

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica

Ana Isabel Coelho*; Pedro de Sousa Gomes**; Maria Helena Fernandes***

*Médica Dentista, Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto; **Assistente da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto;

***Professora Catedrática da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

(Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac 2010; 51:95-101)

Key-words:

Bisphosphonates;
Bisphosphonate-related
osteonecrosis of the jaw;
Risk factors;
Clinical presentation

Palavras Chave:

Bifosfonatos;
Osteonecrose dos maxilares
associada aos bifosfonatos;
Factores de risco;
Apresentação clínica

Abstract: Bisphosphonates (BPs) are structural analogs of the pyrophosphate, with a high affinity for the bone tissue. BPs decrease osteoclastic activity and are used to treat bone metabolic diseases involving excessive bone resorption. Long-term therapies with BPs have been associated to the development of osteonecrosis of the jaw. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a clinical entity characterized by exposed and necrotic bone, in maxillofacial region, persisting more than eight weeks without healing (after identification by an health care provider) in a patient who is taking, or has taken, a bisphosphonate and has not been submitted to head and neck radiation therapy. The majority of reported cases of osteonecrosis of the jaw have been associated to intravenous formulations, which present higher potency and bioavailability than oral bisphosphonates. This literature review addresses the etiologic factors to the development of BRONJ, as well as the clinical presentation. This review was based on scientific papers published in journals which are indexed to PUBMED®, between 2000 and 2009. Inclusion and exclusion criteria were not used due to the limited number of papers about this issue.

Resumo: Os bifosfonatos (BFs) são análogos estruturais do pirofosfato, que apresentam elevada afinidade para o tecido ósseo. Estes fármacos diminuem a actividade osteoclástica e são utilizados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem uma reabsorção óssea elevada. A utilização prolongada de BFs está associada ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos (OMAB) é uma entidade clínica caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, que persiste mais de oito semanas sem cicatrizar (após a identificação por um profissional de saúde), em pacientes que tomaram ou estão a tomar BFs, e que não têm história clínica de radioterapia cervico-facial. A maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares tem sido associada à utilização de formulações intravenosas, que apresentam potência e biodisponibilidade mais elevadas que as formulações orais. Esta revisão bibliográfica descreve os diversos factores etiológicos relacionados com o desenvolvimento de OMAB, bem como a sua apresentação clínica. Este trabalho sistemático teve por base a literatura científico-médica disponível em jornais indexados na PUBMED®, de 2000 a 2009. Não foram adoptados critérios de inclusão ou de exclusão devido ao número limitado de artigos científicos disponíveis sobre este tema recente.

INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são fármacos muito utilizados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem uma actividade de reabsorção óssea elevada⁽¹⁾. A

sua utilização prolongada está associada ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, entidade que se apresenta geralmente como uma região de osso exposto necrótico,

Correspondência para:

Maria Helena Fernandes

E-mail: mhfernandes@fmd.up.pt

na área maxilofacial^[1,2-7]. O crescente número de casos que se tem vindo a verificar desde a introdução no mercado das formulações intravenosas pamidronato (Aredia®) e ácido zolendróico (Zometa®), ambas da mesma farmacêutica (Novartis, Basel, Switzerland), levou a que esta incluisse a osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos (OMAB) como uma das possíveis complicações da administração prolongada destes fármacos^[4]. Esta situação é considerada a complicação de maior importância clínica associada ao uso prolongado de BFs, afectando profundamente a qualidade de vida dos pacientes ao induzir uma morbidade significativa^[1,8-11].

Relativamente à incidência de OMAB, não existe informação proveniente de entidades oficiais independentes, tal como a Organização Mundial de Saúde^[6]. Contudo, os estudos populacionais referem uma incidência de 0.01 a 0.04% e 0.8 a 1.5%, associada ao uso de BFs orais e BFs IV, respectivamente. Estudos financiados pela indústria farmacêutica indicam uma incidência de 0% e 0 a 1.8%, relativa à utilização de BFs orais e BFs IV, respectivamente^[6]. Há ainda a considerar estudos efectuados em instituições de saúde de referência, que indicam uma incidência de 1.5 a 7.7% associada ao uso de BFs IV^[6].

Este artigo de revisão tem como objectivo abordar os factores etiológicos associados com o desenvolvimento da OMAB, bem como a sua apresentação clínica. Pretende ser uma ferramenta útil na prática clínica médico-dentária, contribuindo para a identificação de pacientes que se encontram em risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares, bem como para a realização de um correcto diagnóstico, manuseio e prevenção desta entidade clínica.

MÉTODOS

Esta revisão teve por base a literatura científico-médica disponível em jornais indexados na PUBMED®, de 2000 a 2009. Não foram adoptados critérios de inclusão ou de exclusão devido ao número limitado de artigos científicos disponíveis sobre este tema recente.

ESTRUTURA QUÍMICA DOS BIFOSFONATOS E MECANISMOS DE ACÇÃO

Os BFs são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato. Ao invés da estrutura do pirofosfato (P-O-P), os BFs têm dois grupos fosfato ligados a um átomo central de carbono (P-C-P). Esta estrutura confere uma elevada resistência à hidrólise

em ambiente ácido ou pela acção das pirofosfatases^[12]. Os BFs podem ser classificados segundo a presença ou ausência de um grupo amina (-NH₂), sendo designados amino-bifosfonatos e não-amino-bifosfonatos, respectivamente^[1,12]. A Figura 1 apresenta a estrutura dos BFs.

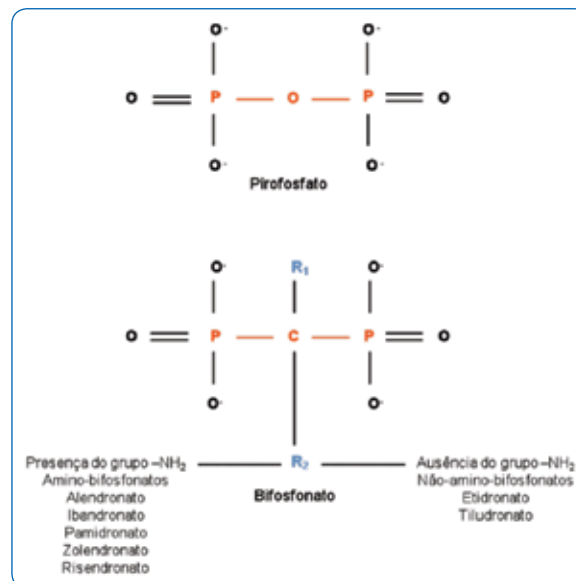


Figura 1 - Estrutura química do Pirofosfato (P-O-P) e do Bifosfonato (P-C-P)^[3]. A estrutura P-C-P é essencial para a ligação à Hidroxiapatite. O grupo substituinte no radical R₂ determina a potência do bifosfonato.

O tipo de estrutura dos BFs confere capacidade de ligação a iões metálicos divalentes, tal como o Ca²⁺^[1,12]. Deste modo, estes compostos ligam-se selectivamente a zonas onde a remodelação óssea se encontra activa^[12]. Após a sua administração, os BFs são rapidamente adsorvidos pela hidroxiapatite, nas superfícies minerais ósseas, permanecendo pouco tempo na circulação sanguínea devido a uma rápida depuração^[12]. No tecido ósseo, os osteoclastos são células-alvo importantes dos BFs^[12], e estes fármacos são de relevância clínica no tratamento de doenças onde há uma excessiva actividade osteoclástica^[1].

Os amino-bifosfonatos, muito mais potentes, actuam nas células osteoclásticas pela inibição da enzima sintetase farnesil difosfato, importante na via de sinalização do mevalonato. A inibição desta enzima impede a prenilação de algumas GTPases, tal como Ras, Rho, Rac, entre outras^[12], que têm função de sinalização, sendo necessárias na regulação da proliferação celular e na organização do citoesqueleto^[1,12]. A interferência dos amino-bifosfonatos no citoesqueleto tem como consequências a disrupção do anel de actina e a perda da membrana pregueada, que se encontra adjacente à superfície do osso, e que constitui uma estrutura essencial na reabsorção óssea^[12]. Em situações patológicas em que

existe excessiva actividade osteoclástica, a utilização dos BFs permite a observação de uma relação reabsorção/formação óssea mais equilibrada.

Os não-amino-bifosfonatos podem afectar a actividade osteoclástica ao interferir em vários processos metabólicos, como a glicólise, a produção de lactato, a oxidação de ácidos gordos, entre outros^[12]. A interferência nestes processos, essenciais à homeostasia dos osteoclastos, contribui para a indução da apoptose (morte celular programada)^[12].

Adicionalmente, têm sido identificados outros efeitos, incluindo propriedades anti-angiogénicas^[4, 6, 13]. Estas acções, inicialmente desconhecidas, despertaram interesse para o uso dos BFs como agentes anti-tumorais, no tratamento das metástases ósseas osteolíticas^[1, 4].

INDICAÇÕES CLÍNICAS

Os bifosfonatos de administração oral têm como principal indicação o tratamento da osteoporose^[1]. São também utilizados em outras situações clínicas menos comuns, tal como a doença de Paget e a osteogénese imperfeita da infância^[1]. Estes fármacos têm contribuído significativamente para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes com este tipo de patologias^[1].

O aumento do número de indivíduos com osteoporose tem contribuído para uma utilização em larga escala deste tipo de medicamentos. Em 2003, o alendronato ocupava o 19º lugar na lista dos medicamentos mais prescritos^[6]. Estima-se que em 2020, nos E.U.A., mais de 60 milhões de norte-americanos serão afectados por situações de osteopenia ou de osteoporose, e que anualmente haverá 1.5 milhões de novas fracturas^[1, 6]. Prevê-se que, anualmente, os BFs orais possam contribuir para a prevenção de cerca de 50%

das fracturas vertebrais (250.000) e 35 a 50% das fracturas não-vertebrais (350.000 a 500.000 fracturas da anca e das extremidades)^[1, 6].

Os bifosfonatos de administração intravenosa são a terapêutica de eleição em pacientes oncológicos que apresentam hipercalcémia maligna moderada a grave, bem como nas metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos anti-neoplásicos^[1, 7]. Estes fármacos têm eficácia comprovada no controlo da dor óssea e na diminuição da incidência de fracturas patológicas, pelo que reduzem consideravelmente a morbilidade proveniente das complicações das metástases ósseas^[1].

Apesar do potencial risco de desenvolvimento de OMAB em pacientes oncológicos medicados com BFs intravenosos, os benefícios da terapêutica são maiores, justificando-se a sua utilização^[1, 7].

Os BFs apresentam efeitos adversos que incluem intolerância gastrointestinal, cefaleia, dor óssea, náuseas, febre, hipocalcémia, hipofosfatémia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica, hipertensão, rash cutâneo, tonturas, entre outros^[1].

Na Tabela 1, estão referidos os BFs aprovados para uso clínico, bem como as suas indicações principais, via de administração e potência relativa^[14].

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS

Os BFs inibem eficazmente a reabsorção óssea em casos de elevado *turnover* ósseo. No entanto, a reabsorção óssea é parte integrante de um equilíbrio vital (reabsorção/aposição óssea) necessário ao correcto metabolismo do osso. Desta forma, nos indivíduos em tratamento com BFs, o tecido ósseo apresenta uma deficiente capacidade de reparação

Substância/ Nome genérico	Classificação química	Nome comercial	Indicação primária	Via de administração	Potência relativa*
Etidronato	Não-amino-BP	Didronel®	Doença de Paget	Oral	1
Tiludronato	Não-amino-BP	Skelid®	Doença de Paget	Oral	50
Alendronato	Amino-BP	Fosamax®	Osteoporose	Oral	1 000
Risendronato	Amino-BP	Actonel®	Osteoporose	Oral	1 000
Ibandronato	Amino-BP	Boniva®	Osteoporose	Oral/IV	1 000
Pamidronato	Amino-BP	Aredia®	Metástases ósseas	IV	1 000 - 5000
Zolendronato	Amino-BP	Zometa®	Metástases ósseas	IV	10 000+
Zolendronato	Amino-BP	Aclasta®	Osteoporose	IV	10 000+

Tabela 1 - Bifosfonatos aprovados para uso clínico. Abreviaturas: IV, intravenoso; *Relativamente ao etidronato^[14]

dos microdanos a que vai sendo sujeito, observando-se um aumento do risco de ocorrência de casos de osteonecrose dos maxilares^(1, 3, 5, 7).

A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos é uma entidade clínica caracterizada por uma região de osso exposto necrótico, na área maxilofacial, que persiste mais de oito semanas sem cicatrizar (após a identificação por um profissional de saúde), em pacientes que tomaram ou estão a tomar BFs, e que não têm história clínica de radioterapia cervico-facial⁽²⁻⁷⁾. Os tecidos moles que circundam as zonas de osso exposto encontram-se, frequentemente, inflamados. Podem também estar presentes fístulas intra e extra-orais quando a zona de osteonecrose se torna infectada secundariamente⁽⁵⁾. Histologicamente, esta condição clínica caracteriza-se por deiscência tecidual, desvitalização crónica do osso, hipocelularidade e zonas de lítase visíveis nos exames radiográficos^(4, 5). Na Tabela 2, estão descritos sinais e sintomas adicionais que podem ou não estar associados a casos confirmados ou suspeitos de OMAB. É necessário salientar que há registo de casos de OMAB que não evidenciavam osso exposto^(7, 11).

FACTORES DE RISCO

O conhecimento dos factores de risco de uma dada patologia/condição clínica é essencial nas acções preventivas a desenvolver. Desta forma, pretende-se que médicos e médicos dentistas consigam identificar os pacientes que incorrem num maior risco de desenvolver OMAB e, assim, proceder à implementação de medidas clínicas adequadas.

A AAOMS, em 2009, classificou os factores de risco em cinco categorias: 1) relacionados com o fármaco, 2) demo-

gráficos e sistémicos, 3) locais, 4) genéticos e 5) preventivos, os quais serão de seguida explorados.

Factores de risco relacionados com o fármaco

No que se refere ao fármaco, há dois factores que merecem particular atenção quando se pretende avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, que são a potência do bifosfonato e a duração da terapêutica.

Relativamente à potência, o zolendronato tem maior potência que o pamidronato, ambos de administração IV, e este último, por sua vez, é mais potente que os BFs de administração oral (Tabela 1)⁽¹⁴⁾. A osteonecrose dos maxilares está mais associada com as formulações intravenosas, tal como o pamidronato e o zolendronato, do que com as formulações orais^(1, 2, 4, 7, 11). Esta situação é devida à elevada biodisponibilidade dos BFs IV (pelo menos 50%) quando comparada com a dos BFs orais (apenas 1% da dose administrada é absorvida por via gastrointestinal), e também à potência relativa destes fármacos (Tabela 1)⁽⁴⁾.

Quanto à duração do tratamento, as opiniões são unânimes ao afirmar que um período longo de tratamento está associado a um risco maior de desenvolvimento de OMAB^(14, 15). Alguns autores afirmam que tratamentos com BFs orais iguais ou superiores a 3 anos apresentam maior risco de desenvolvimento de necrose óssea dos maxilares⁽¹⁴⁾.

Factores de risco demográficos e sistémicos

Vários estudos citados pela AAOMS (2009) indicam que a idade avançada constitui um factor de risco para o desenvolvimento de OMAB; o risco aumenta 9% por década de vida⁽¹⁵⁾. No que se refere à raça, um estudo concluiu que os indivíduos de raça caucasiana estão sujeitos a um maior risco de desenvolver necrose óssea do que os da raça negra^(14, 15). O género

Sinais e Sintomas
Dor
Mobilidade dentária / avulsão dentária
Exsudado da mucosa
Eritema
Edema
Ulceração
Abcesso / Supuração
Fístula
Parestesia
Imagem radiográfica variável (sem alterações radiográficas/radiolucências/radiopacidades)

Tabela 2 - Sinais e sintomas adicionais que podem ou não estar associados a casos confirmados ou suspeitos de OMAB^(4, 7, 9, 13)

não teve uma associação estatisticamente significativa com a OMAB^[14, 15].

Relativamente aos factores sistémicos, consideram-se condições clínicas de risco aumentado a diálise renal, a obesidade, uma baixa concentração de hemoglobina e a diabetes^[14, 15]. Os tumores malignos não tiveram uma associação estatisticamente significativa com a OMAB, contudo a presença de metástases atingiu, praticamente, a significância estatística^[14].

Os pacientes oncológicos submetidos a uma terapêutica com BFs IV incorrem num risco de desenvolver OMAB 2.7 a 4.2 vezes maior do que pacientes oncológicos não submetidos a este tipo de tratamento^[14]. Na maioria dos casos, estes pacientes são sujeitos a outras terapêuticas em simultâneo, tal como quimioterapia e corticoterapia. Os citostáticos e os glicocorticóides também podem afectar a cicatrização da ferida operatória, sendo considerados como possíveis factores de risco^[1, 15]. Também é de salientar que os citostáticos e os bifosfonatos actuam sinergicamente na promoção da necrose óssea pelas suas eventuais propriedades anti-angiogénicas^[1, 2, 3, 7].

O uso de tabaco e o consumo excessivo de álcool nem sempre são referidos como factores de risco nas referências bibliográficas consultadas, no entanto, quando mencionados, estão associados a um efeito negativo^[9, 15].

Factores de risco locais

Nesta categoria, foram analisados os seguintes parâmetros: a *cirurgia dentoalveolar*, a *anatomia local* e as *doenças orais concomitantes*.

A *cirurgia dentoalveolar*, que engloba actos cirúrgicos como as extracções dentárias, a cirurgia periapical, a cirurgia periodontal envolvendo lesão óssea e a colocação de implantes dentários, constitui um procedimento que aumenta o risco de OMAB^[14]. Os pacientes em tratamento com BFs IV e que são submetidos a uma cirurgia dentoalveolar apresentam um risco 7 vezes superior de desenvolver OMAB, comparado com o de pacientes não submetidos a este tipo de cirurgia^[14]. Por sua vez, os pacientes oncológicos tratados com BFs IV e que são submetidos a cirurgia dentoalveolar têm um risco aumentado de desenvolver OMAB que varia de 5 a 21 vezes, quando comparado com o de pacientes oncológicos não sujeitos a este procedimento^[14]. As cirurgias dentoalveolares, em especial as extracções dentárias, são consideradas o factor de risco que em mais casos precipita o desenvolvimento desta condição clínica^[15].

A *anatomia local* tem também muita importância no desenvolvimento da necrose óssea. A mandíbula é considera-

velmente mais afectada do que a maxila, numa proporção de 2:1, sendo as áreas que apresentam uma mucosa fina sobre as proeminências ósseas as mais atingidas. No entanto, estas áreas de mucosa fina podem aparecer tanto na maxila (ex.: tórpus palatino, exostoses) como na mandíbula (ex.: tórpus lingual, linha milo-hioideia, exostoses)^[4, 5, 14, 15].

A *doença oral concomitante* parece aumentar o risco de OMAB, e em pacientes oncológicos em tratamento com BFs IV e com história de doença infecciosa ou inflamatória, o risco de desenvolver osteonecrose é 7 vezes superior ao de pacientes que não apresentam doença oral concomitante^[14].

Factores de risco genéticos

Sarasquete *et al* (2009) afirmam que um polimorfismo único do nucleotídeo rs1934951 do citocromo da enzima P450 CYP2C8, que metaboliza os BFs, está significativamente associado a um elevado risco de ocorrência de OMAB, numa população de pacientes com mieloma múltiplo tratados com BFs IV^[14, 15].

Factores preventivos

A AAOMS recomenda que os pacientes que necessitam de tratamento com BFs IV sejam sujeitos a uma avaliação do estado de saúde oral, antes de iniciar a terapêutica, como medida preventiva para diminuir o risco de necrose óssea^[14]. Em pacientes de risco, verificou-se que os tratamentos dentários preventivos, bem como as acções que diminuem o trauma dentoalveolar, diminuíram em 5 vezes a ocorrência da doença^[6].

Devido aos longos períodos de permanência dos BFs IV no osso, sugere-se também a possibilidade de alteração do esquema das posologias actuais, optimizando a relação risco/benefício, diminuindo desta forma o risco de desenvolver OMAB^[14].

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Segundo a AAOMS, a OMAB pode ser classificada em cinco estádios^[10, 14]. Na Tabela 3 encontra-se descrita a apresentação clínica de cada estádio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para efectuar um correcto diagnóstico da OMAB é necessário conhecer as entidades clínicas que fazem diagnóstico diferencial com esta situação patológica. Há condições clíni-

Estadio OMAB	Descrição Clínica
Em risco	Ausência de evidência clínica de osso necrótico
Estadio 0	<p>Ausência de evidência clínica de osso necrótico. Presença de sintomas e achados clínicos não específicos:</p> <p><u>Sintomas</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Odontalgia não explicável por uma causa odontogénica; 2. Dor difusa, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a região da ATM; 3. Dor no seio maxilar que pode estar associada a inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar; 4. Função neurosensorial alterada. <p><u>Achados clínicos</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perda de dentes sem causa identificável; 2. Fístula periodontal / periapical sem causa identificável; <p><u>Achados radiográficos</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Perda/reabsorção de osso alveolar não relacionada com doença periodontal crónica – osso imaturo denso e persistência de osso não remodelado nos alvéolos onde foram efectuadas extracções. 2. Espessamento do ligamento periodontal. 3. Canal alveolar inferior de dimensões reduzidas
Estadio 1	Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.
Estadio 2	Osso exposto e necrótico associado a infecção com evidência de dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem de conteúdo purulento.
Estadio 3	Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: osso exposto e necrótico que se estende para além da região do osso alveolar (ex.: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático do maxilar) tendo como resultado fracturas patológicas, fístulas extra-orais, comunicações oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar.

Tabela 3 - Estádios da OMAB^(10, 14). ATM – Articulação Temporomandibular; LP – Ligamento Periodontal ♣ – Digluconato de clorhexidina a 0.12%.

Entidades Clínicas
Osteíte alveolar
Sinusite
Gengivite / Doença periodontal
Periodontite ulcerativa necrosante
Trauma
Infecções odontogénicas que conduzem à osteomielite
Herpes zoster associado à osteonecrose
Sequestro da cortical óssea lingual
Mucosite
Osteomielite infecciosa
Patologia periapical secundária a cárie
Distúrbios temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/metástases ósseas

Tabela 4 - Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos^(9, 15)

cas que podem apresentar exposição óssea sem estarem associadas à terapêutica com bifosfonatos, e outras que pela sua aparência clínica/radiológica podem indiciar um possível diagnóstico de osteonecrose. Na Tabela 4 encontram-se as entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos^{9, 15}.

CONCLUSÕES

A osteonecrose dos maxilares associada à terapêutica com bifosfonatos é uma condição rara. No entanto, produz

uma morbidade significativa e afecta profundamente a qualidade de vida dos pacientes. O crescente número de casos exige uma maior atenção por parte da comunidade médica, sendo muito importante a intervenção do médico dentista na prevenção, diagnóstico e tratamento desta patologia.

Apesar dos esforços por parte da comunidade científica internacional subsistem ainda muitas questões por responder, tal como o conhecimento do mecanismo molecular subjacente ao desenvolvimento da osteonecrose, o tratamento mais adequado e a melhor forma de prevenir este processo em pacientes que necessitam de ser submetidos a procedimentos cirúrgicos dentoalveolares.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - Bartl R FB, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in Medical Practice: Actions, Side Effects, Indications, Strategies. 1st ed. Berlin (Germany): Springer; 2007.
- 2 - Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1117.
- 3 - 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;62:527-534.
- 4 - Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277-285.
- 5 - Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med* 2009;60:85-96.
- 6 - Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):13-18.
- 7 - Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol* 2009;45:551-554.
- 8 - Ruggiero S GJ, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM et al Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer. *J Oncol Prac* 2006;2:7-14.
- 9 - Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-1491.
- 10 - Khan AA, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008;35:1391-1397.
- 11 - Association AD. Dental Management of Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy - Expert Panel Recommendations. Report of the Council on Scientific Affairs. Chicago: American Dental Association, July 2008.
- 12 - Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, et al. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2961-2978.
- 13 - Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcene A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302:1055-1061.
- 14 - Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5 Suppl):2-12.
- 15 - Sarasquete ME, Gonzalez M, San Miguel JF, Garcia-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 2009;15:382-387.