tratamento endodôntico (AMINOSHARIAE et al., 2017). Apenas um dos artigos selecionados avaliou a cura das lesões perirradiculares entre pacientes que tomavam bisfosfonatos orais. Esse estudo comparou o resultado do tratamento endodôntico entre pacientes que tomavam bisfosfonatos orais a pelo menos um ano e os que nunca tomaram. A remodelação óssea é um componente crítico no desenvolvimento e cura das lesões perirradiculares. A taxa geral de cicatrização foi menor (73,5 %) para o grupo Bisfosfonato em comparação com o grupo controle (81,6%), porém

essa diferença não foi estatisticamente significativa. Ao comparar as taxas de sucesso, o tratamento inicial foi mais bem-sucedido (81,4%) que os retratamentos (61,5%) (HSIAO; GLICKMAN; HE, 2009).

Um estudo retrospectivo comparou o sucesso do tratamento endodôntico convencional em pacientes que estavam recebendo zolendronato intravenoso por menos de um ano e mais de um ano. Todos os pacientes apresentavam periodontite apical sintomática ou assintomática e após a realização do tratamento endodôntico padronizado os resultados foram analisados. A quantidade de dentes com cicatrização perirradicular foi estatisticamente maior nos pacientes que ingeriam zolendronato por um período de tempo menor. Houve forte evidência de uma associação entre a duração do uso do zolendronato e o sucesso endodôntico ( $p < 0,05$ ) (DERECI et al., 2016).

Os Bisfosfonatos foram utilizados em um estudo com animais na superfície de dentes avulsionados e reimplantados. Como inibem a reabsorção óssea através da inibição da proliferação e atividade dos osteoclastos, o estudo sugeriu e provou que os Bisfosfonatos podem ser benéficos na prevenção da reabsorção radicular após reimplante de dentes avulsionados (LEVIN et al., 2001).

Em outro estudo, o alendronato de sódio também aplicado topicamente em raízes avulsionadas, não foi capaz de prevenir a ocorrência de anquilose dentária; no entanto, reduziu significativamente a ocorrência de reabsorção radicular. Estudos adicionais são necessários para concluir sobre a efetividade dos Bisfosfonatos na prevenção da reabsorção por substituição e também para comparar com os resultados do fluoreto de sódio, considerada a substância ideal para o tratamento da superfície radicular dos dentes avulsos (LUSTOSA-PEREIRA et al., 2006).

O efeito dos Bisfosfonatos intracanal também foi avaliado. Um estudo investigou a capacidade do etidronato utilizado como medicação intracanal inibir a reabsorção por substituição em incisivos avulsionados de macacos, em comparação com a medicação de hidróxido de cálcio. A ideia era que o etidronato iria inibir a formação óssea e, portanto, atrasaria o progresso da substituição de dentina por osso. O espaço do canal serviu como reservatório para liberação, a longo prazo, do



medicamento e era esperado que fosse mais efetivo que sua aplicação tópica na superfície da raiz. No entanto, o tratamento do grupo com etidronato mostrou um desfecho significativamente pior do que hidróxido de cálcio. Reabsorção por substituição e anquilose foram maiores do que no grupo hidróxido de cálcio, com anquilose ocorrendo em mais de 40% da superfície radicular. Os autores acreditam que esse resultado tenha ocorrido devido a dificuldade de difusão do etidronato pelos túbulos dentinários, tornando baixa a concentração do medicamento na superfície radicular (THONG et al., 2009)

Uma outra revisão sistemática de 2017 analisou a literatura para determinar o efeito anti-reabsortivo dos Bisfosfonatos sobre dentes avulsionados e reimplantados. Os autores afirmam que estudos recentes em animais demonstraram que o uso local dos Bisfosfonatos não consegue desencadear quadros de BRONJ. Em 80% dos estudos selecionados, o Alendronato aplicado na superfície da raiz avulsionada impediu a reabsorção radicular, embora em 20% dos trabalhos o Alendronato intracanal não teve efeito significativo na reabsorção. Já o Etidronato intracanal acelerou a reabsorção. (NAJEEB et al., 2017). Em um estudo, a aplicação superficial de Zoledronato foi mais efetiva na prevenção da reabsorção radicular do que o Alendronato, fato que pode ser explicado pela maior afinidade com a hidroxiapatita do Zoledronato. Concluíram também que, até agora, nenhum estudo foi capaz de estabelecer por que os Bisfosfonatos são ineficazes como medicamentos intracanaís (YOO et al., 2015). Uma razão possível pode ser a diferença na interação de Bisfosfonatos com osso e dentina, já que encontraram um estudo *in vitro* que observou um efeito citotóxico do Zoledronato sobre odontoblastos (BASSO et al., 2013). Portanto, são necessários mais estudos para que os Bisfosfonatos possam ser utilizados como medicação intracanal.

Há estudos científicos que associam o desenvolvimento de BRONJ ao uso dos grampos para isolamento absoluto durante o tratamento endodôntico. Isso pode ser causado pelo trauma do tecido ósseo marginal durante a colocação do grampo e, portanto, deve ser dada atenção especial para essa etapa do tratamento, a fim de

evitar trauma aos tecidos gengivais. Uma alternativa pode ser o uso de cunhas para estabilizar a borracha ao invés dos grampos (KYRGIDIS, 2010; GALLEGO et al., 2011).

Recomenda-se também um bochecho com Clorexidina por um minuto antes do início do tratamento endodôntico. Tal precaução reduziria a carga bacteriana na boca e diminuiria a bacteremia causada por um trauma aos tecidos moles (COUSIDO et al., 2010). Além disso, todas as medidas de biossegurança devem ser tomadas a fim de trabalhar sob condições assépticas. Remoção da cárie, isolamento absoluto, desinfecção do dente e do lençol de borracha (pode ser feita esfregando uma solução desinfetante tal como etanol a 80% durante 2 min) são etapas de extrema importância e que não podem ser negligenciadas (PETERS et al., 2002).

Em relação aos anestésicos locais, indica-se o uso de soluções sem vasoconstritores uma vez que a vascularização comprometida é um fator de risco para osteonecrose e os Bisfosfonatos já exercem uma ação antiangiogênica (TARASSOFF; CSERMAK, 2003; SOLTAU et al., 2008)

Não existe um consenso sobre a administração de antibioticoterapia profilática em pacientes em uso de Bisfosfonatos antes do tratamento endodôntico não cirúrgico. É preciso avaliar o risco e o benefício dessa profilaxia. Deve-se considerar o risco de alergias ou indução de resistência ao antibiótico, embora seja baixo após uma dose única de antibióticos profiláticos. Outro ponto a ser considerado é a imunossupressão que os pacientes com câncer e em quimioterapia apresentam e que podem resultar em complicações infecciosas, principalmente nos casos de polpas necróticas (infectadas). Nesse ponto, a profilaxia antibiótica de dose única pode ser defendida, uma vez que descartadas as alergias, o risco de efeitos adversos é mínimo. A Amoxicilina apresenta-se como a primeira escolha já que espécies de *Actinomyces* são comuns em BRONJ. Nos pacientes com intolerância à Amoxicilina, a Clindamicina é uma alternativa adequada. Se vários dentes precisam ser tratados e se possível for, devem ser tratados de uma só vez, a fim de aproveitar a cobertura antibiótica (SMITH et al., 2005). Como o benefício da profilaxia antibiótica não é comprovada, nenhuma recomendação de dosagem pode ser

sugerida e é adequado que se faça a comunicação com o médico do paciente (MOINZADEH et al., 2013).

Quando as cirurgias forem necessárias, o dentista precisa orientar o paciente a bochechar a solução de Digluconato de Clorexidina 0,12% antes do procedimento cirúrgico e até que complete o processo de reparo (o protocolo mais preconizado é duas vezes ao dia, durante quatro a oito semanas). Além disso, alguns autores sugerem que a profilaxia antibiótica sistêmica antes e depois (geralmente um dia antes e três a sete dias após) dos procedimentos envolvendo tecido ósseo, pode reduzir as chances de desenvolver BRONJ. Quando se trata de procedimentos cirúrgicos endodônticos as recomendações são semelhantes (HELLSTEIN et al., 2011).

Antes de iniciar o tratamento odontológico, o paciente deve estar ciente de seus riscos e benefícios. O paciente deve ser orientado de forma clara sobre o risco de desenvolver BRONJ, como a doença se manifesta, suas consequências e formas de tratamento. O consentimento informado por escrito deve ser considerado (RUGGIERO et al., 2009; DICKINSON et al., 2009).

A suspensão do tratamento com os agentes antirreabsortivos anteriormente ao tratamento odontológico é defendida por alguns pesquisadores, mas não é amplamente aceita (RUGGIERO et al., 2009). Devem-se considerar as consequências negativas que a suspensão da terapia pode ter na evolução da doença do paciente, como o desenvolvimento de metástases ósseas, a progressão de lesões osteolíticas e a recorrência da dor. Além disso, a interrupção dos Bisfosfonatos não elimina o risco de desenvolver a BRONJ devido à retenção prolongada do fármaco ao tecido ósseo, e, portanto, a descontinuação do tratamento dificilmente será considerada (PATEL et al., 2010; MCLEOD; BRENNAN; RUGGIERO, 2012).

Quando a BRONJ acontece, alguns protocolos de tratamento são descritos para o manejo da doença, visando à manutenção da qualidade de vida, controle da dor e da infecção e prevenção de novos pontos de necrose e fratura (RUGGIERO, 2013). Os procedimentos incluem: medidas de higiene bucal, uso de antissépticos, antibioticoterapia sistêmica, debridamento local superficial, ressecção óssea,

oxigenoterapia hiperbárica e debridamento local associado com plasma rico em plaquetas ou com retalho cirúrgico para fechamento da ferida em camadas (PAUTKE et al., 2009).

Embora, o Conselho de Assuntos Científicos da ADA tenha relatado que ainda não existem estudos científicos suficientes para garantir que determinados exames possam prever o risco de BRONJ, alguns autores os recomendam (AVOLIO et al., 2010; HELLSTEIN et al., 2011). A dosagem de certos marcadores biológicos que evidenciam a remodelação óssea tem sido utilizada para analisar o risco de o paciente desenvolver BRONJ. Os principais testes são: o CTX-plasmático, o nível de hormônio da paratireóide (PTH) e a dosagem sérica de fosfatase alcalina, sendo o primeiro deles o mais amplamente utilizado. O CTX-plasmático é resultante da degradação da matriz óssea orgânica e portanto, indicador químico de remodelação óssea, principalmente em pacientes com osteopenia ou osteoporose. Porém já foi relatado que a dosagem CTX também permite avaliar o nível da atividade metabólica do osso mandibular e assim pode ser usado para determinar o risco de desenvolver BRONJ e guiar na decisão do plano de tratamento do paciente (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; KUNCHUR et al., 2009; LAZAROVICI et al., 2010).

### **3 CONCLUSÃO**

Devido à atual falta de evidências científicas quanto a medidas terapêuticas eficazes no tratamento da BRONJ, a prevenção ainda é a melhor opção no enfrentamento desta grave patologia. O paciente em uso de agentes antirreabsortivos deve receber acompanhamento odontológico próximo pelo resto de sua vida, a fim de diagnosticar quadros de BRONJ inicialmente e deve estar ciente de seu papel nesse processo. Sem colaboração, a prevenção e o tratamento podem ficar comprometidos, bem como levar à diminuição da qualidade de vida.

A Endodontia, em particular, é uma especialidade de grande importância no tratamento dos pacientes com BRONJ, pois é considerada como a alternativa preferencial, quando possível, à extração dentária. Evidências científicas demonstram que além de não ser identificado como fator de risco para BRONJ, o tratamento endodôntico não é influenciado pelo uso dos Bisfosfonatos. No entanto, o profissional deve evitar, ao máximo, danos aos tecidos perirradiculares durante o tratamento, tendo bastante cautela no pré, trans e pós-operatório.

#### 4 REFERÊNCIAS

AGHALOO TL, FELSENFELD AL, TETRADIS S. Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. **J Oral Maxillo FacSurg.** 2010; 68 (5):959-63.

ALLEN MR, BURR DB. The pathogenesis of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** 2009; 67, 61–70.

ALSALLEEH F, KEIPPEL J, LYDE ADAMS L, BAVITZ B. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of Jaw Reoccurrence after Methotrexate Therapy: A Case Report. **J Endod.** 2014; 40:1505–1507.

American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeons. American Association of Oral and Maxillo Facial Surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillo facial Surgery.** 2007; 65, 369–76.

AMINOSHARIAE A, KULILD JC, MICKEL A, FOUAD AF. Association between Systemic Diseases and Endodontic Outcome: A Systematic Review. **J Endod.** 2017;43:514–519.

ANDRADE ED, ASPRINO L. Pacientes fazendo uso de Bisfosfonatos. In: Terapêutica medicamentosa em odontologia 3ª Edição. **São Paulo: Artes Médicas,** 2014. Capítulo 26, 232-238.

AVOLIO G, BRANDAO C, MARCUCCI M, ALONSO G. Use of the plasma CTX for assessing the bone activity of the mandible among osteopenic and osteoporotic patients. **Braz Oral Res.** 2010;24(2):250-5.

BASSO FG, TURRIONI APS, HEBLING J, DE SOUZA COSTA CA. Effects of zoledronic acid on odontoblast-like cells. **Arch Oral Bio.** 2013; 58:467–73.

[BEJARANO](#) E, [FIGALLO](#) M, [CORRALES](#) A, [RUIZ](#) M, [OYAGÜE](#) R, [PÉREZ](#) J, [LAGARES](#) D. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. [J Clin ExpDent](#). 2017; 9(1): 141–149.

BORRAMEO GL, TSAO CE, DARBY IB, EBELING PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. **Australian Dental Journal**. 2011; 56: 2–9.

CASTRO LF, FERREIRA AG, FERREIRA EI. Bisfosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Quim. Nova**. 2004; 27:456-460.

CHIANDUSSI S, BIASOTTO M, DORE F, CAVALLI F, COVA MA, DI LENARDA R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofacial Radiology**. 2006; 35, 236–43.

COUSIDO MC, TOMAS CARMONA I, GARCIA-CABALLERO L, LIMERES J, ALVAREZ M, DIZ P. In vivo substantivity of 0.12% and 0.2% chlorhexidine mouth rinses on salivary bacteria. **Clinical Oral Investigations**. 2010; 14, 397–402.

DERECI O, ORHAN EO, IRMAK O, AY S. The effect of the duration of intravenous zoledronate medication on the success of non-surgical endodontic therapy: a retrospective study. **BMC Oral Health**. 2016; 16:9.

DICKINSON M, PRINCE HM, KIRSA S, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for prevention and treatment. **Intern Med J**. 2009; 39:304–316.

DURIE BG, KATZ M, CROWLEY J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med.** 2005; 353(1):99–102.

FERREIRA JR. CD, CASADO PL, BARBOZA ESP. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos na odontologia. **Rev Periodontia.** 2007; 17(4):24-30.

FILLEUL O, CROMPOT E, SAUSSEZ S. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. **Journal of Cancer Research and Clinical Oncology.** 2010; 136, 1117–24.

FLEISCH H, RUSSELL RG, STRAUMANN F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. **Nature.** 1966; 212, 901–3.

GALLEGO L, JUNQUERA L, PELAZ A, BOBES CD. Rubber Dam Clamp Trauma During Endodontic Treatment: A Risk Factor of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw? **J Oral Maxillofac Surg.** 2011; 69: e93-e95.

GREEN JR. Bisphosphonates: pre clinical review. **Oncologist.** 2004; 9 Suppl 4:3-13.

HELLSTEIN JW, ADLER RA, EDWARDS B, JACOBSEN PL, KALMAR JR, KOKA S, et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. **J Am Dent Assoc.** 2011; 142(11):1243-51.

HSIAO A, GLICKMAN G, HE J. A Retrospective Clinical and Radiographic Study on Healing of Periradicular Lesions in Patients Taking Oral Bisphosphonates. **J Endod.** 2009; 35:1525–1528.

KIMMEL DB. Mechanismo faction, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. **J Dent Res**. 2007; 86:1022–33.

KUNCHUR R, NEED A, HUGHES T, GOSS A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopepti detest in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **J Oral MaxillofacSurg**. 2009; 67(6):1167-73.

KYRGIDIS A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in randomized clinical trials. **Breast Cancer Research and Treatment**. 2010; 119, 253–4.

LANDESBURG R, WOO V, CREMERS S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. **Annals of the New York Academy of Sciences**. 2011; 1218, 62–79.

LAZAROVICI TS, MESILATY-GROSS S, VERED I, PARIENTE C, KANETY H, GIVOL N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **J Oral MaxillofacSurg**. 2010; 68(9):2241-7.

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**. 2013.

LEVIN L, BRYSON EC, CAPLAN D, TROPE M. Effect of topical alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth. **Dent Traumatol**. 2001; 17:120–6.

LODI G, SARDELLA A, SALIS A, DEMAROSI F, TAROZZI M, CARRASSI A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. **J Oral MaxillofacSurg**. 2010; 68:107–10.

LUSTOSA-PEREIRA A, GARCIA RB, DE MORAES IG, BERNARDINELI N, BRAMANTE CM, BORTOLUZZI EA. Evaluation of the topical effect of alendronate on the root surface of extracted and replanted teeth. Microscopic analysis on rats teeth. **Dent Traumatol.** 2006; 22: 30–35.

MCLEOD N, BRENNAN PA, RUGGIERO SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. **The surgeon.** 2012; 3 6e4 2.

MARIANI S, MURARO M, PANTALEONI F, FIORE F, NUSCHAK B, PEOLA S, et al. Effect of gamma delta T cells and tumor cells as immune targets of zoledronic acid in multiple myeloma. **Leukemia.** 2005; 19:664-70.

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, CILLO JE JR, 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):2397-410.

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.

MIGLIORATI CA. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** 2005; 99 (2):135.

MIGLIORATI CA, SCHUBERT MM, PETERSON DE, SENEDA LM. Bisphosphonate associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer.** 2005; 104:83-93.

MOINZADEH A-T, SHEMESH H, NEIRYNCK NAM, AUBERT C, WESSELINK PR. Bisphosphonates and their clinical implications in endodontic therapy. **International Endodontic Journal**. 2013; 46, 391–398.

[MOSAFERI H](#), [FAZLYAB M](#), [SHARIFI S](#), RAHIMIYAN S. Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Maxilla Resembling a Persistent Endodontic Lesion. [Iran Endod J](#). 2016; Winter; 11(1): 67–70.

NAJEEB S, SIDDIQUI F, KHURSHID Z, ZOHAIB S, ZAFAR MS, ANSARI SA. Effect of bisphosphonates on root resorption after tooth replantation – a systematic review. **Dental Traumatology**. 2017; 33: 77–83.

PATEL V, MCLEOD NMH, ROGER SN, BRENNAN PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw e a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. **Br J Oral Maxillofac Surg**. 2010; 05

Paula Rosa. Disponível em: <http://www.blog.saude.gov.br/servicos/28978-combate-a-osteoporose-deve-comecar-na-infancia.html> Acesso em: 28 de novembro de 2017.  
PAUTKE C, BAUER F, TISCHER T, KREUTZER K, WEITZ J, KESTING M, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**. 2009; 67:471–6.

PETERS LB, VAN WINKELHOFF AJ, BUIJS JF, WESSELINK PR. Effects of instrumentation, irrigation and dressing with calcium hydroxide on infection in pulp less teeth with periapical bone lesions. **International Endodontic Journal**. 2002; 35, 13–21.

POLIZZOTTO MN, COUSINS V, SCHWARER AP. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the auditory canal. **Br J Haematol**. 2006; 132:114.

PURCELL PM, BOYD IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Med J Aust.** 2005; 182:417-8.

RAJKUMAR SV, HAYMAN S, GERTZ MA, DISPENZIERI A, LACY MQ, GREIPP PR, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. **J Clin Oncol.** 2002; 20:4319-23.

RODAN A, FLEISCH HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. **J. Clin. Invest.** New York, v. 97, no. 12, p.2692-2696, June 1996.

RODAN GA. Mechanism of action of bisphosphonates. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol,** San Diego, v. 38, p. 375-388, 1998.

RUGGIERO SL. Emerging concepts in the management and treatment of osteonecrosis of the jaw. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am.** 2013; 25(1):11-20.

RUGGIERO SL, DODSON TB, ASSAEL LA, LANDESBURG 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: 2–12.

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; 62:527-34.

RUSSELL RG, WATTS NB, EBETINO FH, ROGERS MJ. Mechanism of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. **Osteoporos Int.** 2008;19(6):733-59.

SCULLY C, MADRID C, BAGAN J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. **Implant Dent.** 2006; 15(3):212-8

SEDGHIZADEH PP, KUMAR SK, GORUR A, SCHAUDINN C, SHULER CF, COSTERTON JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2008; 66, 767–75.

SHINODA H, et al. Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis. **J.Pharmacol. Sci.** 2008; 106, 555-558.

SMITH AJ, HALL V, THAKKER B, GEMMELL CG. Antimicrobial susceptibility testing of *Actinomyces* species with 12 antimicrobial agents. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. 2005; 56, 407–9.

SOLTAU J, ZIRRGIEBEL U, ESSER N, et al. Antitumoral and antiangiogenic efficacy of bisphosphonates in vitro and in a murine RENCA model. **Anticancer Research**. 2008; 28, 933–41.

TARASSOFF P, CSERMAK K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. 2003; 61, 1238–9.

THONG YL, MESSER HH, ZAIN RB, SAW LH, YOONG LT. Intracanal bisphosphonate does not inhibit replacement resorption associated with delayed replantation of monkey incisors. **Dent Traumatol**. 2009; 25:386–93.

TOUSSAINT ND, ELDER GJ, KERR PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol**. 2009; 4, 221-233.

WALTER C, AL-NAWAS B, GROTZ KA, THOMAS C, THUROFF 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; 54(5):1066–72.

WANG HL, WEBER D, MCCAULEY LK. Effect of long term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **J Periodontol.** 2007; 78(3):584-94.

WOO S-B, HELLSTEIN JW, KALMAR JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **Annals of internal medicine.** 2006; 144(10):753–61.

XIONG H, et al. Effect of alendronate on alveolar bone resorption and angiogenesis in rats with experimental periapical lesions. **Int. Endod. J.** 2010; 43, 485-491.

YOO JE, KIM MS, KWON YD, KIM EC, KIM KC, CHOI SC. Could zoledronic acid prevent root resorption in replanted rat molar? **Dent Traumatol.** 2015; 31: 465–70.