

# Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento

Osteonecrosis induced by bisphosphonates: case study and protocol service

Marcio Augusto de Oliveira<sup>1</sup>, Fabiana Martins e Martins<sup>2</sup>, Denise Akiko Asahi<sup>3</sup>, Paulo Sérgio da Silva Santos<sup>4</sup>, Marina Gallottini<sup>5</sup>

## Resumo

Os bisfosfonatos (BPs) são uma classe de medicamentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição do receptor RANKL bloqueando a diferenciação e ativação osteoclástica. A terapia com BPs tem sido frequentemente utilizada no tratamento de doenças ósseas metabólicas, no tratamento de hipercalcemia relacionada com mieloma múltiplo, câncer de próstata e câncer de mama, bem como no controle de metástases ósseas, reduzindo a dor e o risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos. A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003. Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram aumento da ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso do BPs, especialmente os intravenosos. Embora esta complicação possa ser espontânea, o papel dos procedimentos orais invasivos (exodontia, cirurgia periodontal, cirurgia endodôntica e implantes osseointegrados) é relatado como o principal fator de risco para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por BPs dos maxilares. O principal objetivo deste manuscrito é relatar um caso clínico, atualizar a equipe multidisciplinar de saúde sobre a implicação dos

BPs na ocorrência de ONB no complexo maxila-mandíbula e orientar o planejamento terapêutico odontológico, seguindo as recomendações da Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS).

**Descritores:** Osteonecrose da arcada osseodentária associada a bisfosfonatos, Difosfonatos, Osteonecrose/terapia

## Abstract

Bisphosphonates are a class of drugs that prevent the loss of bone mass by inhibiting RANKL receptor and blocking osteoclast differentiation and activation. Therapy with bisphosphonates has been frequently used in the treatment of metabolic bone diseases such as osteopenia and osteoporosis, and treatment of hypercalcemia related to multiple myeloma, prostate cancer and breast cancer, as well as in the control of bone metastases, reducing pain and the risk of pathological fractures in these patients. The possibility of osteonecrosis of the jaw bones in patients exposed to nitrogenous bisphosphonates was first described in 2003. Since then, case reports and retrospective studies showed larger percentages of osteonecrosis in patients who have made or were using of IV bisphosphonates. Although the precipitating event that produces this complication may be spontaneous, the role of oral invasive procedures (exodontia, periodontal surgery, endodontic surgery, and endosseous implants) is reported as the major risk factor for the development of Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws (BRONJ). The main objective of this manuscript is to report a clinical case, update multidisciplinary health teams about bisphosphonates interactions on BRONJ development in the jaws bones complex and guiding dental rehabilitation planning, following the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons guidelines (AAOMS).

**Keywords:** Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, Diphosphonates, Osteonecrosis/therapy

## Introdução

Os bisfosfonatos (BPs) são uma classe de medica-

1. Especialista em Atendimento a Pacientes Com Necessidades Especiais da Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, Departamento de Patologia Bucal

2. Professora assistente do Curso de Especialização em Pacientes Especiais da Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, Fundação para o Desenvolvimento Científico e Tecnológico da Odontologia

3. Graduada da Universidade de São Paulo - Faculdade de Odontologia

4. Professor Doutor da Universidade de São Paulo, Departamento de Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Bauru

5. Professora Titular da Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, Departamento de Patologia Bucal

**Trabalho realizado:** Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia, Departamento de Patologia Bucal

**Endereço para correspondência:** Marcio Augusto de Oliveira. Av. Lineu Prestes, 2227 - Cidade Universitária, 05508-000 - São Paulo - SP - Brasil. Tel: 11 30917859. E-mail: maocape@usp.br

mentos que impedem a perda de massa óssea através da inibição da diferenciação e ativação osteoclástica e através da indução de apoptose osteoclástica. A terapia com BPs tem sido frequentemente utilizada no tratamento de doenças ósseas metabólicas, no tratamento de hipercalcemia relacionada com mieloma múltiplo, câncer de próstata e câncer de mama, bem como no controle de metástases ósseas, reduzindo a dor e o risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos. A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003. Desde então, relatos de casos e estudos retrospectivos demonstraram aumento da ocorrência de osteonecrose em pacientes que fizeram ou fazem uso do BPs, especialmente os intravenosos.

## Revisão de literatura

### Metabolismo ósseo e o uso de BPs

BPs são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador endógeno da mineralização óssea, que têm a propriedade quelante sobre os íons cálcio unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Diminuem potencialmente a reabsorção óssea por que induzem apoptose osteoclástica e inibem os osteoclastos maduros bem como o recrutamento de seus precursores<sup>(1, 2)</sup>. O metabolismo ósseo é caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas, de deposição e de reabsorção óssea. Durante a deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária seguida de um longo processo de mineralização secundária. Atualmente sabemos que a diferenciação osteoblástica é controlada por genes da família Hedgehog (Indian Hedgehog e Sonic Hedgehog), pelo fator de transcrição Cbfa-1 e pelas proteínas ósseas morfogenéticas (BMPs), que são os mais potentes reguladores da diferenciação osteoblástica oriunda de células mesenquimais indiferenciadas<sup>(3)</sup>.

A reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea. É realizada pelos osteoclastos, e levam à formação de cavidades e à liberação dos componentes da matriz óssea. Os osteoclastos são células grandes (100µm), multinucleadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos contendo fosfatase ácida tartrato resistente (TRAP) que permite a desfosforilação das proteínas ósseas. Atualmente sabemos que o metabolismo da osteoclastogênese é dependente dos osteoblastos e é regulada por 3 moléculas chave: Osteoprotegerina (OPG), ligante do receptor ativador do NF-κB (RANKL) e o receptor ativador do NF-κB (RANK). RANKL é um membro da superfamília dos

fatores de necrose tumoral (TNF), sintetizado pelos osteoblastos, pelas células do estroma da medula óssea, pelos linfócitos T e por células endoteliais. Sua função consiste em, ao ligar-se ao RANK, expresso nos precursores de osteoclastos, linfócitos T e células endoteliais, ativar os osteoclastos, levando à formação de células multinucleadas<sup>(4)</sup>. No tecido ósseo, PTH, glicocorticóides e prostaglandinas E2 aumentam atividade do RANKL e reduzem a atividade da osteoprotegerina (OPG). Por outro lado, os efeitos do RANKL são bloqueados pela OPG, que age como um receptor antagonista de RANKL prevenindo a reabsorção óssea<sup>(3)</sup>.

### Osteonecrose causada por BPs

Os BPs bloqueiam a expressão do RANKL e por isso inibem a reabsorção óssea. Esta propriedade faz com essas drogas sejam eficazes no tratamento e controle de condições relacionadas à perda da densidade mineral óssea corpórea, como por exemplo, a osteopenia e a osteoporose e alterações presentes em pacientes oncológicos, incluindo hipercalcemia de malignidade, eventos esqueléticos associados com metástases ósseas, como câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão, e gestão de lesões líticas no cenário do mieloma múltiplo<sup>(5,6)</sup>.

A ocorrência de osteonecrose dos ossos maxilares (ONB) em pacientes expostos a BPs nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003 por Marx e colaboradores, que descreveram a ocorrência de osteonecrose avascular em 36 pacientes com mieloma múltiplo que usavam pamidronato<sup>(7)</sup>. Desde então, relatos de casos (Figuras 1, 2 3 e 4) e estudos retrospectivos demonstraram a ocorrência de ONB, associada ou não à manipulação cirúrgica dentoalveolar e com uma incidência maior de acometimento na mandíbula<sup>(8-10)</sup>.

Frente a este cenário, a Novartis®, fabricante dos BPs pamidronato (Aredia®) e do ácido zolendrônico (Zometa®), passaram a alertar os consumidores sobre a relação do uso destas drogas com o desenvolvimento de ONB, principalmente, mas não exclusivamente, após manipulação cirúrgica do osso<sup>(5)</sup>. Não existe até o momento nenhum tratamento totalmente eficaz para o controle da osteonecrose por BPs<sup>(11)</sup>. O controle sintomático e a desinfecção das áreas necrosadas com soluções antissépticas orais (clorexidina 0,12%) têm sido adotados. Para evitar o avanço e a morbidade desta lesão recomenda-se o uso de antibióticos sistêmicos<sup>(11)</sup>.

Os BPs podem ser administrados através de infusão endovenosa e por via oral (Tabela 1), influenciando desta maneira a exposição dos pacientes à ação da droga e alterando o risco de desenvolvimento da osteonecrose dos ossos maxilares. A exposição endovenosa aos BPs continua a ser o principal fator de risco para o

Tabela 1

**BPs nitrogenados comercializados no Brasil.**

Tipos de bisfosfonatos comercializados no Brasil				
Princípio ativo (nome comercial)	Indicação	Dose	Via de administração	Potência relativa*
Alendronato (Fosamax®)	Osteoporose	10 mg/dia 70 mg/semana	Oral	1,000
Risedronato (Actonel®)	Osteoporose	5 mg/dia 35 mg/semana	Oral	1,000
Ibandronato (Boniva®)	Osteoporose	2,5 mg/dia 150 mg/mês 3 mg a cada 3 meses	Oral IV	1,000
Pamidronato (Aredia®)	Metástases ósseas	90 mg a cada 3 semanas	IV	1,000-5,000
Ácido Zolendrônico (Zometa®)	Metástases ósseas	4 mg a cada 3 semanas 5 mg/ano	IV	>10,000

\*Potência relativa ao Etidronato (Potência = 1).

desenvolvimento da osteonecrose. Baseado em relatos de casos clínicos, estudos de caso-controle e coorte, as estimativas de incidência cumulativa da osteonecrose causada por BPs está na faixa 0,8% a 12%<sup>(12)</sup>.

Em 2009, a AAOMS estabeleceu recomendações em relação ao risco de desenvolvimento da ONB e um protocolo de atendimento. O comitê de especialistas define a osteonecrose causada por BPs como a *exposição persistente de osso necrótico em região maxilo facial, por mais de 8 semanas, em indivíduos sem história de radioterapia prévia em região cervical e que tenha usado ou que estivesse usando BPs* <sup>(12)</sup>.

### Incidência e prevalência de ONB

Baseados na literatura científica compulsada até aquela data, a AAOMS salienta que os conhecimentos sobre a relação entre os BPs e a ONB estão embasados em estudos retrospectivos, limitados a casuísticas pequenas e relatos de casos clínicos. Baseados nestes estudos foi estimada a incidência de ONB entre 0,8 e 12%, afirmando que o risco de ONB em pacientes recebendo BPs intravenosos é significativamente maior, em comparação aos pacientes que a recebem por via oral. Também sugerem que pacientes com câncer recebendo BPs intravenosos apresentavam de 2.7 a 4.2 vezes mais chance de desenvolver ONB quando comparados a pacientes com câncer que não recebiam BPs. Por fim salientam que pacientes oncológicos tratados com BPs que se submetem a procedimentos cirúrgicos dento alveolares têm de 5 a 21 vezes mais chance de desenvolver osteonecrose que pacientes que não sofrem intervenção cirúrgica dento alveolar<sup>(12)</sup>.

Baseados nestas conclusões a AAOMS recomenda que cirurgias dentoalveolares invasivas e a colocação de implantes dentais fossem evitados em pacientes

oncológicos expostos à BPs endovenosos, tais como o ácido zolendrônico e o pamidronato<sup>(12-15)</sup>.

A ONB tem sido descrita em pacientes que tomam BPs em variadas formas de apresentação e em diferentes doses. Como poucos usuários de BPs desenvolvem este tipo de complicação, não está claro o quanto os fatores predisponentes influenciam no desenvolvimento da osteonecrose por BPs, além da presença dos BPs. Esses fatores predisponentes seriam, por exemplo, existência de neoplasia maligna, doenças periodontais, tipo de quimioterapia, utilização de corticóides e idade avançada. Desta forma, evidências científicas são necessárias para comprovar esta relação <sup>(5, 16-19)</sup>. Sonis et al, 2009<sup>(20)</sup>, desenvolveram um modelo de indução de osteonecrose por BPs em ratos, tratados com ácido zolendrônico e dexametasona por 3 semanas. Os autores concluem que este modelo é útil no estudo da patogênese, prevenção e tratamento da osteonecrose e que seus resultados podem ser extrapolados para o ser humano <sup>(20)</sup>. Outros modelos animais estão sendo criados para auxiliar nas pesquisas envolvendo BPs e procedimentos invasivos<sup>(21)</sup>.

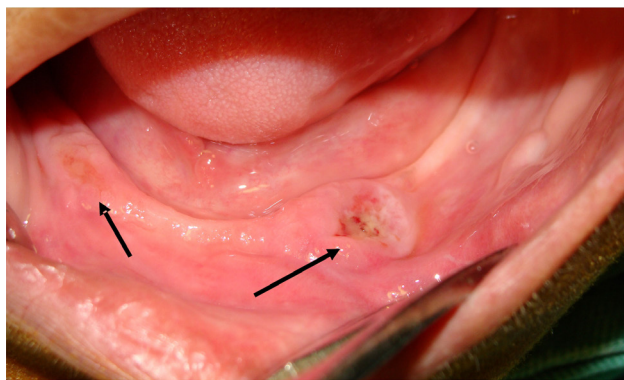
O principal objetivo deste manuscrito é relatar um caso clínico, atualizar a equipe multidisciplinar de saúde sobre a implicação dos BPs na ocorrência de ONB no complexo maxila-mandíbula e orientar o planejamento terapêutico odontológico, seguindo as recomendações da Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS).

### Descrição do Caso

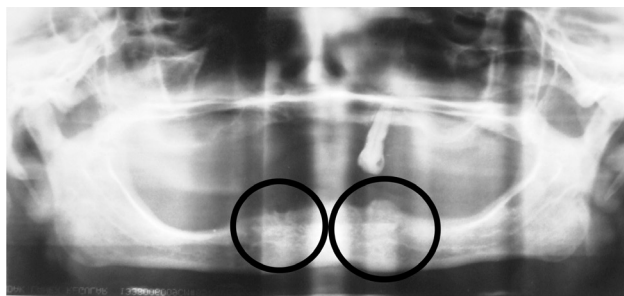
Paciente do gênero feminino, com 65 anos de idade, diagnosticada com carcinoma ductal em mama e histórico de tratamento cirúrgico e quimioterápico através da realização de mastectomia total com

remoção total dos gânglios axilares e utilização de tratamento antineoplásico a base de antiestrogênio (Tamoxifeno). Em virtude da hipercalemia secundária à neoplasia e para prevenir a perda óssea decorrente da quimioterapia, a paciente iniciou há 2 anos o tratamento com ácido zoledrônico (Zometa®) injetável uma vez ao mês. A paciente assinou um termo de consentimento livre e esclarecido autorizando a utilização de imagens e informações.

A paciente realizou exodontias dos caninos inferiores (Figuras 1 e 2), após 1 ano e 3 meses de uso do Zometa®, para instalação de prótese total inferior. Três meses após o procedimento cirúrgico, não foi observada a cicatrização da área operada. Neste momento foi iniciado o atendimento odontológico da paciente que apresentava sintomatologia dolorosa e supuração nos locais das exodontias limitando o uso da prótese e a alimentação, sendo diagnosticado com osteonecrose induzida por bisfosfonatos, classificada como estágio 2 (Tabela 2). Diante da condição clínica da paciente, após discussão com o oncologista, foi suspenso o uso do Zometa® por 2 meses e realizado o debridamento e remoção de uma pequena espícula óssea que traumatizava e aumentava o risco de desenvolvimento da lesão, sob uso de antibioticoterapia



**Figura 1** - Aspecto intra oral inicial de osteonecrose induzida por BPs na região dos caninos inferiores dos lados direito e esquerdo em paciente fazendo uso de ácido zoledrônico para tratamento de mieloma múltiplo.



**Figura 2** - Aspecto radiográfico evidenciando o início das lesões ósseas na região alveolar esquerda e direita dos caninos inferiores.

sistêmica (amoxicilina;1.500mg/dia durante 14 dias) e limpeza local contínua com solução de clorexidina 0,12% aquosa. 3 meses após a remoção da área traumática, a paciente apresenta quadro estável sem sinais de exposição óssea e melhora na sintomatologia dolorosa. A mesma realiza avaliações periódicas para verificar a necessidade de utilização de antibioticoterapia sistêmica associada ao uso de solução de clorexidina 0,12%.

### **Protocolo de atendimento baseado nas recomendações da AAOMS**

Recomendações para atendimento odontológico a pacientes tratados com BPs

A AAOMS recomenda avaliação e completa reabilitação odontológica antes do início da terapia com BPs. A prevenção odontológica é um dos fatores eficazes em diminuir o risco de desenvolvimento de osteonecrose, mas não é capaz de eliminá-lo. Em 2009 a AAOMS criou um protocolo para delinear o tratamento odontológico dos pacientes que fazem uso de BPs nitrogenados e que apresentem fatores de risco, sinais e sintomas indicando o desenvolvimento de ONB<sup>(12)</sup> (Tabela 2).

#### **Pacientes que irão iniciar tratamento com BPs**

- Caso as condições sistêmicas permitam, a terapia com BPs deve ser adiada até que o paciente apresente boas condições de saúde oral.
- Decisão conjunta entre médico e dentista sobre o tempo e os procedimentos necessários para a reabilitação dentária do paciente.
- Dentes sem condição de restauração devem ser extraídos.
- Procedimentos com envolvimento ósseo (exodontias, apicectomias, cirurgias periodontais) devem ser realizados neste momento.
- A mucosa do local da intervenção deverá estar cicatrizada (14-21 dias).
- Profilaxia, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados continuamente.
- Pacientes com próteses totais ou parciais devem ser avaliados quanto a presença de áreas de trauma (especialmente na região lingual).

#### **Pacientes assintomáticos recebendo BPs endovenosos**

- Evitar procedimentos invasivos que envolvam injúria óssea.
- Dentes que necessitem de extração devem ser sepultados após a remoção da coroa e tratamento endodôntico.
- Implantes osseointegrados devem ser evitados em pacientes utilizando BPs endovenosos.

Tabela 2

**Classificação e protocolo de tratamento proposto pela AAOMS para pacientes em uso de BPs.**

ONB – Classificação*	Tratamento
<b>Categoria de risco:</b> Ausência de osso necrótico aparente em pacientes que façam uso de bisfosfonatos (VO e EV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem tratamento indicado</li> <li>Medidas preventivas</li> </ul>
<b>Estágio 0:</b> Ausência de sinais clínicos, porém com sinais e achados clínicos inespecíficos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo sistêmico, incluindo a utilização de analgésicos e antibióticos VO</li> </ul>
<b>Estágio 1:</b> Exposição óssea e/ou osso necrótico em pacientes assintomáticos e sem sinal de infecção	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bochechos com colutórios antibacterianos</li> <li>Seguimento clínico periódico</li> <li>Medidas preventivas e revisão da indicação do uso de bisfosfonatos</li> </ul>
<b>estágio 2:</b> Exposição óssea e/ou osso necrótico associado com sinais clínicos de infecção como dor e eritema, podendo apresentar ou não coleção purulenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo sistêmico, incluindo a utilização de analgésicos e antibióticos VO</li> <li>Bochechos com colutórios antibacterianos</li> <li>Debridamento cirúrgico/ressecção para controle paliativo frente à infecção e dor</li> </ul>
<b>Estágio 3:</b> Exposição óssea e/ou osso necrótico associado com dor e infecção, e um ou mais dos seguintes sinais e sintomas: exposição do osso necrótico estendendo-se além da região de osso alveolar (borda inferior do ramo da mandíbula, seio maxilar e arco zigomático) resultando em fratura patológica, fístula extra oral, comunicação intraoral/nasal ou osteólise que se estende da borda inferior da mandíbula até assoalho do seio	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manejo sistêmico, incluindo a utilização de analgésicos e antibióticos VO</li> <li>Bochechos com colutórios antibacterianos</li> <li>Debridamento cirúrgico/ressecção para controle paliativo frente à infecção e dor</li> </ul>

**Pacientes assintomáticos recebendo BPs orais**

- Pacientes utilizando BPs orais estão na categoria de risco de desenvolvimento de osteonecrose, mas muito menor quando comparados aos BPs endovenosos.
- Risco de osteonecrose aumentado com mais de 3 anos de exposição aos BPs orais.
- Cirurgias dentoalveolares eletivas podem ser realizadas, mas o paciente deve ser orientado quanto ao risco, mesmo que baixo, de desenvolvimento de osteonecrose.

**Pacientes com osteonecrose causada por BPs**

- Eliminação da dor, controle da infecção dos tecidos moles e duros e minimizar a progressão ou ocorrência da necrose óssea.
- Pacientes não respondem de forma previsível ao debridamento ósseo devendo ser acompanhado com antibióticos e soluções antissépticas.
- Tratamento cirúrgico reservado aos pacientes com osteonecrose em estágio 3 (Tabela 2) ou com sequestros ósseos soltos e bem definidos.

A AAOMS cita a interrupção da terapia com BPs como uma alternativa para o tratamento de pacientes com osteonecrose por BPs<sup>(12)</sup>. A interrupção dos BPs orais está associada a melhor um prognóstico da osteonecrose evoluindo para regressão da lesão ou sequestro ósseo respondendo a um posterior debridamento, mas esta interrupção é ainda controversa<sup>(22)</sup>. Mas é

muito importante ter em mente que em pacientes oncológicos, a interrupção da terapia com BPs deve ser avaliada individualmente com o oncologista, pois seu uso está relacionado ao controle da dor óssea e com a diminuição do risco de fraturas patológicas.

Apesar de muito já ter sido descrito na literatura relacionada aos motivos que desencadeiam a ONB, alguns pontos controversos têm sido mais profundamente estudados. Um destes é relacionado à maior ocorrência dos ossos maxilares, possivelmente associada à articulação dos dentes com os ossos (gonfose) e também com a microflora bucal, que é peculiar<sup>(23)</sup>. A condição de risco infeccioso bucal é claramente maior que outras partes do organismo e as pesquisas têm sido favoráveis à esta associação com a ocorrência da ONB. Outro ponto relevante também relacionado à infecção e resposta imunológica dos indivíduos acometidos por ONB foi demonstrado por Muratso et al (2013)<sup>(24)</sup>, que descreveram a ação do ácido zoledrônico provocando a desregulação da ação das citocinas inflamatórias e a relação deste evento com a ocorrência da ONB.

**Conclusão**

A osteonecrose induzida por BPs é uma lesão descrita recentemente, sem tratamento eficaz para o seu controle, e com crescente frequência nos tempos atuais. É de suma importância que os profissionais de saúde se familiarizem com esta nova condição, assim como

os critérios de conduta para o uso dos BPs. O protocolo proposto pela AAOMS é uma alternativa eficiente para guiar os profissionais que atendem estes pacientes com o intuito de prevenir novas lesões e manejar da melhor maneira possível, as lesões existentes. Portanto, cabe a médicos e dentistas avaliações prévias ao uso dos BPs e monitoramento ininterrupto da condição de saúde bucal dos pacientes que já fazem uso contínuo dos BPs para tomar as medidas preventivas e curativas ideais para cada caso.

## Referências Bibliográficas

1. Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des*. 2003; 9:2643-58.
2. Reszka A, Rodan G. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep*. 2003; 1:45-52.
3. Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L. Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2006;11:E47-51.
4. Naidu A, Dechow P, Spears R, Wright J, Kessler H, Opperman L. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 106:5-13.
5. Durie B, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005; 353:99-102; discussion 99-102.
6. Zaghloul M, Boutrus R, El-Hossieny H, Kader Y, El-Attar I, Nazmy M. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. 2010; 15:382-9.
7. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003; 61:1115-7.
8. Migliorati C, Schubert M, Peterson D, Seneda L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 2005; 104:83-93.
9. Migliorati C. Bisphosphonate-associated oral osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005; 99:135.
10. Bagan J, Jimenez Y, Diaz J, Murillo J, Sanchis J, Poveda R, et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncol*. 2009; 45:645-6.
11. Migliorati C, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen P, Siegel M, Woo S. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005; 136:1658-68.
12. Ruggiero S, Dodson T, Assael L, Landesberg R, Marx R, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J*. 2009; 35:119-30.
13. Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol*. 2010; 81:479-84.
14. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop*. 2009; 80:119-23.
15. Lazarovici T, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:790-6.
16. Oreadi D, Papageorge M. A clinico-pathologic correlation. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Mass Dent Soc*. 2010; 58:34-7.
17. Glick M. Closing in on the Puzzle of ONJ. *J Am Dent Assoc*. 2008;139:12:4-5.
18. Kos M, Kuebler J, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. *J Craniomaxillofac Surg*. 2010; 38:255-9.
19. Filleul O, Crompton E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010; 136:1117-24.
20. Sonis S, Watkins B, Lyng G, Lerman M, Anderson K. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol*. 2009; 45:164-72.
21. Bi Y, Gao Y, Ehrichiou D, Cao C, Kikuri T, Le A, et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol*. 2010; 177:280-90.
22. Bezinelli L, Eduardo F, Fernandes K, Santos P, Soares Jr L, Wakim R, et al. Osteonecrose induzida por bifosfanatos: patogenia, características clínicas e terapêutica. *Prat Hosp*. 2010; 72:51-6.
23. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto-Nakano M, Hata K, et al. Zoledronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw, in mice. *J Bone Miner Metab*. 2010; 28:165-75.
24. Muratsu D, Yoshiga D, Taketomi T, Onimura T, Seki Y, Matsumoto A, et al. Zoledronic acid enhances lipopolysaccharide-stimulated proinflammatory reactions through controlled expression of SOCS1 in macrophages. *PLoS One*. 2013; 8:e67906.

Trabalho recebido: 10/09/2013

Trabalho aprovado: 17/01/2014