

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE  
DO SUL  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM  
ODONTOLOGIA  
MESTRADO EM CLÍNICAS  
ODONTOLÓGICAS  
CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA  
BUCCO-MAXILO-FACIAIS

ANÁLISE RADIOGRÁFICA PERIAPICAL DE  
CANINOS INFERIORES EM MULHERES  
USUÁRIAS DE BIFOSFONATOS ORAIS

LINHA DE PESQUISA  
Biomateriais e Técnicas Terapêuticas em  
Odontologia

AUTORA  
Susana Vazquez Celhay

ORIENTADOR  
Prof. Dr. Carlos Baraldi

PORTO ALEGRE  
2015

SUSANA VAZQUEZ CELHAY

ANÁLISE RADIOGRÁFICA PERIAPICAL DE CANINOS INFERIORES EM  
MULHERES USUÁRIAS DE BIFOSFONATOS ORAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em convênio com a Universidade de La República, Uruguai, como requisito para obtenção do título de Mestre em Clínicas Odontológicas.

PORTO ALEGRE  
2015

### CIP - Catalogação na Publicação

Celhay, Susana Vasquez  
ANÁLISE RADIOGRÁFICA PERIAPICAL DE CANINOS  
INFERIORES EM MULHERES USUÁRIAS DE BIFOSFONATOS  
ORAIS / Susana Vasquez Celhay. -- 2015.  
54 f.

Orientador: Carlos Eduardo Espindola Baraldi.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Odontologia,  
Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Porto  
Alegre, BR-RS, 2015.

1. bisfosfonatos. 2. Osteonecrose da arcada  
osseodentária associada a bisfosfonatos. 3.  
densidade óssea. 4. radiografia dentária. I. Baraldi,  
Carlos Eduardo Espindola, orient. II. Título.

## AGRADECIMENTOS

À cooperação universitária entre a Universidade da República Oriental do Uruguai e a Universidade Federal do Rio Grande do Sul que possibilitou a tantos a conclusão desta etapa formativa docente.

Ao meu parceiros de rota neste trajeto de nossa formação , que foram solidários e generosos.

Às Profas. Heloísa Dias da Silveira e Mariana Boessio Vizzotto, e aos acadêmicos de pós-graduação em Clínicas Odontológicas – Radiologia: Mathias Ponte Fontana e Priscila Fernanda da Silva, Faculdade de Odontologia da UFRGS, que colaboraram com seus conhecimentos e serviço.

À Profa. Graciela González, Directora do Instituto de Reumatologia do Uruguai, que fez possível a execução do trabalho de campo.

Aos integrantes do Grupo GEOSUR, *Grupo de Estudos de Osteoporosis do Uruguai* que colaboraram com seu tempo, conhecimentos e interesse no tema

À Dra Mercedes Lariccia, quem dedicou horas ajudando na confecção das fichas.

À Jessica, nossa assistente, que nos acompanhou em todas as instâncias da coleta de dados.

Ao Dr. Diego Llanos, quem levou a cabo as tomadas radiográficas segundo os critérios eleitos.

Aos Drs. Pablo Bianco, Tabaré Ravecca e Marinha Angulo, por sua colaboração em todas as etapas deste convênio.

A meu esposo, Dr. Fernando Acosta, quem tem estado sempre apoiando todas as etapas de minha vida acadêmica.

Aos docentes da Cátedra de Patologia e os integrantes do *Departamento de Odontología do Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República*.

A meu orientador, que assumiu este trabalho já iniciado, tendo mostrado dedicação e resolutibilidade como jamais havia recebido.

**Aquele que duvida e não pesquisa, se torna não só infeliz, senão também  
injusto.  
Blaise Pascal  
Cientista, filósofo e escritor francês (1623-1662)**

**Não há nenhum vento favorável para o que não sabe a que ponto se  
dirige.  
Arthur Schopenhauer  
Filósofo alemão (1788-1860)**

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgery
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos (Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws)
BS	bisfosfonatos
CTX	telo-peptídeo carboxi-terminal (Carboxy-terminal-telopeptide)
FPS	farnesil pirofosfato sintetase
GEOSUR	Grupo de Estudio de Osteoporosis del Uruguay
LD	Lâmina dura
LP	Ligamento periodontal
MMP9	metaloproteinase 9 da matriz
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
PLP	Presença de Ligamento Periodontal
RM	Ressonância magnética
TC	Tomografia Computadorizada
UdelaR	Universidad de la República
UFRGS	Universidade Federal Rio Grande Do Sul

## RESUMO

CELHAY, Susana Vasquez. Análise radiográfica periapical de caninos inferiores em mulheres usuárias de bisfosfonatos orais. 54 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

Bisfosfonatos são fármacos moduladores do metabolismo ósseo, prescritos em diferentes regimes de dose, potência, duração e via, para um amplo espectro de doenças ósseas. Dentre estas, osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástases esqueléticas. Nos últimos anos, um número crescente de casos de osteonecrose dos maxilares associadas ao consumo destes medicamentos foi reportado. A busca por alterações morfológicas prévia ao aparecimento da doença pode permitir seu diagnóstico precoce. Objetivos: investigar as alterações na anatomia radiográfica periapical em mulheres usuárias de bisfosfonatos orais. Metodologia: radiografias periapicais de caninos inferiores de 32 pacientes usuárias de bisfosfonatos orais foram comparadas às de 16 pacientes não usuárias. A presença do espaço do ligamento periodontal, a identificabilidade da lâmina dura e a densidade óssea foram avaliadas por examinador cego. Resultados: não houve diferenças na densidade do osso alveolar, tampouco na presença de ligamento periodontal ou na identificabilidade da lâmina dura entre os grupos. Conclusões: o uso de bisfosfonatos orais não se mostrou relacionado a alterações da anatomia radiográfica periapical em mulheres após menopausa, na amostra estudada.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Osteonecrose da arcada osseodentária associada a bisfosfonatos. Densidade óssea. Radiografia dentária.

## ABSTRACT

CELHAY, Susana Vasquez. Periapical mandibular cuspid radiographic analysis of women in oral bisphosphonates therapy. 54 f. Dissertation (Master of Science) – Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2015.

The Biphosphonates are prescribed in different doses, duration and route regimens for a varied specter of bone illnesses (e.g. osteoporosis, Paget`s disease, multiple myeloma, bone metastasis), aiming to modulate the osseous metabolism. In the past 11 years a growing number of cases of osteonecrosis related to biphosphonates therapy were reported. The search for morphologic alterations previous to the symptomatic stages of this disease could improve early diagnosis. Objectives: to evaluate radiographic anatomy in women receiving oral biphosphonates. Patients and methods: standard periapical radiographs from 32 postmenopausal women using oral BS were compared to 16 non-users women for the presence of the space of the periodontal ligament, integrity of lamina dura and periapical bone density, by a blind evaluator. Results: there were no differences for the variables measured. Conclusions: oral BS therapy was not related to radiographic periapical anatomy changes for this sample.

Key words: Bisphosphonates. Bisphosphonates-Associated Osteonecrosis of the jaw. Bone density. Radiography, dental.



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>12</b>
2.1	OS BISFOSFONATOS	12
2.2	OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS.	14
2.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ESTADIAMENTO	18
2.4	IMAGINOLOGIA EM OMB/BRONJ	19
2.5	MANEJO DA BRONJ	22
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>METODOLOGIA</b>	<b>25</b>
4.1	DELINEAMENTO	25
4.2	LOCAL DE REALIZAÇÃO	25
4.3	AMOSTRA	25
4.4	RADIOGRAFIAS E MEDIDAS	26
4.5	AVALIAÇÃO DA IDENTIFICABILIDADE DA LÂMINA DURA	27
4.6	AVALIAÇÃO DO ESPAÇO DO LIGAMENTO PERIODONTAL	28
4.7	ANÁLISE DA DENSIDADE DO OSSO ALVEOLAR	28
4.8	CALIBRAÇÃO	29
4.9	ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4.10	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	30
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>31</b>
5.1	ASPECTOS DEMOGRÁFICOS	31
5.2	DENSIDADE ÓSSEA	31

5.3	PRESENÇA DE ESPAÇO DO LIGAMENTO PERIODONTAL	33
5.4	IDENTIFICABILIDADE DA LÂMINA DURA	33
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>35</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>36</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>40</b>
	<b>APÊNDICE A. FICHA DE AVALIAÇÃO.</b>	<b>50</b>
	<b>APÊNDICE B. APROVAÇÃO ÉTICA</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO A. IDADE E TEMPO DE USO E TIPO DE</b>	<b>53</b>
	<b>BISFOSFONATOS DAS PACIENTES CUJAS</b>	
	<b>RADIOGRAFIAS FORAM INCLUÍDAS NO ESTUDO</b>	

## 1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BS), ou disfosfonatos, são compostos orgânicos com capacidade de capazes de interferir no metabolismo ósseo, diminuindo a osteoclasia. São usados de forma terapêutica, proporcionando um manejo efetivo das enfermidades ósseas, resultando em diminuição da dor e minimizando as complicações relacionadas a doenças como osteoporose, neoplasmas primários ou mestastáticos do tecido ósseo, Doença de Paget, displasias fibrosas e osteogênese imperfeita. São ainda frequentemente indicados como terapia associada na osteoporose, doença caracterizada por uma alteração de massa e arquitetura óssea, que aumenta a suscetibilidade a fraturas (BERGMANM et al., 2009). Estima-se que 10 milhões de indivíduos com mais de 50 anos sofram de osteoporose, resultando em até 190 milhões de prescrições ao ano desta categoria de fármacos (PAZIANAS et al., 2007; MANFREDI et al., 2011).

Os bisfosfonatos são ainda indicados no tratamento de outras enfermidades do tecido ósseo, como o neoplasmas do tecido hematopoiético (mieloma múltiplo) ou metástases de tumores osteotrópicos (mama, próstata, pulmão e rins). Em diferentes doses, vias de administração e duração conforme a natureza e gravidade da doença a ser tratada, o uso destes fármacos reduz a progressão e sintomas da doença, além de evitar a hipercalcemia e suas conseqüências. (MAVROKOKKI et al., 2007; DRAKE; CLARCK; KHOSLA, 2008; MEBROTA, 2009; MANFREDI et al., 2011).

Marx descreveu em 2003 um tipo específico de osteonecrose dos maxilares, associada ao uso de bisfosfonatos (BRONJ). Foi seguido de outros

autores (MEHROTA; ROSENBERG, 2004; MIGLIORATTI et al., 2005; RUGGIERO, 2007; FRESCO; FERNANDES; URIZAR, 2006; ALMAZAROOA; WOO, 2009). Decorridos mais de 10 anos de estudo da doença, sua etiologia e fatores predisponentes ainda não estão claros. Acredita-se que os maxilares sejam os ossos de *turnover* ósseo mais acentuado, o que poderia ter relação com a resposta negativa aos bisfosfonatos. Contudo, a ampla variabilidade de manifestação conduz à hipótese etiológica multifatorial (ALLEN, 2009).

O diagnóstico da BRONJ é clínico, sendo caracterizado pela exposição das superfícies ósseas maxilares, em pacientes recebendo ou com história de terem recebido bifosfonatos. A infecção secundária, principalmente por *actinomyces*, *pode ou não estar presente*. A sintomatologia é igualmente variável, desde pacientes completamente assintomáticos a relatos característicos de dor somática profunda (AAOMS, 2007). A Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial, em 2014, classifica como “em risco” para osteonecrose todos os pacientes tratados com BS orais ou endovenosos.

Um importante número de modalidade de imagens estão relacionados a lesões associadas com BS em indivíduos sintomáticos e assintomáticos. Os exames de imagem são indicados como complementares no diagnóstico da BRONJ, destacando-se a radiografia convencional como primeira escolha. O aspecto radiográfico é variável, incluindo imagens escleróticas, líticas, mistas, periósteo reacional, fraturas patológicas e envolvimento de tecidos moles, presentes apenas nos estágios avançados da doença (VASSILOU; TSELIS ; KARDAMAKIS, 2010). Tais achados radiográficos não são exclusivos da BRONJ, no entanto, sendo comuns a outros tipos de osteomielite (ARCE et al., 2009). Assim, os exames radiográficos possibilitam informações sobre a

evolução da doença e sua magnitude. Mas não há modalidades de *screening* descritas até o momento que permitam indicar estágios subclínicos ou mesmo pacientes em risco de desenvolver a doença.

Dentre os exames radiográficos da rotina do tratamento odontológico, destaca-se a radiografia periapical. Considerado este estudo, também não há trabalhos avaliando a anatomia radiográfica de pacientes usuários de bisfosfonatos assintomáticos e sem sinais clínicos de BRONJ.

Após revisão da literatura a respeito do uso de bisfosfonatos orais, elaboramos o seguinte problema de pesquisa: o uso destes fármacos está relacionado a modificações na anatomia radiográfica periapical?

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 OS BISFOSFONATOS

A série de experimentos que deu origem aos BS como família de compostos osteoativos já é parte da história da terapêutica óssea. Os primeiros experimentos se inspiraram nas evidências de ação do pirofosfato sobre a homeostase cálcica e sua extrema instabilidade diante as pirofosfatases intestinais e renais o que removia possibilidades terapêuticas. Estes fármacos têm ação similar aos pirofosfatos sobre a homeostase cálcica. Os pirofosfatos (P-O-P) são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea, naturalmente presentes não soro e na urina. Os BS possuem semelhança estrutural com este grupo de compostos. A busca de derivados, biologicamente mais estáveis levou ao desenvolvimento dos BS com um carbono no lugar do oxigênio central. Hoje existem derivados das estruturas anteriores (NoN-BPs) e outros mais potentes possuindo nitrogênio em sua composição (N-BPs), para administração oral e endovenosa, com uso contínuo e cíclico e para um número importante de patologias ósseas (MONDELO, 2006).

A ação primária dos BS é a inibição da atividade osteoclástica, decorrente de sua alta afinidade ao cálcio e forte ligação aos cristais de hidroxiapatita, resultando na diminuição da reabsorção óssea (LICATA, 2005). Como a atividade osteoblástica está associada à atividade osteoclástica, o resultado final é uma supressão do *turnover* ósseo. Esta ação traz grande valor a esses fármacos para o manejo da osteoporose, enfermidade decorrente do aumento da atividade osteoclástica e diminuição da osteoblástica. De forma similar, a terapia por BS é útil para outras afecções neoplásicas que envolvem

o tecido ósseo, como metástases e mieloma múltiplo, ao reduzir os eventos relacionados a reabsorção óssea, tais como hipercalcemia, fraturas patológicas e compressão espinhal; reduzindo sintomas álgicos, bem como a necessidade de cirurgia e/ou radioterapia (ALMAZROOA; WOO, 2009).

Quanto à farmacocinética, os BS fixam-se à matriz óssea, permanecendo por tempo prolongado. A meia vida sérica é curta, de poucas horas, mas a meia vida intraóssea pode ser de vários anos, dependendo da porcentagem de remodelação óssea; e se o tecido ósseo é mais trabecular ou cortical (BERTO E MIÑAÑA, 2007). A maior potência dos BF nitrogenados se deve a sua capacidade de inibir a enzima farnesil pirofosfato sintetase (FPS), que participa de maneira crítica na síntese de colesterol e diversos lipídios celulares, em especial pelos osteoclastos. Os FPS são responsáveis, no osteoclasto, pelo do bordo em escova característico desta célula, bem como seu recrutamento, sobrevivência, o tráfico de lisossomas e a estrutura do citoesqueleto.

Ainda que a vida média não seja precisa e permaneça sobre debate, se estima que o alendronato, um potente BS, teria uma vida média de mais de 10 anos depois de uma única dose (MATTHES e DRAKI, 2008). Os BS são classificados de acordo com suas gerações. A primeira é representada pelo clodronato e etidronato, com débil atividade reabsortiva. A segunda geração contém nitrogênio em sua molécula, apresentando maior potência em relação à primeira. Pertencem a esta o alendronato e o pamidronato. A terceira geração é ainda mais potente, tendo como exemplo o zolendronato (VASSILIOU, 2010).

As indicações clínicas para o uso de BS compreendem tratamento da hipercalcemia induzida por tumores, redução das complicações esqueléticas

em paciente com metástase óssea ou mieloma múltiplo; tratamento da osteoporose pós-menopausa, induzida por glicocorticóides ou associada a transplante; aumento da densidade óssea na fibrodisplasia, doença de Paget e osteogênese imperfeita (VASCONCELLOS; DUARTE; MAIA, 2004).

## 2.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS

A osteonecrose dos maxilares secundária ao uso de bisfosfonatos suscita discussão na comunidade científica. Apesar da grande quantidade de publicações existentes, ainda há poucos dados referentes à sua etiopatogenia, havendo muitas hipóteses propostas, nem todas congruentes. O papel do Bs sobre o tecido ósseo norteia os seus efeitos terapêuticos, sendo apontado como a hipótese primária da osteonecrose. Há outras teorias envolvendo a ação dos fármacos sobre outros tipos celulares, no entanto. Os sinais e sintomas da BRONJ iniciam frequentemente após extrações dentárias.

O processo de reparo de uma ferida bucal envolve a proliferação e mobilidade de um complexo cenário de múltiplos tipos celulares, incluindo as células osteogênicas, queratinócitos, fibroblastos e células endoteliais. A fisiopatologia pode envolver um ou mais tipos celulares, ou mesmo a interação entre eles. Estudos prévios descreveram o efeito tóxico dos BS direto sobre o epitélio oral, bem como fibroblastos, de forma a prejudicar a cicatrização de lesões de tecidos moles causadas por cirurgia bucal ou outro trauma, como o relacionado ao uso de próteses dentais (ALLEN; BURR, 2009; SHEPER et al., 2009; COZIN et al., 2011; SAITO et al., 2014). Este potencial de induzir apoptose dos queratinócitos, somado à diminuição da proliferação dos



fibroblastos, pode ser tanto o fator iniciador como perpetuador da exposição óssea, por si só definindo a osteonecrose.

No entanto, Niali e McLeod (2014) recentemente questionaram o papel da toxicidade aos tecidos moles bucais, uma vez que a concentração de BS em tais tecidos não é tão alta a ponto de induzir dano ou morte celular. Deixando-nos de volta à hipótese principal: o efeito sobre as células da matriz óssea.

Os BS induzem apoptose dos osteoclastos e diminuem a remodelação óssea. O efeito supressor máximo ocorre aproximadamente 3 meses após o início da terapia oral, permanecendo constante ao longo do mesmo. (CREMERS e PILLAI, 2005; DRAKE; CLARKE; KHOSLA, 2008). A remodelação está envolvida no processo de renovação e reparo ósseo, a qual exige alta função osteoblástica e osteoclástica. Como os ossos maxilares possuem altas taxas de remodelação, a ação dos BS sobre as funções do osteoclasto podem explicar a uma maior prevalência de osteonecrose nesses sítios (ROGERS, 2004; RUSSEL e WATTS, 2005; MONDELO, 2006; RUSSELL e XIA, 2007). O efeito da baixa de *turnover* ósseo por si só, não é capaz de estabelecer uma clara relação de causa efeito com BRONJ, visto que outros fármacos ant-reabsortivos, os quais causam o efeito similar de diminuição do remodelamento ósseo igualmente deveriam provocar tal condição (HELFRICH, 2005) – fato todavia nem sempre observado. Os osteócitos, células que contribuem para a vitalidade óssea, também têm sido estudados, uma vez que os BS têm efeitos apoptóticos dose dependente sobre eles, mas estes mecanismos não estão claros (MATTHEW, 2009).

Outra hipótese alternativa é o potencial papel modulador dos BS sobre uma variedade de mediadores bioquímicos e citocinas inflamatórias, tais como IL-  $1\alpha$ , IL  $\beta$ , IL 6 e fator de necrose tumoral (TNF) $\alpha$ , presentes nas células do sistema imunológico, como os monócitos e macrófagos; bem como nos osteoclastos e osteoblastos. Trata-se de um achado importante, porque os processos inflamatórios estão relacionados ao aumento da atividade macrofágica (REUBEN et al., 2011)

A manutenção óssea é fundamental para a sua viabilidade. Se a função dos osteoclastos diminui severamente, os osteócitos não são substituídos e a rede capilar óssea não é mantida, resultando em necrose avascular. Reduzida a angiogênese, pode esperar-se por diminuição da remodelação óssea, uma vez que cada unidade de remodelação recebe nutrientes por meio de seus vasos sanguíneos. Desta forma, trata-se de funções dependentes uma da outra. Os BS induzem diminuição da remodelação associada a concomitante redução de angiogênese. (YIN e BAI, 2010). A remodelação possui papel vital no reparo e renovação óssea. Existem evidências de efeitos diretos e indiretos centrados ao redor da viabilidade e integridade dos osteócitos (ALLEN E BURR, 2009). Os osteoblastos e osteócitos têm uma vida média estimada em 150 dias. Se a matriz não é reabsorvida pelos osteoclastos, que liberam as citocinas como proteína morfogénica do osso e fatores de crescimento similar à insulina, não há indução de novos osteoblastos a partir da população de células tronco, permanecendo o sistema haversiano acelular - portanto necrótico. (MARX, R, 2005). A partir da perda da integridade da mucosa, causada por uma úlcera traumática ou cirurgia, este tecido desvascularizado fica exposto ao meio externo contaminado (PANKAJ e RAO, 2012), podendo

ser colonizado por microorganismos, com formação de biofilme de diferentes características conforme o estágios da doença, com o gênero *Actinomyces* sendo predominante (PARIS, SEDGHIZADEH e SATISH, 2009) e potencialmente envolvido em seu desenvolvimento (NIMESH e RUSSO, 2009).

A supressão da angiogênese é outra etiologia discutida. Outros tipos de osteonecrose decorrem da diminuição da vascularização óssea e são classicamente reconhecidas, por exemplo, osteoradionecrose e necrose avascular. Os BS diminuem a angiogênese ativando a expressão da metaloproteinase 9 de matriz (MMP9) macrófaga (CACKOWSKI e ANDERSON, 2010; ZIEBART et al., 2011). Os osteoclastos contribuem para a angiogênese *in vitro* e *in vivo* por um mecanismo que requer a MMP9 de matriz. O ácido zoledrônico interfere indiretamente com a angiogênese atuando sobre a expressão da MMP9 (YIN, 2010).

Fournier et al. (2002) descreveram diminuição significativa de vasos da medula óssea em biópsia de crista ilíaca de pacientes com doença de Paget, após seis meses de tratamento com clodronato. Tal achado suporta a tese de que há alterações vasculares associada ao uso destes fármacos.

Otto et al. (2010) estudou *in vitro* o efeito da concentração de BS, acidificação do meio no mecanismo da BRONJ. Demonstrou que os BS se liberam em maior quantidade em meio ácido, comumente presente em processos infecciosos. Isto pode ter papel importante na patogênese da osteonecrose. Os ácidos presentes no processo inflamatório ampliam os efeitos citotóxicos dos BS e as infecções são bastante frequentes nas estruturas maxilares.

### 2.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E ESTADIAMENTO

A característica clínica mais freqüente da BRONJ é a exposição de osso alveolar com aspecto necrótico, junto à gengiva e mucosas visualmente inflamadas e dolorosas. Na maioria dos casos (70%) a mandíbula é afetada (VASSILLIOU; TSELIS; KARDAMAKIS, 2010). A Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial propôs em 2009 o estadiamento da doença (AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2009):

- Estádio 0: Em risco. Pacientes tratados com BS que não apresentam osso necrótico exposto. Há presença de sintomas ou achados clínicos ou radiográficos inespecíficos (odontalgia sem explicação, mobilidade dentária sem explicação periodontal, fístula sem patologia dental, diminuição do espaço do ligamento periodontal, etc.).
- Estádio 1: Osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
- Estádio 2: Osso necrótico, exposto, com infecção, evidenciada por dor e eritema na região com ou sem supuração.
- Estádio 3: Osso necrótico, exposto, e pacientes com dor, infecção e uma ou mais das seguintes condições:
  - o Fratura patológica;
  - o Fístula extra-oral;
  - o Segmentação óssea, envolvendo bordo mandibular

Ruggiero et al. (2014) na revisão mais recente deste *position paper* - artigo de posicionamento - desta mesma entidade, passa a denominação da

BRONJ para osteonecrose associada a medicamentos; e inclui uma categoria prévia ao estágio 0 – a de pacientes em risco - aqueles que foram tratados com BS orais ou endovenosos.

#### 2.4 IMAGINOLOGIA EM BRONJ

Embora os achados radiográficos não sejam parte dos critérios diagnósticos, eles proporcionam, como em toda patologia óssea, uma valiosa informação a respeito do curso, magnitude e progressão da enfermidade . Até o momento, os achados radiográficos em BRONJ não são específicos e se encontram em outras condições como osteomielite, osteoradionecrose e doença de Paget. Algumas doenças mostram radiograficamente esclerose, formação de novo osso, formação de seqüestros e expansão óssea, o que também se encontra em BRONJ (HIRSHBERG, LEIBOVICH e BUCHNER, 1994; BEDOGNI et al., 2008).

A esclerose medular focal com desorganização microtrabecular e pobre diferenciação córtico-medular em sítios suspeitos foram associados a sintomas iniciais por Bisdas et al. (2008), em uma amostra de 32 pacientes, também em radiografias panorâmicas.

Bedogni et al. (2008) em seu estudo referente a pacientes com BRONJ instalada não fazem referência ao uso de radiografias convencionais, utilizando apenas TC e RM.

O aspecto de BRONJ em TC é variável e inclui áreas de radiolucidez e perda de densidade, destruição cortical, câmbios escleróticos, podendo ser predominantemente líticos ou predominantemente escleróticos. Em RM as alterações ósseas envolvem também os tecidos moles adjacentes. BRONJ é

tipicamente associada a diminuição de intensidade no sinal em T1; e aumentado contraste nas imagens, mostrando grande variabilidade no sinal. Não há muita informação disponível sobre os estádios iniciais da doença (MORAG, 2009).

As radiografias simples acrescentam poucas informações nos estágios iniciais. Entretanto, trata-se do exame complementar mais utilizado com maior frequência na abordagem clínica de qualquer paciente odontológico. Diferentes tipos de imagem tem sido investigados verificando se há achados radiográficos em indivíduos assintomáticos ou com sintomas específicos, durante a terapia com BS (MORAG et al., 2009).

Estudo com 10 pacientes em estágio 0 mostrou presença de junção de osso cortical e esponjoso, proeminência do canal alveolar inferior, marcado espessamento e esclerose de lâmina dura, radiolucidez periradicular e persistência de osso em alvéolo pós-extração (ARCE et al., 2009).

Morag et al. (2009) em estudo de TC e radiografias – periapicais e panorâmicas - de pacientes com BRONJ estádios 1 a 3, encontrou achados radiográficos diversos, incluindo áreas pouco definidas de radiolucidez, destruição cortical, sequestros ósseos e alterações da morfologia radiográfica, de aparência mista, podendo apresentar-se predominantemente líticos ou predominantemente escleróticos.

O uso de ortopantomografia é realizado para uma avaliação inicial de pacientes com BRONJ, sendo características radiográficas: espessamento de lâmina dura, osteólise, esclerose difusa e dificuldades de reparo alveolar após extrações. No entanto, o aspecto radiográfico de pacientes em estágio 0 é menos conhecido. Hutchinson et al (2010) revisaram os estudos de imagem,

incluindo radiografia panorâmica, TC, RM e tomografia de feixe cônico de pacientes com BRONJ. Encontraram áreas escleróticas, desorganização trabecular, esclerose difusa, espessamento da cortical, esclerose do contorno do canal mandibular, e persistência das paredes alveolares após exodontia .

Takaishi et al. (2010) descreveram a preferência da BRONJ por sítios com maior densidade óssea alveolar. Hutchinson et al. (2010) descreveram esclerose difusa sem um padrão típico a partir de radiografias de 30 pacientes com sintomas de BRONJ sem exposição óssea. Outros achados destes autores foram confluência de densidade cortical e esponjosa, proeminência do contorno do canal mandibular, radiolucidez periapical, espessamento da lâmina dura, solução de continuidade cortical bem como persistência do contorno do alvéolo após extrações. Concluíram pela multiplicidade de aspectos radiográficos na doença. Outro estudo de Takaishi et al. (2010) avaliou a densidade óssea ao redor de lesões de BRONJ, comparando 6 casos a um grupo controle de indivíduos não expostos a terapia com BS. Observaram maior densidade óssea ao redor das referidas lesões.

Fleisher et al. (2010) publicaram estudo retrospectivo sobre 66 pacientes com história de terapia com bifosfonatos. Destes, 24 pacientes demonstraram alargamento do espaço correspondente ao ligamento periodontal, sem alterações correspondentes no osso alveolar. Concluíram que este alargamento poderia ser um indicador para o risco de BRONJ.

Urade et al. (2011), estudaram diferentes modalidades de imagem – radiografias panorâmicas, TC e RM – de 568 pacientes de diferentes centros de tratamento no Japão. Observaram o alargamento do espaço do ligamento

periodontal em 4% dos mesmos, além de outros achados tais como esclerose da lâmina dura, osteólise e combinação de diferentes expressões radiográficas.

Hutchinson et al. (2013) encontraram em exames de imagem - radiografias panorâmicas, TC, RM, TC feixe cônico - de 10 pacientes portadores de BRONJ estágio 0, sintomáticos, achados radiográficos incluindo esclerose difusa e focal, ruptura cortical e aumento da espessura da lâmina dura.

Estudos recentes avaliaram a tomografia por emissão de pósitrons (PET) no diagnóstico da BRONJ, sem mostrar maior eficiência do método. (BELCHER et al., 2014)

## 2.5. MANEJO DE BRONJ

Até o momento, não há uma terapia universalmente aceita para BRONJ. Múltiplas modalidades foram sugeridas, de acordo com o estadiamento. A abordagem inicial por meio de antibióticos em tempo prolongado foi descrita como eficaz em até 87% dos casos (HOEFERT et al., 2011). A terapia hiperbárica também foi sugerida, utilizando o potencial do oxigênio hiperbárico em aumentar o *turnover* ósseo. (FREIBERGER, 2009). A pentoxifilina e o tocoferol, têm sido propostos no tratamento de BRONJ. A pentoxifilina é também utilizada no manejo de enfermidades vasculares, como isquemia cardíaca e claudicação intermitente. Ela melhora o fluxo sanguíneo periférico por incremento da flexibilidade do eritrócito e vasodilatação. O tocoferol é um potente inibidor de radicais livres, tem propriedades antioxidantes por meio da inibição de agregação plaquetária. (MAGREMANNE, 2013)



Teriparatide (simil-parathormona) atua como agente anabólico e é usado para o tratamento da osteoporose. Incrementa o número de osteoblastos ativando a síntese de matriz óssea. A nível celular, a teriparatide protege os osteoblastos localizados no perióstio de agentes pró-apoptóticos, estimulando a proliferação osteogênica e a diferenciação de células ósseas a partir das células tronco, o que contribui para seu efeito anabólico. Há diferentes relatos na literatura sobre o uso de teriparatide em BRONJ, com diferentes resultados. (DAYOSOYLU,2013).

O tratamento cirúrgico é indicado em estádios avançados, onde há presença de seqüestros ósseos. Diferentes modalidades de preparação pré-operatória quanto a regimes antibióticos e medidas locais para diminuir a microbiota patológica foram propostas. (Ruggiero et al., 2014). As cirurgias descritas envolvem ressecção seguida ou não de reconstrução primária ou secundária (MARX,2009), com resultados bastante distintos, tanto favoráveis como desfavoráveis.

Considerada as dificuldades e a falta de conhecimento relativo ao manejo da BRONJ, evitar o seu aparecimento é contemporaneamente a medida mais adequada.

### **3 OBJETIVOS**

Avaliar a anatomia radiográfica periapical – identificabilidade da lâmina dura, presença de ligamento periodontal e densidade radiográfica periapical - de pacientes usuárias de BS orais, comparado a não usuárias.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 DELINEAMENTO

Estudo retrospectivo, transversal, analítico do tipo caso-controle.

### 4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO

As radiografias que compuseram a amostra pertenciam a pacientes em atendimento clínico do Departamento de Odontologia do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina (Udelar), Cátedra de Patologia Bucomaxilo e Clínica de Estomatologia da Faculdade de Odontologia Udelar e do Instituto de Reumatologia da Faculdade de Medicina Udelar e MSP, Policlínica de Osteoporose (GEOSUR - *Grupo de estudio de Osteoporosis del Uruguay*).

As análises foram realizadas no Serviço de Radiologia da Udelar e no Laboratório de Processamento de Imagens Digitais (LAPID) da Faculdade de Odontologia da UFRGS.

### 4.3 AMOSTRA

A amostra, de conveniência, foi composta por radiografias periapicais de caninos inferiores, obtida de mulheres pós-menopausa, participantes de um convênio entre a Faculdade de Odontologia (Udelar) e o Instituto de Reumatologia da Faculdade de Medicina (Udelar) envolvendo assistência odontológica a mulheres pós menopausa. As radiografias foram tomadas de forma rotineira dentro da proposta de atendimento deste convênio, o qual

previa um levantamento radiográfico periapical dentre as rotinas da consulta inicial.

Foram incluídas radiografias de pacientes com idade entre 45 e 70 anos, sem história ou indicação de uso de bisfosfonatos (grupo controle), e com uso ininterrupto de no mínimo 5 anos de BS orais - 28 alendronato e 4 residronato (grupo BS). Pacientes com história de uso de outros fármacos com influência no metabolismo ósseo, com caninos inferiores ausentes ou possuindo lesões coronárias extensas ou perirradiculares nos caninos, ou usuários de bisfosfonatos por períodos menores do que 5 anos foram excluídas. Uma radiografia de cada paciente foi incluída, sendo o lado selecionado de forma aleatória (sorteio), nas pacientes que possuíam ambos os caninos mandibulares. Pacientes que recebiam outros fármacos anti-reabsortivos não foram incluídas.

#### 4.4 RADIOGRAFIAS E MEDIDAS

As radiografias foram obtidas por um técnico em radiologia odontológica, com posicionador de filmes de forma a manter o feixe perpendicular à área radiografada, com a distância do tubo ao filme determinada pelo posicionador. Um equipamento Trophy CCX, 70kV, 8 MA, foco 0,7 X 0,7 cm, localizador cilíndrico de 20 cm de comprimento e filtro de alumínio de 1,5 cm foi utilizado, com o tempo de exposição adequado para cada paciente. Os filmes radiográficas KODAC tipo E receberam processamento automático (processador PERI-PRO III). As imagens foram digitalizadas com *scanner* em

300 dpi (HP Scan Jet G4050) e catalogadas de forma a permitir uma avaliação cega.

De posse das imagens o avaliador realizou análise das características relacionadas a seguir.

#### 4.5 AVALIAÇÃO DA IDENTIFICABILIDADE DA LÂMINA DURA

A lâmina dura foi avaliada, considerando-se sua continuidade ao redor de todo segmento do alvéolo contornando a raiz dentária. Foi categorizada dicotomicamente como identificável ou não identificável. Foram realizadas 3 leituras pelo examinador cego, sendo a mediana o dado utilizado.

Figura 1- Exemplo de radiografia periapical cuja lâmina dura foi categorizada como identificável (esquerda) e não identificável (direita).

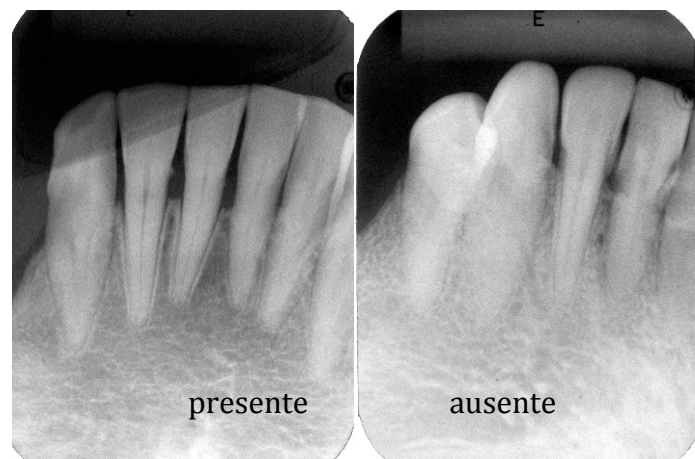


Fonte: da autora, 2013

#### 4.6 AVALIAÇÃO DO ESPAÇO DO LIGAMENTO PERIODONTAL

O espaço do ligamento periodontal foi avaliado, considerando-se sua identificação anatômica em torno da raiz do canino. Foi categorizado dicotomicamente como presente ou ausente. Foram realizadas 3 leituras pelo examinador cego, sendo a mediana o dado utilizado.

Figura 2- Exemplo de radiografia periapical cujo espaço do ligamento periodontal foi categorizado como presente (esquerda) ou diminuído/ausente (direita).



Fonte: da autora, 2013

#### 4.7 ANÁLISE DA DENSIDADE DO OSSO ALVEOLAR

Uma área quadrada no periápice radiográfico do canino, de tamanho 5x5 mm, foi determinada utilizando-se um programa de edição de imagens - o IMAGE J - a fim de avaliar características do osso alveolar periapical. Esta área foi determinada de forma que o seu limite superior se localizasse tangenciando o ápice cementário, incluindo o ligamento periodontal e a lâmina dura.

Essa área óssea foi avaliada no programa IMAGE J (National Institute of Health, EUA), medindo-se a densidade de imagem de forma quantitativa. O programa forneceu a densidade de *pixels*, variável incluída para análise.

Figura 3- Captura de tela mostrando a localização da área quadrada de 5x5mm, cuja densidade de pixels foi determinada pelo programa Image J.



Fonte: da autora, 2013

#### 4.8 CALIBRAÇÃO

A fim de evitar vieses de aferição, a avaliação foi realizada por um único examinador calibrado. O processo de calibração incluiu análise e re-análise de 10 unidades aleatórias de radiografias da amostra, até que se obtivesse variação intra-examinador de índice *kappa* de pelo menos 0,6, nas variáveis presença de ligamento periodontal e lâmina dura. Ainda assim, optamos pela realização de 3 leituras em tempos distintos, utilizando a mediana como o valor a ser aplicado nos testes estatísticos.

#### 4.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores da densidade óssea foram tabulados e a normalidade dos valores verificada pelo teste de Shappiro-Wilk. Confirmada sua normalidade, os valores de densidade de imagem foram testados por meio do teste *t* de Student para comparação das médias entre os grupos, considerando-se valores de  $p < 0,05$  como significativos.

As demais variáveis qualitativas dicotômicas (lâmina dura e espaço do ligamento) tiveram suas distribuições de frequências nos grupos controle, teste 1 e teste 2 avaliadas utilizando-se teste Qui-quadrado ( $X^2$ ) de Pearson. O nível de significância foi estabelecido em 5%.

#### 4.10 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UDELAR, respeitando normativas internacionais de pesquisas em seres humanos, como o Código de Nuremberg (1947), a Declaração de Helsinki (1964), o relatório de Belmont, as diretrizes éticas internacionais para investigação envolvendo seres humanos (1993) e a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (2005).



## 5 RESULTADOS

### 5.1 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Um total de 160 pacientes foram examinadas no convênio a partir do qual se buscaram radiografias para esta pesquisa. Destas, 32 (média de idade 59,89 anos) foram incluídas dentro do grupo BS; e 16 não usuárias no grupo controle (média de idade 59,00 anos). Não foram incluídas radiografias das demais 106 pacientes, por não apresentarem os caninos inferiores; ou por suas radiografias não terem apresentado qualidade adequada.

### 5.2 DENSIDADE ÓSSEA

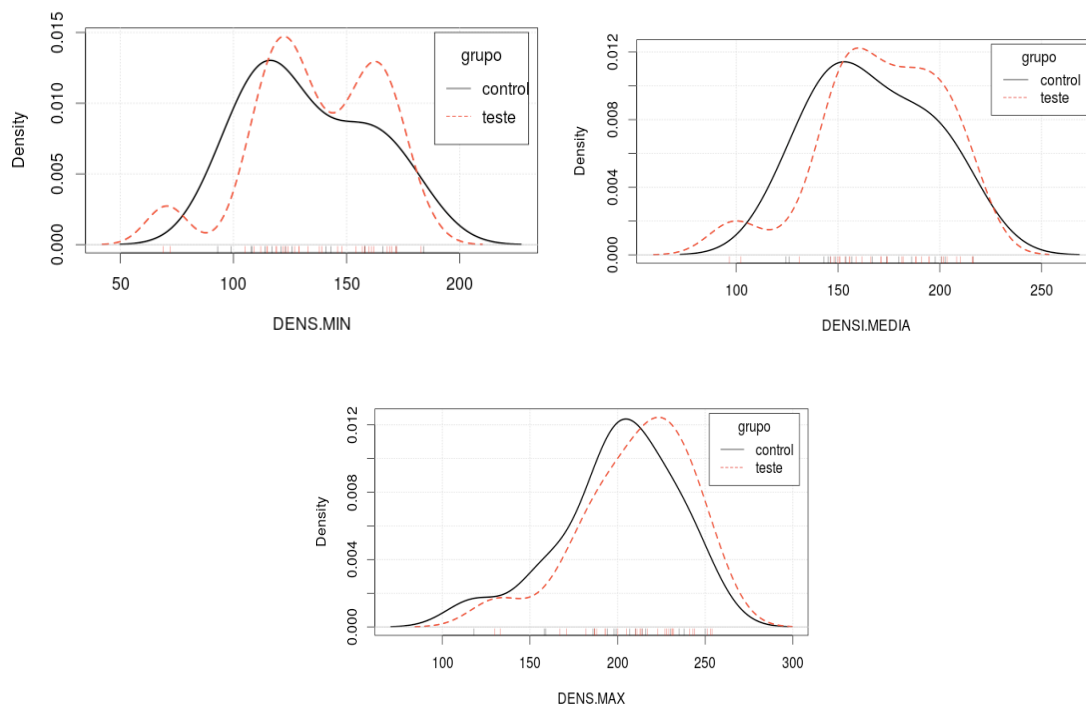
A distribuição dos valores de densidade óssea – mínima, média e máxima - foi normal, segundo o teste de Shappiro-Wilk. Os valores estão exibidos na tabela 1. Não houve diferença significativa entre as densidades medidas. A figura 4 exhibe graficamente os resultados desta variável.

Tabela 1- Médias e desvios-padrão dos valores de densidade radiográfica periapical medidas em radiografias periapicais de mulheres após menopausa usuárias ou não usuárias de bisfosfonatos.

Grupo	n	Idade	tempo de uso	Densidade máxima	Densidade média	densidade mínima
controle	16	59,00	-----	199,93(33,91)	166,82(28,25)	133,19(27,74)
BS	32	59,89	6,29 anos	210,38(31,33)	171,75(29,81)	136,84(28,08)

\*teste t para amostras independentes

Figura 4- Representação gráfica das densidades óssea média, mínima, máxima dos grupos teste e Controle.



Fonte: da autora, 2014

### 5.3 PRESENÇA DO ESPAÇO DO LIGAMENTO PERIODONTAL

A tabela 2 resume os achados de presença e ausência do espaço do ligamento periodontal nos grupos BS e controle. Não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p=0,27$ ).

Tabela 2: frequências absoluta e relativa da presença do espaço do ligamento periodontal em radiografias periapicais de mulheres após menopausa usuárias ou não usuárias de bisfosfonatos.

Grupo	n	Idade	tempo de uso	LP ausente	LP presente
Controle	16	59,00	-----	11 (0,69)	5 (0,31)
BS	32	59,89	6,29 anos	27 (0,84)	5 (0,16)

### 5.4 IDENTIFICABILIDADE DA LÂMINA DURA

A tabela 3 resume os achados de identificabilidade ou não da lâmina dura nos grupos BS e controle. Não houve diferenças significativas entre os grupos. No entanto o valor de  $p=0,06$  não permite descartar que a ausência de diferença se deu pelo reduzido número amostral.

Tabela 3- frequências absoluta e relativa das leituras de identificabilidade da lâmina dura em radiografias periapicais de mulheres após menopausa usuárias ou não usuárias de bisfosfonatos.

Grupo	n	Idade	tempo de uso	LD identificável	LD não identificável
controle	16	59,00	-----	10 (0,63)	6 (0,37)
BS	32	59,89	6,29 anos	22 (0,69)	10 (0,31)

## 6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a possibilidade de encontrar alterações na anatomia radiográfica periapical de pacientes usuárias de BS, comparado a não usuárias deste tipo de fármaco, sem sinais e sintomas de BRONJ. Sua característica inovadora é a de ter buscado alterações em pacientes assintomáticas e sem sinais de doença. A literatura não sugere aspectos radiográficos, ou mesmo referentes a outros exames complementares, preditivos para fases subclínica ou inicial de BRONJ. Fatores preditivos são desejáveis, no intuito de prevenir o aparecimento de sintomas ou mesmo detectar precocemente a doença. Ainda permitiriam identificar pacientes em risco, permitindo evitar cirurgias bucais ou mesmo buscar alternativas para a terapia por BS oral. O manejo tardio desta condição é complexo, discutível e de prognóstico duvidoso. Mais ainda, há uma grande variabilidade dentre os pacientes acometidos pela mesma (BERGMANN, 2008), decorrentes de sua doença de base, ou mesmo estado geral quando do acometimento pela BRONJ.

Elegemos a radiografia do canino inferior por tratar-se de um dente de maior permanência na boca, por ser menos afetada pela cárie e periodontite. Ainda são frequentemente preservados como pilares protéticos. A amostra foi composta por radiografias obtidas dentro da rotina de atendimento de pacientes de um convênio assistencial do Instituto de Reumatologia do Uruguai. Trata-se de um centro de referência nacional para tratamento de osteoporose, recebendo pacientes de todo aquele país. As radiografias foram digitalizadas de forma padronizada, possibilitando medidas de densidade e facilitando os demais procedimentos de pesquisa.

Com respeito a densidade do osso alveolar, os valores foram mais elevados para as usuárias de BS, todavia sem diferenças significativas. Estes achados estão em acordo com estudos prévios de pacientes portadores de BRONJ, cujos valores de densidade óssea descritos foram elevados (TAKAISHI et al., 2010). Também Takashi e Ikeo (2009), em um relato de 6 casos, sugeriram que a BRONJ se instalou em áreas de densidade óssea aumentada. Outros estudos também avaliaram esta variável em pacientes com BRONJ instalada, igualmente não se observando áreas de maior radiopacidade de forma regular. Os achados foram sempre variáveis (MORAG et al., 2009) alternando entre áreas líticas e de esclerose. (HUTCHINSON; O'RYAN. 2009). Bedogni et al. (2008) encontraram grande variabilidade de imagem em portadores de BRONJ, e seu estudo correlacionando imagens de TC e achados histopatológicos. Takaishi; Ikeo; Nakajima (2009), descreveram a partir de 6 casos com BRONJ estabelecida após extração dentária, a ocorrência em sítios de maior densidade, contudo sem sinais prévios de doença. O estudo de Arce et al. (2009) descreveu esclerose e/ou osteólise, ambas difusas, em radiografia simples de pacientes com BRONJ, além de esclerose da margem alveolar. Os achados foram mais expressivos nos casos de maior severidade da doença. Hutchinson et al. (2010) encontraram osteoesclerose focal e difusa em pacientes sintomáticos de estágio 0 de BRONJ, bem como espessamento do canal mandibular. Urade et al. (2011) usaram diferentes tipos de imagem em pacientes com a doença (TC, TM, radiografias), descrevendo achados de sequestros ósseos, osteólise, esclerose e espessamento da cortical do rebordo alveolar.

A presença ou ausência de espaço do ligamento periodontal, no terço apical da raiz, foi avaliada por meio de escore dicotômico. O avaliador considerou haver presença de espaço do ligamento quando foi possível visualizar uma fina imagem radiolúcida entre a lâmina dura e a raiz dentária. Não sendo isto possível, o escore foi de ausência. Tal critério permitiu aferir possíveis características de anquilose. Não encontramos diferenças significativas entre os grupos. O estudo de Assael (2009) descreveu redução do espaço periodontal no estágio 0 de BRONJ. Kenneth, Fleischer e Welch (2010) descreveram aumento do ligamento periodontal como um indicador de risco para BRONJ, em pacientes com a doença estabelecida, relacionando ainda com valores do telopeptídeo-carboxi-terminal (CTX). Sua metodologia foi de comparar o espaço do ligamento periodontal de dentes de áreas afetadas, comparado a de áreas não afetadas. Morag et al. (2009) também não encontraram especificidades em radiografias simples de pacientes com BRONJ. Urade et al. (2011) descreveram aumento deste espaço em 4% de uma amostra de 568 pacientes com BRONJ, avaliados em 258 centros.

Referente à lâmina dura, a encontramos identificável com a mesma frequência em usuárias ou não de BS. Arce et al. 2009, avaliando pacientes com BRONJ, observaram esclerose da lâmina dura e de outras área do osso, aumentando com a progressão da enfermidade. Assim, a esclerose óssea poderia ser um achado tanto em paciente sintomáticos como assintomáticos. Assael (2009) descreveu ainda a persistência do contorno do alvéolo após extração em paciente com BRONJ em estágio 0. Outros achados foram alterações do trabeculado ósseo e outros, denotando grande variabilidade de imagem. Hutchinson et al. (2010) descreveram a esclerose como sendo o

achado mais comum em pacientes com BRONJ sintomáticos, assim como a já referida persistência do contorno alveolar após extração e espessamento da parede do conduto alveolar inferior.

Os achado permitem sugerir que os aspectos avaliados na radiografia periapical não contribuíram para identificar potenciais alterações relacionadas ao uso de BS orais. As limitações deste estudo são semelhantes a outros anteriormente publicados, destacando-se o reduzido tamanho amostral. O desenho do estudo, comparando usuárias a não usuárias, também não permite isolar aspectos alterações que se instalaram após o início da terapia. Outros modelos de estudo podem ser sugeridos, medindo por exemplo as mesmas variáveis analisadas antes e após o início da terapia por BS.



## **7 CONCLUSÕES**

O uso de bisfosfonatos orais não se mostrou relacionado a alterações da anatomia radiográfica periapical em mulheres após menopausa, quando comparadas a não usuárias, na amostra em estudo.

## REFERÊNCIAS

- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 3, p. 69-376, 2007.
- ABTAHI, J.; AGHOLME, P.; ASPENBERG, P. Prevention of osteonecrosis of the jaw by mucoperiosteal coverage in a rat model. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 42, n. 5, p. 632-636, May, 2013.
- ALLEN, M.; BURR, D. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 61-70, May, 2009.
- ALMAZROOA, S.; WOO, S. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. A review. **J. Am. Dent. Assoc.**, Londres, v. 140, n. 7, p. 864-875, July, 2009.
- ANTONINI, F. et al. Management of osteonecrosis of the jaws in patients with history of bisphosphonates therapy. **J. Craniofac. Surg.**, Boston, v. 21, n. 6, p. 1962-1966, Nov., 2010.
- ARCE, K. et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 75-84, May, 2009.
- BEDOGNI, A. et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 105, n. 3, p. 358-364, Mar., 2008.
- BELCHER, R. et al. What is the role of positron emission tomography in osteonecrosis of the jaws? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, n. 2, p. 306-310, Feb., 2014.
- BERGMAN, P. et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. **Int. J. Clin. Pract.**, Oxford, v. 63, n. 1, p. 19-26, Jan., 2009.
- BERT, A.; GÓMEZ, M.; LALIGA, R. ONJ (Osteonecrosis de los maxilares relacionada con bisfosfonatos) Guía para el tratamiento y prevención en Endodoncia. **Gaceta Dental**, n. 179, 2007. Disponível em: <<http://www.gacetadental.com/articulos.asp?aseccion=ciencia&avol=200703&aid=1>>. Acesso em: 13 Dec. 2014

BISDAS, S. et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. **Clinic. Radiol.**, Oxford, v. 63, n. 1, p. 71-77, Jan., 2008.

BURR, D.; ALLEN, M. Mandibular necrosis in Beagle dogs treated with bisphosphonates. **Orthod. Craniofac. Res.**, Oxford, v. 12, n. 3, p. 221-228, Aug., 2009.

ÇANKAYA, M. et al. The effects of chronic zoledronate usage on the jaw and long bones evaluated using RANKL and osteoprotegerin levels in an animal model. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 42, n. 9, p. 1134-1139, Sept., 2013.

CAMPISI, G. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): current dental management designs and issues in diagnosis. **Ann. Oncol.**, London, v. 18, suppl. 6, p. 168-172, June, 2007.

CARDONA, F. et al. Osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. **An. Sist. Sanit. Navar.**, Pamplona, v. 32, n. 3, p. 423-437. Sept.-Dec., 2009.

CARLSON, E.; BASILE, J. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 85-95, May, 2009.

COLEMAN, R. Risk and benefits of bisphosphonates. **Br. J. Cancer.**, London, v. 98, n. 11, p. 1736-1740, June, 2008.

COZIN, M. et al. Novel therapy to reverse the cellular effects of bisphosphonates on primary human oral fibroblasts. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 69, n. 10, p. 2564-2578, Oct., 2011.

CURI, M. et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 2, p. 349-335, Feb., 2007.

DAYISOYLU, E. et al. The effects of adjunctive parathyroid hormone injection on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an animal study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 42, n. 11, p. 1475-1480, Nov., 2013.

DODSON, B. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 44-52, May, 2009.

DRAKE, M.; CLARKE, B.; KHOSLA, S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. **Mayo Clin. Proc.**, Oxford, v. 83, n. 9, p. 1032-1045, Sept., 2008.

FANTASIA, J. Bisphosphonates-what the dentist needs to know: practical considerations. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 53-60, May, 2009.

FEDELE, S. et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. **Am. J. Med.**, New York, v. 123, n. 11, p. 1060-1064, Nov., 2010.

FERNANDEZ, N.; FRESCO, R.; URIZAR, J. Bisfosfonatos y patología oral I. Aspectos generales y preventivos. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, Valencia, v. 11, p. 396-400, 2006.

FITZPATRICK, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws in 3 osteoporotic patients with history of oral bisphosphonate use treated with single yearly zoledronic acid infusion. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 70, n. 2, p. 325-330, Feb., 2012.

FLEISHER, K. et al. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 110, n. 4, p. 509-516, Oct., 2010.

FONDI, C.; FRANCHI, A. Definition of bone necrosis by the pathologist: mini-review. **Clin. Cases Miner. Bone Metab.**, Roma, v. 4, n. 1, p. 21-26, 2007.

FOURNIER, P. et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. **Cancer Res.**, Baltimore, v. 62, n. 22, p. 6538- 6544, Nov., 2002.

FREIBERGER, J. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 96-106, May, 2009.

FRESCO, R.; FERNÁNDEZ, N.; URIZAR, J. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literatura before 2005. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.**, Valencia, v. 11, n. 6, p. 456-461, Nov., 2006.

GARCIA, F. et al. Osteonecrosis mandibular relacionada con el uso de bisfosfonatos. Protocolo de actualización y casos clínicos. Sociedad Española de cirugía bucal. **Rev. SECIB On Line.**, Barcelona, v. 1, p. 16-28, 2008.

GLIKLICH, R.; WILSON, J. Epidemiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. The utility of a national registry. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 71-74, May, 2009.

GOSS, A. et al. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a south australian case series. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, n. 2, p. 337-343, Feb., 2010.

GRANITE, E. Are nitrogen-containing intravenous bisphosphonates implicate in osteonecrosis of appendicular bones and bones other than the jaws? A survey and literature review. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 70, n. 4, p. 837-841, Apr., 2012.

GREY, A. Teriparatide for bone loss in the jaw. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 363, n. 25, p. 2458-2459, Dec., 2010.

GUTTA, R.;LOUIS, P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 104, n. 2, p. 186-93, Aug., 2007.

HERBOZO, P. et al. Severe spontaneous cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 8, p. 1650-1654, Aug., 2007.

HOEFERT, S.; EUFINGER, H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 69, n. 2, p. 362-380, Feb., 2011.

HSIAO, A.; GLICKMAN, G.; HE, J. A retrospective clinical and radiographic study on healing of periradicular lesions in patients taking oral bisphosphonates. Clinical research. **J. Endod.**, New York, v. 35, n. 11, p. 1525-1528, Nov. 2009.

HUTCHINSON, M. et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, n. 9, p. 2232-2240, Sept., 2010.

JUNQUERA, L.; MARTÍN-GRANIZO, R. Diagnóstico, Prevención y Tratamiento de la Osteonecrosis de los Maxilares por Bisfosfonatos. Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral Y Maxilofacial (SECOM). **Rev. Esp. Cir. Oral y Maxilofac.**, v. 30, n. 3, p. 145-156, May, 2008.

KYRGIDIS, A.; TRIARIDIS, S.; ANTONIADES, K. Efectos of bisphosphonates on keratinocytes and fibroblasts having a role in the development of osteonecrosis of the jaw. **Biosci. Hypotheses**, Oxford, v. 2, p. 153-159, 2009.

KYRGIDIS, A.;VAHTSEVANOS, K. "Fatigue"having a role in the pathogenesis of osteonecrosis of the jaws. **Clin. Oral Invest.**, Berlin, v. 13, n. 4, p. 479-480, Dec., 2009.

LANDESBURG, R. et al. Alternative indications for bisphosphonate therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 27-34, May, 2009.

LEE, C.; PIEN, F.; SUZUKI, J. Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws. **Implant. Dent.**, Baltimore, v. 20, n. 5, p. 331-336, Oct., 2011.

- LIM, M. et al. Acute effects after bisphosphonate administration. **J. Korean Med. Sci.**, Seoul, v. 25, p. 1277-1283, 2010.
- LO, J. et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, n. 2, p. 243-253, Feb., 2010.
- LÓPEZ-CEDRÚN, J. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Edinburgh, v. 51, n. 8, p. 874-879, Dec., 2013.
- LOPEZ, E. et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos: revisión sistemática. **Av. Odontostomatol.**, Madrid, v. 23, n. 2, p. 91-101, 2007.
- MAGREMANNE, M.; REYCHLER, H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, n. 2, p. 334-337, Feb., 2014.
- MANFREDI, M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 40, n. 3, p. 277-284, Mar., 2011.
- MATOS, M.; TANNURI, U.; GUARNIERO, R. The effect of zoledronate during bone healing. **J. Orthop. Traumatol.**, Milano, v. 11, n. 1, p. 7-12, Mar., 2010.
- MAREQUE, J.; FERRÉS, E. Protocolo de actuación en pacientes tratados con bisfosfonatos. Bisfosfonatos en odontología: protocolo preliminar. **Rev. Oper. Dent. Endod.**, v. 5, 2007.
- MARX, R. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, Nov., 2005.
- MARX, R. Reconstruction of defects caused by bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 107-119, May, 2009.
- MARX, R.; TURSUN, R. Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 41, n. 3, p. 283-289, Mar., 2012.
- MAVROKOKKI, T. et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 65, n. 3, p. 415-423, Mar., 2007.

McLEOD, et al. In vitro effect of bisphosphonates on oral keratinocytes and fibroblasts. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, n. 3, p. 503-509, Mar., 2014.

MEHROTRA, B. Bisphosphonates-role in cancer therapies. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 5, p. 19-26, May, 2009.

MIGLIORATI, C. et al. Osteonecrosis de la mandíbula y hueso maxilar asociada con los bisfosfonatos: una complicación emergente en el tratamiento de sostén del cáncer. **Cancer.** v. 104, n. 1, p. 83-93, July, 2005.

MIGLIORATI, C. et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. **Nat. Rev. Endocrinol.**, London, v. 7, n. 1, p. 34-42, Jan., 2011.

MONDELO, N. Evaluación experimental de bifosfonatos: aspectos básicos y regulatorios. **Actua. Osteol.**, Rosteol. iv. 2, n. 2, p. 93-103, 2006.

MORAG, Y. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A pictorial review. **Radiographics.**, Oak Brook, v. 29, n. 7, p. 1971-1984, Nov., 2009.

MORETTI, F. et al. A prospective clinical trial for assessing the efficacy of a minimally invasive protocol in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 112, n. 6, p. 777-782. Dec., 2011.

MORRIS, P. et al. Serum N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving bisphosphonates for bone metastase. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 70, n. 12, p. 2768-2775, Dec., 2012.

NAIK, N.;RUSSO, T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: National Cancer Institute. U.S. National Institutes of Health. Hipercalcemia. Disponível em: <[www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/hipercalcemia](http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/hipercalcemia) 10/19/2005> Acesso em: 13 Dec. 2014.

OTTO, S. et al. Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanis. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 68, n. 11, p. 2837-2845, Nov., 2010.

PAUTKE, C. et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a P prospective pilot study. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 69, n. 1, p. 84-91, Jan., 2011.

PAZIANAS, M. et al. A review of the literatura on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. **Clin. Ther.**, Belle Mead, v. 29, n. 8, Aug., 2007.

REUBEN, J. et al. Bisphosphonates inhibit phosphorylation of signal transducer and activator of transcription 3 and expression of suppressor of cytokine signaling 3: implications for their effects on innate immune function and osteoclastogenesis. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 111, n. 2 p. 196-204, Feb., 2011.

RIPAMONTI, C. et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. **Ann. Oncol.**, London, v. 20., n. 1, p. 137-145, Jan., 2009.

ROMERO, K.; FIGUEREDO, G. Osteonecrosis de maxilar inferior inducida por uso de bisfosfonatos. Reporte de caso clínico. **Revista de Imagenología. Epoca II** v. 15, n. 1, p. 27-30, 2010.

RUGGIERO, S. Bisphosphonate –related Osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, p. 13-18, May, 2009.

RUGGIERO, S.; CARLSON, E.; ASSAEL, L. Comprehensive review of bisphosphonate therapy: implications for the oral and maxillofacial surgery patient. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 67, suppl. 1, n. 1, May, 2009.

RUGGIERO, S.; DODSON, T.; ASSAEL, L. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws –2009 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 35, n. 3, p. 119-130, Dec., 2009.

RUGGIERO, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws –2014 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, n. 10, p. 1938-56, Oct., 2014.

RUGGIERO, S. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Clin. Cases Miner. Bone Metab.**, Roma, v. 4, n. 1, p. 37-42, Jan., 2007.

RUGGIERO, S. et al. Osteonecrosis de los maxilares asociada con el uso de bisfosfonatos: revisión de 63 casos. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 62, n. 5, p. 527-534, May, 2004.

RUGGIERO, S. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **J. Oncol. Pract.**, Alexandria, v. 2, n. 1, p. 7-14, Jan., 2006.

SAITO, T. et al. Zoledronic acid impairs re-epithelialization through down-regulation of integrin  $\alpha V\beta 6$  and transforming growth factor beta signalling in a three-dimensional in vitro wound healing model. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 43, n. 3, p. 373-380, Mar., 2014.



SARDELLA, A. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws associated with photodynamic therapy. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 69, n. 10, p. 314-316, Oct., 2011.

SCHEPER, M. et al. Effect of zoledronic acid in oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis. **Br. J. Haematol.**, Oxford, v. 144, n. 5, p. 667-676, Mar., 2009.

SEDGHIZADEH, P. et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. **J. Am. Dent. Assoc.**, Londres, v. 140, n. 10, p. 1259-1265, Oct., 2009.

SENEL, F. et al. Severe osteomyelitis of the mandible-associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. **J. Oral Maxillofac. Surg., Philadelphia**, v. 65, n. 3, p. 562-565, Mar., 2007.

SIEGMUND, T.; ALLEN, M.; BURR, D. Can deterministic mechanical size effects contribute to fracture and microdamage accumulation in trabecular bone? **J. Theor. Biol.**, Amsterdam, v. 265, n. 2, p. 202-210, July, 2010.

SILVERMAN, S.; LANDESBURG, R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. **Am. J. Med.**, New York, v. 122, suppl. 2, p. 33-45, Feb., 2009.

SMIDTH-HANSEN, T. et al. Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 71, n. 9, p. 1532-1540, Sept., 2013.

TAKAISHI, T. et al. A pilot case-control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: response to comments by Taguchi. **Osteoporos. Int.**, London, v. 21, n. 5, p. 815-825, May, 2010.

TREISTER, C.; FRIEDLAND, B.; WOO, S. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.**, St. Louis, v. 109, n. 5, p. 753-764, May, 2010.

TRIPTON, D.; SESHUL, B.; DABBOUS, M. Effect of bisphosphonates on human gingival fibroblast production of mediators of osteoclastogenesis: RANKL, osteoprotegerin and interleukin-6. **J. Periodont. Res.**, Malden, v. 46, n. 1, p. 39-47, Feb., 2011.

TSAO, C. et al. Oral health risk factor for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 71, n. 8, p. 1360-1366, Aug., 2013.

ULMER, M.; JARNBRING, F.; TÖRRING, O. Osteonecrosis of the jaw in Sweden Associated with the oral use of bisphosphonate. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 72, n. 1, p. 76-82, Jan. 2014.

URADE, M. et al. Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 69, n. 11, p. 364-371, Nov., 2011.

VAN DEN WYNGAERT, T. et al. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. **Ann. Oncol.**, London, v. 20, n. 2, p. 331-336, Feb., 2009.

VASCONCELLOS, D.; DUARTE, M.; MAIA, R. Efeito anti-tumoral dos bisfosfonatos: uma perspectiva terapêutica. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 50, n. 1, p. 45-54, 2004.

VASSILLIOU, V.; TSELIS, N.; KARDAMAKIS, D. Osteonecrosis of the jaws. Clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. **Strahlenther Onkol.**, München, v. 186, n. 7, p. 367-373, July, 2010.

WEHRHAN, F. et al. Expression of Msx-1 is suppressed in bisphosphonate associated osteonecrosis related jaw tissue-etiology considerations respecting jaw developmental biology-related unique features. **J. Transl. Med.**, London, v. 8, n. 96, Oct., 2010.

WEN, D. et al. Anatomic site variability in rat skeletal uptake and desorption of fluorescently labeled bisphosphonate. **Oral Dis.**, Copenhagen, v. 17, n. 4, p. 427-432, May, 2010.

WILLIAMSON, R. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 39, n. 3, p. 251-255, 2010.

YAMAZAKI, T. et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Copenhagen, v. 41, n. 11, p. 1397-1403, Nov., 2012.

YIN, G.; BAI, Y.; LUO, E. Angiogenic suppression of osteoclasts may play a role in developing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Med. Hypotheses**., New York, v. 76, n. 3, p. 347-349, Mar., 2011.

ZAVRAS, A.; ZHU, S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? **J. Oral Maxillofac. Surg.**, Philadelphia, v. 64, n. 6, p. 917-923, June, 2006.

ZHANG, Q. et al. IL-17-Mediated M1/M2 macrophage alteration contributes to pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Clin. Cancer Res.**, Denville, v. 19, n. 12, p. 3176-88, June, 2013.

ZHANG, X. et al. Involvement of SOCS3 in regulation of CD11c<sup>+</sup> dendritic cell-derived osteoclastogenesis and severe alveolar bone loss. **Infect. Immun.**, Washington, v. 77, n. 5, p. 2000-2009, May, 2009.

ZIEBART, T. et al. Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis: inhibition of cell function of endothelial progenitor cells and mature endothelial cells in vitro. **Clin. Oral Investig.**, Berlin, v. 15, n. 1, p. 105-111, Feb., 2011.

ZIEBART, T. et al. Geranylgeraniol- a new potential therapeutic approach to bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Oncol.**, Amsterdam, v. 47, n. 3, p. 195–201, Mar., 2011.

## APÊNDICE A. FICHA DE AVALIAÇÃO.

FACULTAD DE ODONTOLOGIA

INSTITUTO DE REUMATOLOGIA

FICHA CLINICA

PACIENTES QUE RECIBEN TERAPIA CON BISFOSFONATOS.

DATOS PERSONALES DEL PACIENTE

NOMBRE

EDAD

SEXO

RAZA

DOCUMENTO

DIRECCION

TELEFONO

CORREO ELECTRONICO

DATOS PERSONALES DEL PROFESIONAL TRATANTE

NOMBRE

LUGAR DE EVALUACION

DIRECCION

TELEFONO

ANTECEDENTES PERSONALES

MEDICOS

QUIRURGICOS

ENFERMEDAD NEOPLASICA

RADIOTERAPIA DE CABEZA Y CUELLO

HABITOS

TABACO

ALCOHOL

DROGAS

MEDICACIONES

CORTICOIDES

ANTICOAGULANTES

OTROS

BISFOSFONATOS

NOMBRE.....

TIEMPO DE TRATAMIENTO

VIA DE ADMINISTRACIÓN...

DOSIS

ANTECEDENTES ODONTOLOGICOS

ULTIMA VISITA ODONTOLOGICA

EXODONCIAS.....FECHA ULTIMA EXODONCIA

OTROS TRATAMIENTOS QUIRÚRGICOS BUCALES

IMPLANTES PROTESIS REMOVIBLES
----------------------------------

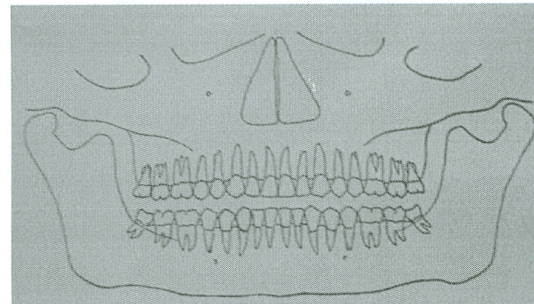
OBSERVACIONES
---------------

EXAMEN CLINICO
REGIONAL
ELEMENTOS A RESALTAR EN:
ATM
GANGLIOS

ASIMETRÍAS FACIALES
---------------------

EXAMEN LOCAL																		
ELEMENTOS A RESALTAR EN:																		
LESIONES DE LA MUCOSA BUCAL.....TOPOGRAFÍA  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;"></td> <td style="text-align: center;">TIPO</td> </tr> <tr> <td>ULCERAS</td> <td style="text-align: center;">OTRAS</td> </tr> </table> REBORDES MAXILARES .....EXPOSICIÓN ÓSEA  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;"></td> <td style="text-align: center;">FISTULAS</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">OTRAS</td> </tr> </table> DIENTES.    DESDENTADO TOTAL DESDENTADO PARCIAL PORTADOR DE PROTESIS  <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 60%;"></td> <td style="text-align: center;">REMOVIBLES</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">FIJAS</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">ESTADO DE ADAPTACIÓN</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">TIEMPO-CONSERVACION-HIGIENE</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">DENTADO. HIGIENE.</td> </tr> </table>		TIPO	ULCERAS	OTRAS		FISTULAS		OTRAS		REMOVIBLES		FIJAS		ESTADO DE ADAPTACIÓN		TIEMPO-CONSERVACION-HIGIENE		DENTADO. HIGIENE.
	TIPO																	
ULCERAS	OTRAS																	
	FISTULAS																	
	OTRAS																	
	REMOVIBLES																	
	FIJAS																	
	ESTADO DE ADAPTACIÓN																	
	TIEMPO-CONSERVACION-HIGIENE																	
	DENTADO. HIGIENE.																	
ODONTOGRAMA																		

OTRAS
INFORME RADIOGRAFICO
DIAGNOSTICO CLINICO.



IMAGENOLOGIA
TIPO
RX SIMPLE. PERIAPICALES
PIEZAS ESTUDIADAS
PANORAMICA

## APÊNDICE B. APROVAÇÃO ÉTICA



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA  
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA  
Sección Comisiones y Claustro

Montevideo, 21 de marzo de 2013

Reunido el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Odontología resuelve: \_\_\_\_\_

### APROBAR:

El Proyecto titulado: " **Evaluación de la influencia del uso de bifosfonatos en el tejido óseo alveolar en mujeres posmenopáusicas: estudio radiológico**", presentado por la Dra. Susana Vázquez, (Exp. 091900-000039-13).\_\_\_\_\_

Dr. Ernesto Borgia  
Pte. Comité de Ética  
en Investigación

**ANEXO A. IDADE E TEMPO DE USO E TIPO DE BISFOSFONATOS DAS  
PACIENTES CUJAS RADIOGRAFIAS FORAM INCLUÍDAS NO ESTUDO**

<b>NOMBRE</b>	<b>GRUPOS</b>	<b>EDAD</b>	<b>TIEMPO DE USO (anos)</b>	<b>TIPO DE BS</b>
1	BS	63	5	alendronato
2	BS	54	5	alendronato
3	BS	64	5	alendronato
4	BS	63	7	alendronato
5	BS	64	6	alendronato
6	BS	64	7	residronato
7	BS	63	6	alendronato
8	BS	58	5	alendronato
9	BS	68	7	alendronato
10	BS	61	6	alendronato
11	BS	59	5	alendronato
12	BS	51	6	alendronato
13	BS	65	6	alendronato
14	BS	62	10	alendronato
15	BS	62	5	residronato
16	BS	58	6	alendronato
17	BS	56	6	alendronato
18	BS	48	6	alendronato
19	BS	58	8	residronato
20	BS	56	7	alendronato
21	BS	62	10	alendronato
22	BS	65	8	alendronato
23	BS	51	10	alendronato
24	BS	52	5	alendronato
25	BS	52	10	alendronato
26	BS	59	6	alendronato
27	BS	63	10	alendronato
28	BS	63	6	alendronato
29	BS	57	6	alendronato

<b>30</b>	BS	68	5	alendronato
<b>31</b>	BS	62	5	alendronato
<b>32</b>	BS	65	5	residronato
<b>MÉDIA</b>		<b>59.89</b>	<b>6,54</b>	

NOMBRE	GRUPO	EDAD
1	control	58
2	control	55
3	control	60
4	control	63
5	control	65
6	control	
7	control	65
8	control	61
9	control	62
10	control	58
11	control	55
12	control	48
13	control	65
14	control	65
15	control	54
16	control	55