

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATO

*Osteonecrosis of the jaws associated
with the use of bisphosphonate*

Murilo Moura Oliveira¹

José Carlos Gomes Mendonça²

Danilo Schizzolini Masocatto¹

Jéssica Moura Oliveira³

Ellen Cristina Gaetti Jardim⁴

¹Residente em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial Hospital Universitário da UFMS.

²Coordenador do Curso de Residência em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial Hospital Universitário da UFMS.

³Graduanda em Odontologia.

⁴Especialista, Mestre e Doutora em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial.

BIGUELINI, Grazielli Splendor *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. *SALUSVITA*, Bauru, v. 34, n. 2, p. 341-352, 2015.

RESUMO

Introdução: os bisfosfonatos são eficazes na prevenção e tratamento de doenças ósseas onde há uma excessiva atividade osteoclástica, incluindo doença de Paget, Osteoporose, Osteogênese imperfeita, Displasia fibrosa, Mieloma Múltiplo, metástases ósseas de neoplasias de pulmão, mama e próstata. Necrose avascular dos maxilares é cada vez mais reconhecida como uma complicação séria da terapia à longo prazo com bisfosfonatos. O efeito antiangiogênico do bisfosfonato e sua capacidade de causar necrose óssea avascular foram bem reconhecidos. Porém o tratamento ainda se mantém polêmico. **Objetivo:** o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica a respeito da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, abordando também suas características clínicas e radiográficas, etiopatogenia, tratamento e prevenção. **Conclusão:** embora alguns protocolos de tratamento tenham sido criados, os mesmos não são consensuais no meio profissional, sendo assim, o foco deve ser a

Recebido em: 19/05/2015

Aceito em: 30/07/2015

prevenção e divulgação da osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos.

Palavras-chave: Osteonecrose, Bisfosfonato, doença osteolítica.

ABSTRACT

Introduction: *bisphosphonates are effective in the prevention and treatment of bone diseases where there is an excessive osteoclast activity, including Paget's disease, osteoporosis, osteogenesis imperfecta, fibrous dysplasia, multiple myeloma, bone metastasis from cancers of the lung, breast and prostate. Avascular necrosis of the jaws is increasingly recognized as a serious complication of long-term therapy with bisphosphonates. The antiangiogenic effect of bisphosphonates and their ability to cause avascular bone necrosis were well recognized. However, this treatment still remains controversial.* **Objective:** *the objective of this study was to review literature regarding osteonecrosis associated with bisphosphonates also addressing their clinical and radiographic features, pathogenesis, treatment and prevention.* **Conclusion:** *despite the use of some protocols to treat osteonecrosis associated with bisphosphonates, one should focus on the prevention and dissemination of information on this complication.*

Key words: *osteonecrosis, bisphosphonate, osteolytic disease.*

INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFs) formam uma classe de substâncias químicas que agem como inibidores da reabsorção óssea. Estes compostos são extensivamente utilizados no tratamento de várias doenças ósseas onde há uma excessiva atividade osteoclástica, incluindo doença de Paget, Osteoporose, Osteogênese imperfeita, Displasia fibrosa, Mieloma Múltiplo, metástases ósseas de neoplasias de pulmão, mama e próstata (NASE *et al.*, 2006; ADORNATO *et al.*, 2007; HERBOZO *et al.*, 2007; VERA *et al.*, 2007).

Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. O pirofosfato não pode ser usado como agente terapêutico em doenças ósseas, por sofrer rápida hidrólise enzimática. Os BPs, por outro lado, são mais resistentes à degradação enzi-

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

mática e tem meia vida longa, permitindo que eles afetem o metabolismo ósseo (MAAHS *et al.*, 2009; SCARPA *et al.*, 2010).

Os BFs agem como inibidores da reabsorção óssea, promovendo inibição dos osteoclastos e osteoblastos, apoptose dos osteoclastos, assim como interferindo na angiogênese (ADORNATO *et al.*, 2007; VERA *et al.*, 2007; RUGGIERO *et al.*, 2004; FICARRA *et al.*, 2007; HERBOZO *et al.*, 2007; KUMAR *et al.*, 2007; LEVIN *et al.*, 2007; LEZCANO *et al.*, 2007; SÁENZ *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008; COLEMAN *et al.*, 2008; HOFF *et al.*, 2008; JAIMES *et al.*, 2008; TORTAJADA *et al.*, 2009).

A primeira geração de BFs compreende compostos não nitrogenados e inclui o etidronato, clodronato e tiludronato. A segunda e terceira gerações são representadas pelos BFs nitrogenados. Alendronato, pamidronato e ibandronato pertencem à segunda geração e são 1-10 vezes mais potentes do que os compostos de primeira geração. A terceira geração é representada pelo risedronato e zoledronato e é caracterizada pela presença de uma cadeia de hidrocarbonetos cíclicos. Zoledronato, que é de 100 a 850 vezes mais potente que o pamidronato, é o mais potente BP testado *in vitro* e *in vivo* (MAAHS *et al.*, 2009).

Em 2003, foram descritos os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos (ONMAB), tornando este, o mais representativo entre os efeitos colaterais possíveis do medicamento e também um importante assunto a ser discutido entre profissionais da Odontologia (MARX *et al.*, 2003).

Revisão de Literatura

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu três características necessárias para que uma lesão óssea seja diagnosticada como ONMAB: paciente está sendo ou foi submetido à terapia com BFs; exposição de osso necrótico nos maxilares persistindo por mais de oito semanas e nenhuma história de irradiação sobre os maxilares (AAOMS, 2007).

A localização preferencial dos maxilares se deve a alta atividade de remodelação óssea, bem como o caráter terminal da artéria mandibular, pequena espessura da mucosa bucal e incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado (efeito do bisfosfonato) para compensar a necessidade de reparação e remodelação óssea decorrentes de estresse fisiológico (mastigação), trauma iatrogênico (prótese mal adaptada), procedimentos cirúrgicos ou infecções odontogênicas (VERA *et al.*, 2007; SCARPA *et al.*, 2010; JAIMES *et al.*, 2008; COSSIO *et al.*, 2008).

Fatores Predisponentes

Fatores de risco relacionados com a droga incluem a potência do BF utilizado, uma vez que zoledronato é mais potente que o pamidronato e o pamidronato é mais potente que os BFs de uso oral. A via de administração é outro fator importante, já que 94% dos casos publicados de ONMAB são de pacientes fazendo uso de BFs endovenosos (WANG *et al.*, 2007; JUNQUERA *et al.*, 2009; MARTINS *et al.*, 2009; YOUNG *et al.*, 2010). E o tempo de tratamento se diz bem importante, visto que o aumento do tempo de uso da droga aumento o risco de ocorrência da osteonecrose (VERA *et al.*, 2007).

Os fatores de risco locais são relacionados à realização de cirurgias dento - alveolares, presença de toros, traumas, inflamações e infecções (YOUNG *et al.*, 2010).

Outros importantes fatores de risco são pacientes diabéticos, fumantes, em corticoterapia, usuários de álcool, pacientes com má higiene oral e em quimioterapia (HESS *et al.*, 2008).

Tratamento

Ruggiero *et al.* (2006) propuseram uma classificação clínica da ONMAB em três estágios: Estágio 1 se caracteriza pela exposição e necrose óssea assintomática; Estágio 2, por exposição e necrose óssea associada a dor e infecção; Estágio 3, mostrando tecido ósseo necrótico e exposto em pacientes com dor, infecção, fratura patológica, fístula extraoral e extensa osteólise.

Uma vez que o diagnóstico de osteonecrose foi estabelecido, há controvérsias na melhor conduta terapêutica. Permanência ou retirada da medicação por um tempo é uma dúvida ainda não respondida. Entretanto, devido à longa meia-vida do BFs no osso, a sua interrupção parece ser de pouco valor em curto prazo (RINCON *et al.*, 2007).

De acordo com o estadiamento proposto por Ruggiero *et al.* (2006) a AAOMS criou um protocolo de tratamento para a ONMAB, o qual se propõe que pacientes no Estágio 1, devem fazer uso de enxaguatórios antimicrobianos orais, tais como a clorexidina 0,12% e nenhum tratamento cirúrgico é indicado. No Estágio 2, devem fazer uso de enxaguatórios antimicrobianos orais, tais como a clorexidina 0,12%, analgesia e antibioticoterapia. A maioria dos microrganismos isolados foram sensíveis à penicilina. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina tem sido utilizado com sucesso em pacientes que são alérgicos à penicilina. Em alguns casos refratários,

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

os pacientes podem necessitar de terapia combinada de antibióticos, manutenção antibiótica a longo prazo ou um curso de terapia antibiótica intravenosa. No Estágio 3 os pacientes geralmente têm dor que afeta a qualidade de vida. Desbridamento cirúrgico / ressecção em combinação com a terapia antibiótica e analgesia pode oferecer alívio a longo prazo com a resolução da infecção aguda e dor.

Independentemente do estágio da doença, os segmentos móveis de seqüestro ósseo devem ser removido sem expor osso não acometido. A extração de dentes sintomáticos no local de osso exposto deve ser feita, já que é pouco provável que a extração irá agravar o processo estabelecido de necrose. (AAOMS *et al.*, 2007)

O tratamento ainda não é consensual e muitos clínicos defendem a ideia de que qualquer intervenção cirúrgica, embora limitada, pode aumentar mais as áreas de osso exposto ou necrosado, além disso, pode ser uma via de penetração de novos micro-organismos (COS-SIO *et al.*, 2008).

Para dentes condenados após o início da terapia com BF, o tratamento de canal e amputação da coroa é melhor do que a extração. A extrusão ortodôntica também tem se mostrado como uma alternativa, visto que a extração é feita de forma atraumática ao osso (REGEV *et al.*, 2008).

Se procedimentos invasivos de urgência, como a remoção de dentes com abscesso ou severamente móvel, incisão e drenagem de abscessos, ou cirurgia para a periodontite severa aguda são necessários, eles podem ser realizados com o consentimento informado do paciente e a aceitação de um grande risco de osteonecrose (MARX *et al.*, 2007; BORROMEO *et al.*, 2011).

A utilização da oxigenioterapia hiperbárica não demonstrou sucesso como ocorre no tratamento da osteorradionecrose. Associa-se a esse resultado a presença dos BFs nas áreas ósseas por período longo de tempo (COSSIO *et al.*, 2008; SOUSA *et al.*, 2008).

Prevenção

Oncologistas devem encaminhar os pacientes candidatos ao tratamento com BFs a um cirurgião dentista para uma análise exaustiva da cavidade oral anteriormente ao início da terapia, a fim de eliminar focos de infecção e fatores traumáticos a mucosa oral, qualquer dente com diagnóstico duvidoso deve ser extraído nesse momento, visto que 78% de casos de osteonecrose ocorrem após extração dentária. O paciente deve receber o devido esclarecimento quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose, desta forma haverá

uma melhor cooperação do mesmo (ABU-ID *et al.*, 2008; ARDILA *et al.*, 2010; YOUNG *et al.*, 2010).

É importante que os dentistas façam a obtenção e atualização de todas as histórias médicas e medicamentosa do paciente. Uma vez que a terapia com bisfosfonatos tenha iniciado, o paciente deve ser revisto a cada seis meses para garantir que a saúde bucal é o melhor e incentivar a higiene bucal. Todas as tentativas devem ser feitas para manter a dentição, dando-se preferência a endodontia ao invés de realizar extrações, todos os procedimentos cirúrgicos dento - alveolares devem ser evitados quando possível (BORROMEO *et al.*, 2011; SOUSA *et al.*, 2008).

DISCUSSÃO

Recentemente, vários casos foram relatados a cerca de necrose óssea induzida por drogas. Os bisfosfonatos, especialmente o pamidronato e o zoledronato, são os principais responsáveis pelo processo chamado osteonecrose dos maxilares induzida por Bisfosfonato. A diminuição da celularidade óssea (inibição osteoclástica) e do fluxo de sangue (efeito antiangiogênico) resultante da terapêutica com bisfosfonatos pode levar a uma deficiência generalizada de remodelação óssea e da resposta à lesão do esqueleto (GUTTERIDGE *et al.*, 2003).

Os profundos efeitos do BF no metabolismo do cálcio foram descobertos a mais de 30 anos, e agora eles são os principais fármacos para o tratamento de doenças ósseas onde há uma excessiva atividade osteoclástica.

Vários relatos demonstraram o efeito antiangiogênico do bisfosfonato e sua capacidade de causar necrose óssea avascular (MIGLIORATI *et al.*, 2005; RAJE *et al.*, 2008). Contudo outras drogas podem induzir necrose óssea avascular, direta ou indiretamente, e algumas das quais são comumente usadas em associação com bisfosfonato para a terapia de câncer. Embora sua etiopatogenia não esteja completamente estabelecida, os corticóides, como a dexametasona ou prednisona, são considerados adjuvantes na osteonecrose avascular. Este efeito é dependente da dose e devem ser mencionados, além disso, o local mais comum para este necrose avascular está na cabeça do fêmur (ARICO *et al.*, 2003; RAYMAN *et al.*, 2009).

A AAOMS (2007) criou um protocolo de tratamento baseado no estadiamento de Ruggiero *et al.* (2006) contudo alguns autores defendem a idéia de que qualquer procedimento cirúrgico levará a exacerbação do quadro de necrose.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

Diferentemente da osteorradionecrose, a terapia com câmara hiperbárica, mostrou-se ineficaz para ONMAB (CARVALHO *et al.*, 2008; COSSÍO *et al.*, 2008; SOUSA *et al.*, 2008).

A prevenção de tal condição deve ser feita da mesma forma a qual já é realizada para pacientes que serão submetidos a procedimento de radioterapia de cabeça e pescoço, visto que uma perfeita condição bucal é a melhor forma de prevenção para a ONMAB.

CONCLUSÃO

A ONMAB é uma condição ainda muito recente, a qual inspira maiores estudos. Embora alguns protocolos de tratamento tenham sido criados, os mesmos não são consensuais no meio profissional, sendo assim, o foco deve ser a prevenção e divulgação de tal complicação.

REFERÊNCIAS

- ABU-ID, M. H.; WARNKE, P. H.; GOTTSCHALK, J.; SPRINGER, I.; WILTFANG, J.; ACIL Y.; RUSSO, P. A. J. & KREUSCH, T. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, Mahwah, v. 36, p. 95-103, 2008.
- ADORNATO, M. C.; MORCOS, L. & ROZANSKI, J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *The Journal of the American Dental Association*, Chicago, v.138, n. 7, p. 971-7, 2007.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL Surgeons. Position paper on bisphosphonate: related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Maxillofacial Surgery*, Chicago, v. 65, n. 3, p.369-76, 2007.
- ARANTES, H. P.; SILVA, A. G. DA & LAZARETTI C. M. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v.54, n. 2, p. 206-12, 2010.
- ARDILA M. C. M. Alternativas de tratamiento para la osteonecrosis de los maxilares asociada a bisfosfonatos. *Avances en Odontoestomatol*, Barcelona, v. 26, n. 3, p.153-9, 2010.
- ARICO, M.; BOCCALATTE, M. F.; SILVESTRI, D.; BARISONE, E.; MESSINA, C.; CHIESA, R.; SANTORO, N.; TAMARO, P.; LIPPI, A.; GALLISAI, D.; BASSO, G. DE & ROSSI, G. Osteonecrosis: an emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol*, Oxford, v. 88, p. 747-53, 2003.
- BORRAMEO, G. L. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Australian Dental Journal*, Melbourne, v. 56, p. 2-9, 2011.
- CARVALHO, A.; MENDES, R. A.; CARVALHO, D. & CARVALHO, J. F. C. Osteonecrose da Mandíbula Associada a Bifosfonatos Intravenosos em Doentes Oncológicos. *Acta Med Port*, Lisboa, v. 21, n. 5, p. 505-10, 2008.
- COLEMAN, R. E. Risks and benefits of bisphosphonates *British Journal of Cancer*, Sheffield, v. 98, n. 11, p. 1736-40, 2008.
- COSSÍO, P.I.; MACIÁN, A. C.; CEBALLOS, J. L. P.; NICAS, J. P. & PÉREZ, J. L. G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw *BIGUELINI, Grazielli Splendor et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. SALUSVITA*, Bauru, v. 34, n. 2, p. 341-352, 2015.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Sevilla, v.13, n. 1, p. 52-5, 2008.

FICARRA, G. & BENINATI, F. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: An Update on Clinical, Pathological and Management Aspects. *Head and Neck Pathol*, Secaucus, v. 1, p. 132-40, 2007.

GUTTERIDGE, D.H.; RETALLACK, R. W.; WARD, L. C.; PRICE, R. I.; STEWART, G. O.; STUCKEY, B. G. A.; PRINCE R. L.; KENT, G. N.; BHAGAT, C. I.; THOMPSON, R. I. & NICHOLSON, G. C. Bone density changes in Paget's disease 2 years after iv pamidronate: profound, sustained increases in pagetic bone with severity-related loss in forearm nonpagetic cortical bone. *Bone*, Philadelphia, v.32,p.56-61, 2003.

HESS, L. M. JETER, J.M.; BENHAM-HUTCHINS, M. & ALBERTS, D. S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. *Am J Med*, Alexandria, v.121, n. 6, p.475-83, 2008.

HERBOZO, P.J.; BRIONES, D. L.; FERRES, A.J. & TORREALBA, R. L. Severe Spontaneous Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Santiago, v. 5, n. 8, p. 1650-4, 2007.

HERBOZO, P.J.; BRIONES, D. L.; FERRES, A.J. & TORREALBA, R. L. Severe Spontaneous Cases of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Santiago, v. 65, n. 8, p. 1650-4, 2007.

HOFF, A.O.; TOTH, B. B.; ALTUNDAG, K.; JOHNSON, M. M.; WARNEKE, C. L.; HU, M.; NOOKA, A.; SAYEGH, G.; GUARNERI, V.; DESROULEAUX, K.; CUI, J.; ADAMUS, A.; GAGEL, R. F. & HORTOBAGYI, G. N. Frequency and Risk Factors Associated With Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients Treated With Intravenous Bisphosphonates. *Journal Of Bone And Mineral Research*, Hoboken, v.23, n. 6, p. 826-36, 2008.

JAIMES, M.;OLIVEIRA, G. R.;, OLATE, S. & ALBERGARIA, B. J. R. de. Bifosfonatos asociado a osteonecrosis de los maxilares. Revisión de la literatura. *Avances en Odontoestomatología*, Chile, v. 24, n. 3, p. 219-26, 2008.

JUNQUERA, L.; GALLEGRO, L.; PELAZ, A. & OLAY, S. Oral bisphosphonates-associated osteonecrosis in rheumatoid arthritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Valencia, v.14, n. 6, p. 292-4, 2009.

KUMAR, V.;PASS,B.;GUTTENBERG,S.A.;LUDLOW,J.;EMERY, R. W.; TYNDALL, D. A. & PADILLA, R. J. Bisphosphonate-rela-

ted osteonecrosis of the jaws: A report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *The Journal of the American Dental Association*, North Carolina, v. 138, n. 5, p. 602-9, 2007.

LEVIN, L.; LAVIV, A. & SCHWARTZ-ARAD, D. Denture-Related Osteonecrosis of the Maxilla Associated With Oral Bisphosphonate Treatment. *The Journal of the American Dental Association*, North Carolina, v. 138, n. 9, p. 1218-1220, 2007.

LEZCANO, F. J. B.; CAGIGAL, B. P.; VARELA, G. DE LA P.; CUÉLLAR, L. A. S.; CANTERA, J. M. G.; SOTO, A. S. & HERNÁNDEZ, A. V. Osteonecrosis de los maxilares inducida por bifosfonatos: prevención y actitud terapéutica. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, Barcelona, v. 29, n. 5, p. 309-17, 2007.

MAAHS, M. A. P.; NORA, V. P.; AZAMBUJA, A. A. & CHERUBINI, K. Bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares. *Revista odontológica*, Porto Alegre, v. 24, n. 4, p. 337-44, 2009.

MARTINS, M. A. T.; GIGLIO, A. DEL; MARTINS, M. D.; PAVESI, V. C. S. & LASCALA, C. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 1, p. 41-6, 2009.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic (letter). *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Chicago, v.61, n. 9, p. 1115-7, 2003.

MARX, R. E.; CILLO JÚNIOR, J. E. & ULLOA, J. J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Chicago, v. 65, p.2397-410, 2007.

MIGLIORATI, C.A.; SCHUBERT, M. M.; PETERSON, D. E. & SENEDA, M. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, Hampshire, v.104, p.83-93, 2005.

NASE, B. J. & SUZUKI, B. J. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *The Journal of the American Dental Association*, Chicago, v.137, n. 8, p.1115-19, 2006.

RAJE, N.; WOO, S. B.; HANDE, K.; YAP, J. T.; RICHARDSON, P. G.; VALLET, S.; TREISTER, N.; HIDESHIMA, T.; SHEEHY, N.; CHHETRI, S.; CONNELL, B.; XIE, W.; TAI, Y. T.; SZOT-BARNES, A.; TIAN, M.; SCHLOSSMAN, R. L.; WELLER, E.; MUNSHI, N. C.; VAN DEL ABBEELE, A. D. & ANDERSON, K. C. Clinical, radiographic, and biochemical characterization of multi-

BIGUELINI, Grazielli Splendor *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. *SALUSVITA*, Bauru, v. 34, n. 2, p. 341-352, 2015.

BIGUELINI,
Grazielli Splendor
et al. Osteonecrose
dos maxilares
associada ao uso
de bisfosfonato.
SALUSVITA, Bauru,
v. 34, n. 2, p. 341-
352, 2015.

ple myeloma patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Cancer Res*, 15(8):2387-95, 2008.

RAYMAN, S.; ALMAS, K. & DINCER, E. Bisphosphonate-related jaw necrosis: a team approach management and prevention. *Int J Dent Hyg*, Oxford, v.7, n. 2, p. 90-5, 2009.

REGEV, E.; LUSTMANN, J. & NASHEF, R. Atraumatic Teeth Extraction in Bisphosphonate-Treated Patients. *Jornal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Chicago, v. 66, p. 1157-61, 2008.

RINCÓN, I.H.; ZUBILLAGA, R. I.; CASTRILLO, T.M. & MONTALVO, M. J. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: Report of fifteen cases and Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Valencia, v. 12, p.267-71, 2007.

RUGGIERO, S. L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T. J. & ENGROFF, S. L. Osteonecrosis of the Jaws Associated With the Use of Bisphosphonates: A Review of 63 Cases. *Jornal of Oral and Maxillofacial Surgery*, Chicago, v. 62, p. 527-34, 2004.

RUGGIERO, S. L.; GRALOW, J.; MARX, R. E.; HOFF, A. O.; SCHUBERT, M. M.; HURYN, J. M.; TOTH, B.; DAMATO, K. & VALERO, V. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Practice*, Campo Grande, v. 2, n.1, p.7-14, 2006.

SÁENZ, J.A.G.; LÓPEZ TARRUELLA, S.; GARCÍA PAREDES, B.; RODRÍGUEZ LAJUSTICIA, L.; VILLALOBOS, L. & DÍAZ RUBIO, E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: Three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, Valencia, v. 12, p. 351-6, 2007.

SCARPA, L.C.; LEITE, L. C. DE M.; LACERDA, J. C. T. DE & ARANTES, D. C. B. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, Vitória, v. 12, n. 1, p. 86-92, 2010.

SOUSA, F. R. N. DE & JARDIM JÚNIOR, E. G. Osteonecrose Associada com o Uso dos Biosfosfatos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, João Pessoa, v. 8, n. 3, p. 375-80, 2008.

TORTAJADA, F. C.; SEBASTIÁN, J. V. B.; GÓMEZ, E. S.; GARMENDIA, J. F.; MUÑOZ, F. G. & LIZARI, F. J. V. i *Anales del sistema sanitario de Navarra*, Pamplona, 32(3):423-37, 2009.

VERA, J. L. DEL C. P.; MARCOS, J. A. G. DE; RODRÍGUEZ, S. A.; ARENAS, M. G. & POLANCO, J. C. Osteonecrosis de los maxi-

lares asociada al empleo de bifosfonatos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, Barcelona, v.29, n.5, p. 295-308, 2007.

WANG, E. P.; KABAN, L. B.; STREWLER, G. J.; RAJE, N. & TROULIS, M. J. Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Multiple Myeloma and Breast or Prostate Cancer on Intravenous Bisphosphonate Therapy. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*, Chicago, v. 65, n. 7, p. 1328-31, 2007.

YOUNG, P.; FINN, B. C.; ADAN, R. S.; BRUETMAN, J. E. & LASA, J. S. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonato intravenoso. *Revista médica de Chile*, Santiago, v. 138, n. 10, p.1332-4, 2010.

YOUNG, P.; FINN, B. C.; ADAN, R. S.; BRUETMAN, J. E. & LASA, J. S. Osteonecrosis mandibular por bisfosfonato intravenoso. *Revista médica de Chile*, Santiago, v.138, n. 10, p. 1332-4, 2010.

BIGUELINI, Grazielli Splendor *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. *SALUSVITA*, Bauru, v. 34, n. 2, p. 341-352, 2015.