

Letícia Campos Scarpa¹
Luciana Christina de Mello Leite¹
Júlio César Tanos de Lacerda²
Diele Carine Barreto Arantes²

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of sodium bisphosphonates

Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio

Abstract | *Objective: Sodium bisphosphonates (SBP) are medicines used for the treatment of bone diseases such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and hypercalcemia. However, osteonecrosis of the jaws have been reported in patients with chronic therapy with SBP. This complication occurs mainly when these patients undergo dental surgeries. Recently recommendations for prevention, diagnosis and management of patients with this complication have been proposed, although these guidelines are still controversial. This review aims to discuss the relevant aspects of osteonecrosis of the jaws related to the use of SBP. Methods: We performed a literature search for relevant articles published between 2000 and 2008, addressing the following issues: SBP types and their indications; risk factors for osteonecrosis development; clinical characteristics of oral lesions; recommendations for prevention and management of patients with SBP-related osteonecrosis. Conclusions: SBP offers significant therapeutic benefits when clinically indicated, therefore an increase in the occurrence of osteonecrosis of the jaws can be expected. Prevention by means of avoiding dental surgeries in patients under SBP therapy and an adequate oral hygiene is the best way to avoid this severe complication. The pathogenesis of jaw osteonecrosis related to SBP is not clearly understood at this point, but probably involves a combination of many risk factors. Research efforts in this area are in progress.*

Keywords | *Osteonecrosis; Jaws; Sodium bisphosphonate; Management and clinical characteristics.*

Resumo | *Objetivo: Bifosfonato de sódio (BFS) é um medicamento utilizado no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e hipercalemia. No entanto, osteonecrose nos ossos da maxila e/ou mandíbula tem sido relatada em pacientes que fazem terapia crônica com BFS. Tal complicação ocorre principalmente quando esses pacientes são submetidos a cirurgias odontológicas. As recomendações para prevenção, diagnóstico e cuidados aos pacientes foram publicadas recentemente, porém não há consenso para essa condição. O presente trabalho de revisão objetiva discutir os aspectos mais relevantes da osteonecrose na maxila e mandíbula, resultantes do uso de BFS. Metodologia: Foi realizada uma revisão de artigos científicos publicados entre 2000 e 2008. Esses artigos foram selecionados a partir de informações de interesse, incluindo: os tipos de bifosfonatos e suas indicações; os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose; as características clínicas das lesões orais; a prevenção e o tratamento dos pacientes com osteonecrose. Conclusões: Os BFSs possuem benefícios terapêuticos significativos, quando devidamente indicados, contudo um aumento de casos de osteonecrose pode ser esperado. A prevenção, evitando cirurgias odontológicas em pacientes que fazem uso de BFS, e uma higienização bucal adequada, são a melhor forma de evitar graves complicações decorrentes do uso de BFS. A patogênese da osteonecrose envolve provavelmente uma combinação de muitos fatores de risco e é ainda mal compreendida. Esforços da pesquisa nessa área estão em andamento.*

Palavras-chave | *Osteonecrose; Maxila e mandíbula; Bifosfonato de sódio; Tratamento; Características clínicas.*

¹Estudantes de graduação do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva.

²Professores do Curso de Odontologia do Centro Universitário Newton Paiva.

Introdução |

Os medicamentos contendo BFS têm sido amplamente prescritos no tratamento de doenças esqueléticas. Indica-se no tratamento de mieloma múltiplo, metástase óssea causada por câncer de mama e próstata, doença de Paget, assim como para a prevenção da osteoporose. No entanto, os pacientes que utilizam os BFSs podem desenvolver a osteonecrose na maxila e/ou mandíbula, principalmente quando submetidos a tratamentos odontológicos, como extrações dentárias, cirurgias invasivas ou em casos de infecção secundária e traumatismos.

Bifosfonatos de sódio (BFS)

Em 1960, foi descrito, pela primeira vez na literatura, que os BFSs podiam inibir a reabsorção óssea⁶. A ação do BFS deve-se à sua semelhança estrutural com os pirofosfatos com cadeia fosfato-oxigênio-fosfato (P-O-P) presentes no soro e na urina (Figura 1). Tais compostos são responsáveis pela regulação fisiológica da calcificação e reabsorção óssea. Os BFSs são um análogo sintético desses compostos, caracterizados por ligações P-C-P (fosfato-carbono-fosfato).²⁵

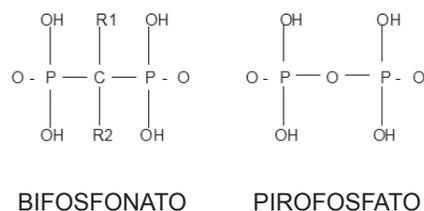


Figura 1: Estrutura química do bifosfonato e pirofosfato
Fonte: Castro et al. (2004)

Os BFSs são classificados em dois grupos: os BFSs que não contêm nitrogênio, que mais se assemelham ao pirofosfato, como o clodronato e etidronato²⁸, e os BFSs que contêm nitrogênio, como o alendronato, rezidronato e zoledronato^{10, 28, 34}.

A análise entre a estrutura do BFS e a potência antirreabsortiva sugere que essa característica depende de duas propriedades da sua molécula.¹⁰ Os dois grupos fosfonatos juntamente com o grupo hidroxila (OH) da cadeia lateral R1 (Figura 2) conferem alta afinidade ao mineral ósseo e agem como um “gancho” nos ossos, o que permite direcionamento eficiente e rápido do BFS no osso. Uma vez localizado no osso, a estrutura e a conformação tridimensional da cadeia late-

ral R2 (Figura 2) determinam a atividade biológica da molécula e influenciam na capacidade dos fármacos de interagir com alvos específicos⁶.

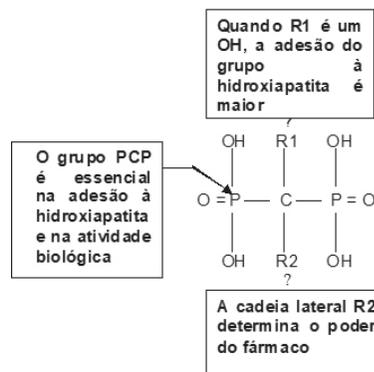


Figura 2. Estrutura química dos bifosfonatos, demonstrando que a estrutura básica alterará a atividade biológica e o poder do fármaco
Fonte: Migliorati et al. (2006)

Os BFSs são drogas extensamente usadas na inibição da atividade dos osteoclastos.³¹ Sua aplicação clínica é inibir a reabsorção óssea, especialmente em doenças osteolíticas em que nenhum tratamento eficaz existia primeiro¹⁰.

Os BFSs acumulam-se por longo período dentro da matriz do osso. Dependendo da duração, tratamento e tipo de BFSs prescrito, esse medicamento pode manter-se por anos no organismo¹⁰. Durante a reabsorção óssea, os BFSs são liberados do osso e podem ser reincorporados em osso recentemente formado ou fagocitados por osteoclastos. Dentro dos osteoclastos, o BFS causa mudanças no citoesqueleto, o que resulta na perda da capacidade de reabsorver osso²¹. Após a administração em longo prazo, a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea faz com que os osteoblastos e os osteócitos morram, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares, a vascularização e a alta susceptibilidade a fraturas^{18, 28}.

Aplicações clínicas dos BFSs

Os BFSs são ministrados em pacientes com câncer no controle da perda óssea resultante de lesões esqueléticas metastáticas ou osteoporose.^{16, 17} A decisão do clínico, em relação à via de administração do BFS, depende do tipo de doença a ser tratada.²⁸

Atualmente, há nove BFSs aprovados para o uso clínico pelo Food and Drug Administration (FDA), como

ilustrado no Quadro 1. Esses medicamentos são formulados por rotas de administração intravenosa e oral¹⁵, mas é difícil compará-los porque cada um possui características físico-químicas e biológicas distintas.²⁸

Nome genérico	Nome comercial	Via de administração	Aprovação para uso clínico pelo FDA	Indicações
Alendronato de sódio	Fosamax	oral	1995	osteoporose
Alendronato de sódio Plus vitamina D	Fosamax Plus D	oral	2005	osteoporose
Etidronato de sódio	Didrone [®]	oral	1977	Lesões ósseas como doença de Paget, prevenção e tratamento da ossificação ectópica
Ibandronato de sódio	Boniva [®]	Oral/intravenoso	2003	
Pamidronato de sódio	Aredia [®]	intravenoso	1991	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Actonel [®]	Oral Oral	1998	Osteoporose pós-menopausa, osteoporose induzida por corticóide e doença de Paget
Risedronato de sódio Plus carbonato de cálcio	Actonel com cálcio	Oral	2005	Prevenção e tratamento pós-menopausa
Tiludronato de sódio	Skelid [®]	Oral	1997	Doença de Paget
Ácido zoledrônico	Zometa [®]	Intravenoso	2001	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão

Quadro 1. Lista de bifosfonatos aprovados para uso clínico pelo FDA
Fonte. Adaptado de SARIN et al. (2008)

Osteonecrose associada ao uso de BFS

A osteonecrose é uma condição clínica caracterizada pela necrose do osso, resultante de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea²⁴. Desde a primeira descrição da relação de BFS com osteonecrose na maxila e na mandíbula, foram realizados estudos para determinar a patogênese e os fatores de risco dessa complicação^{15,31}.

Segundo Marx et al.¹⁶, a osteonecrose associada ao BFS oral difere da osteonecrose induzida por via intravenosa: a) BFS oral exige um período longo de terapia antes que o osso seja exposto; b) BFS oral manifesta exposição óssea com menor frequência e os sintomas são menos intensos; c) Existe possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após interrupção da droga. Os BFSs intravenosos possuem maior potência no osso, induzindo maior risco de desenvolver a osteonecrose. Esse é o risco diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento^{1,3}.

Os fatores de risco que influenciam no desenvolvimento da osteonecrose estão relacionados com o tipo de BFS, duração da terapia, fatores agressores locais, demográficos e sistêmicos, dentre outros¹. Woo et al.³³ relataram que 60% de todos os casos de osteonecrose descritos na literatura ocorreram depois de uma cirurgia dentoalveolar (extração dentária) e os 40% restantes foram associados à infecção, ao trauma da prótese removível ou a outro trauma físico. Pacientes com história de doença oral inflamatória, como abscesso periodontal, presença de infecção aguda ou crônica, têm maior risco de desenvolverem osteonecrose^{14,20}.

Atualmente, algumas teorias têm sido levantadas para explicar a osteonecrose associada ao BFS. Tem sido proposto que os ossos da maxila e da mandíbula possuem alta suscetibilidade à osteonecrose por diversos fatores¹⁷. Primeiramente, BFSs se acumulam quase exclusivamente em locais esqueléticos que possuem alta atividade de remodelação óssea, como a maxila e mandíbula^{14,28}. A segunda hipótese explica que a mu-

cosa oral fina pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, permitindo o desenvolvimento da osteonecrose^{14,28}. Outros autores sugerem que os BFSs inibem a atividade dos osteoclastos causando a interrupção da remodelação do osso e sua modificação. Sua habilidade de inibir o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e a formação de novos capilares acentua-se nos ossos da maxila que possuem alta vascularização e remodelação óssea. O resultado é a necrose avascular. Entretanto, medicações antiangiogênicas não são associadas a osteonecrose em nenhum local esquelético^{14,28}.

A destruição provocada pela osteonecrose nos maxilares secundário à terapia com BFS é considerada um fenômeno tempo-dose dependente devido à longa meia-vida, até dez anos dos BFSs no osso.²⁶ Portanto, a presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrosado, varia de nove meses a três anos podendo estar associada a quadros dolorosos, mobilidade dentária e fístulas.¹⁷

De acordo com a AAMOS¹, a osteonecrose pode ser classificada por com os estágios: no estágio I, há osso necrótico exposto nos pacientes que fazem uso do medicamento, mas são assintomáticos e não possuem nenhuma evidência de infecção; no estágio II, há osso exposto necrótico associado à infecção evidenciada pela dor e eritema na região da lesão com ou sem drenagem purulenta; no estágio III, o osso exposto necrótico é associado à infecção, dor e uma ou mais alterações, como fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise.

Para distinguir osteonecrose induzida por BFS de outra condição de cicatrização atrasada, osteoradionecrose, alguns critérios foram adotados pela AAOMS¹. O diagnóstico dessa complicação induzida por BFS deve ser realizado se as seguintes características estiverem presentes: tratamento atual ou precedente com BFS, osso necrosado exposto na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas e nenhuma história de radioterapia na região maxilofacial.¹⁴ (Figura 3)

Prevenção e tratamento da osteonecrose associada ao uso de BFS

Antes do tratamento com BFS, o paciente deve passar por um exame da cavidade bucal completa, com realização de todos os procedimentos invasivos, como exodontias, cirurgias periodontais, colocação de implantes. Uma boa saúde oral deve ser alcançada.^{1,7,14,23,24,28,29} Caso seja necessária a realização desses proce-



Figura 3: Paciente com área de exposição óssea na região de mandíbula do lado esquerdo com o uso do pamidronato de sódio (Aredia®) intravenoso

dimentos invasivos, o início da terapia deve ser adiado pelo menos um mês para permitir a cicatrização óssea adequada e requer terapia antibiótica profilática^{1,2,14,25,26,27}. Embora a porcentagem de pacientes que desenvolve a osteonecrose espontaneamente seja pequena, a maioria deles apresenta essa complicação após a cirurgia dento-alveolar^{1,28}. No caso de procedimentos conservadores, não é necessário o atraso do início da terapia do BFS^{1,14,25-27}.

Os pacientes que não apresentam osteonecrose, mas são propensos a desenvolvê-la, devem receber informações quanto ao risco, assim como os sinais e sintomas²⁴. No estágio 2, devem manter a higiene oral meticulosa^{1,14,28}. As extrações, os implantes dentais e outras cirurgias orais e periodontais devem ser evitados^{9,14,22,28}.

Marx et al.¹⁷ não recomendam o debridamento no tratamento de osteonecrose, pois pode levar à exposição óssea, piorando os sintomas e aumentando o risco de fratura nos maxilares. A cirurgia é indicada quando o tratamento conservador fracassa ou quando as lesões se mostram progressivas e sintomáticas. Quando o tratamento cirúrgico é realizado (debridamento, sequestrectomia e ressecção do osso), é essencial considerar que a vascularização óssea é deficiente e qualquer intervenção cirúrgica é limitada, podendo aumentar as áreas de exposição de osso necrótico, além de ser uma porta de penetração de novos microorganismos^{1,7,28}. Biópsias são indicadas somente se a lesão for suspeita de metástase óssea²⁵.

Os pacientes no estágio I da osteonecrose são tratados com uso de enxaguantes bucais antimicrobianos, como a clorexidina 0,12%, além do acompanhamento clínico periódico de um a dois meses^{1,5,14,31}. Esses

pacientes devem receber instruções quanto ao hábito de higiene bucal e nenhum tratamento cirúrgico deve ser indicado. No estágio II, recomenda-se o uso do enxaguante bucal antimicrobiano com terapia antibiótica, como penicilinas, controle da dor e debridamento superficial para aliviar a irritação do tecido mole e sequestrotomia pouco traumática.^{1, 5, 14, 24, 32} E, no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrotomia com a terapia antibiótica e analgésicos^{1, 4, 12, 30}.

Discussão |

O BFS é eficaz no tratamento de doenças oncológicas que causam metástases ósseas, entre outras doenças esqueléticas. Entretanto, ainda não se sabe quanto tempo o tratamento deve ser mantido e sua dosagem ideal. Tais respostas ajudariam na compreensão das características clínicas do uso de BFS.²¹

Marx¹⁵ relatou pela primeira vez a exposição dolorosa do osso na mandíbula e da maxila em pacientes que receberam pamidronato e zoledronato.

Durie et al.⁸ apresentaram um estudo com 904 pacientes com mieloma múltiplo, dos quais 62 tinham osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula. Dos 904 pacientes em estudo, 71% receberam o ácido zoledrônico e 29% receberam somente pamidronato. Durante 36 meses, a osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula desenvolveu-se em 10% dos pacientes que receberam o ácido zoledrônico, comparados com os 4% que receberam o pamidronato. Nesse estudo, o tempo médio de início dessa complicação, nos pacientes que receberam ácido zoledrônico, foi de 18 meses e seis anos nos pacientes que receberam o pamidronato. Além disso, o risco acumulativo de desenvolvimento de osteonecrose foi mais alto com o ácido zoledrônico. Em uma série atualizada de 143 pacientes com osteonecrose decorrente do BFS oral, pamidronato e ácido zoledrônico, o tempo estimado do aparecimento clínico da osteonecrose foi de 54, 34 e 16 meses, respectivamente. Portanto, o risco de desenvolver a osteonecrose varia com o tipo de BFS e a duração de exposição.¹⁹

Marx¹⁵ mencionou sobre a possível relação da terapia do BFS intravenoso e a necrose nos maxilares. Ele reportou 36 casos de exposição óssea que não foram receptivas à cirurgia e tratamento com medicamento. Todos os 36 pacientes receberam BFS intravenoso (Aredia ou Zometa).

Ruggiero et al.²⁷ publicaram uma revisão de 56 casos de osteonecrose associados ao BFS intravenoso. Em três anos de estudo, o número de pacientes que apresentou lesões necróticas na maxila aumentou drasticamente. Logo após, Novartis, fabricante da Aredia e Zometa, notificou os profissionais de saúde sobre a possível relação entre BFSs intravenoso e a osteonecrose na maxila e/ou mandíbula. Desde então, a USA Food and Drug Administration publicaram uma alerta que inclui os BFSs intravenosos e também as formulações orais.^{11, 27} 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 no curto prazo. Segundo Kanat et al.¹³, a interrupção da terapia do BFS, após o diagnóstico da osteonecrose, não contribuiu na melhoria da complicação. Até que os resultados de estudos científicos estejam certos, os clínicos devem seguir um protocolo terapêutico baseado na experiência coletiva de estudos^{1, 5, 14}.

O risco de desenvolver osteonecrose associado ao BFS oral, embora pequeno, parece aumentar quando a duração da terapia excede três anos. Se as circunstâncias sistêmicas permitirem, encoraja-se a descontinuação do uso BFS em um período de três meses antes e três meses após a cirurgia odontológica^{1, 11}.

Conclusão |

A relação entre a terapia com BFS e a osteonecrose nos ossos da maxila e/ou mandíbula ainda não foi totalmente esclarecida, embora as evidências sugiram que tal ligação existe. O risco de desenvolvimento de osteonecrose associada à terapia intravenosa com BFS parece ser maior, se comparado com a terapia oral. Pacientes que fazem o uso de BFS devem ter um acompanhamento clínico periódico a fim de detectar complicações durante e após o tratamento. Embora não exista tratamento definitivo para essa complicação, recomenda-se tratamento paliativo, incluindo antibióticos, analgésicos e enxaguantes bucais com clorexidina durante um longo período. A principal conduta consiste na prevenção e diminuição da progressão do osso necrótico, controle da infecção e alívio da dor.

Referências |

- 1 AAOMS Position Paper. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 63:369-76.
- 2 Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L. et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Annals of Oncology* 2008; 19:420-32.
- 3 Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24:945-52.
- 4 Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G. et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:8580-7.
- 5 Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfarò F. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18:168-72.
- 6 Castro LF, Silva ATA, Chung MC, Ferreira AG, Ferreira EI. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. *Quim Nova* 2004; 27:456-60.
- 7 Cossío PI, Macián AC, Ceballos JLP, Nicas JP, Pérez, JLG. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13:52-5.
- 8 Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353:99-102
- 9 Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R. et al. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope* 2006; 116:115-20.
- 10 Graham R, Russell G. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007; 119:150-62.
- 11 Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66:223-30.
- 12 Kademani D, Koka S, Lacy M, Rajkumar SV. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Rev Mayo Clinic Proceedings* 2006; 81:1100-1103.
- 13 Kanat O, Ozet A, Ataergin S, Kuzhan O, Arpacı F, Oztürk B. et al. Bisphosphonate treatment as a cause of jaw osteonecrosis. *Oral Disease* 2007; 13:346-7.
- 14 Kumar SKS, Meru MC, Sedghizadeh PP. Osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract* 2008; 9:63-9.
- 15 Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
- 16 Marx RE, Cillo Jr JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65:2397-410.
- 17 Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. BP-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75.
- 18 McLeod MH, Davies BJB, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: an increasing problem for the dental practitioner. *British Dental Journal* 2007; 203:641-4.
- 19 Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *American Society of Hematology* 2006; 515:356-60.
- 20 Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006; 6:1658-68.
- 21 Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005; 104:83-93.
- 22 Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term compli-

- cation of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7:508-14.
- 23 Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1115-9.
- 24 Netto HDM, Lisboa RB, Ortega RL, Mazzonetto R. Osteonecrose mandibular após terapia por implantes osseointegrados decorrente do uso do bifosfonato: revisão de literatura e relato de caso. *Implantnews* 2007; 4:427-30.
- 25 Ríncon IH, Rodríguez IZ, Tambay MC, Moreno JJM. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: report of fifteen cases: therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12:267-71.
- 26 Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2006; 102:433-41.
- 27 Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.
- 28 Sarin J, DeRossi SS, Akintoye. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases* 2008; 14:277-85.
- 29 Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology* 2006; 17:897-907.
- 30 Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996; 137:2325-33.
- 31 Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Sur* 2007; 65:1328-31.
- 32 Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R. et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaws in cancer patients-may 2006. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2007; 62:148-52.
- 33 Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144:753-61.
- 34 Zhang D, Udagawa N, Nakamura I, Murakami H, Saito S, Yamasaki K. et al. The small GTP-binding protein, rho p21, is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal organization in osteoclasts. *Journal of Cell Science* 1995; 108:2285-92.

Data de recebimento: 13-8-09 | Data de Aceite: 20-2-10