

**UNIVERSIDADE TIRADENTES**

**CLÁUDIA PESSOA DA SILVA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO  
USO DOS BIFOSFONATOS**

**Aracaju/SE  
2011**

**CLÁUDIA PESSOA DA SILVA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO  
USO DOS BIFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Odontologia da Universidade Tiradentes como parte dos pré-requisitos para obtenção do grau de bacharel em Odontologia.

Orientador: Allan Ulisses Carvalho de Melo Silva

**Aracaju/SE  
2011**

CLÁUDIA PESSOA DA SILVA

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO  
DOS BIFOSFONATOS

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado à coordenação do  
curso de Odontologia da  
Universidade Tiradentes como  
parte dos pré-requisitos para  
obtenção do grau de bacharel em  
Odontologia.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.  
Banca examinadora

---

Prof. Msc. Allan Ulisses Carvalho de Melo Silva  
Orientador/presidente da banca  
Universidade Tiradentes

---

1º Examinador

---

2º Examinador

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por ter me dado forças e iluminado meu caminho para que pudesse concluir mais uma etapa da minha vida.

Ao meu marido Marco, por todo amor e dedicação que tem comigo, homen pelo qual tenho o maior orgulho de ter como marido, meu eterno agradecimento pelos momentos que estive ao meu lado, me apoiando e me fazendo acreditar que nada é impossível.

A minha mãe Juci, por ser tão dedicada e amiga que acredita na minha capacidade, meu agradecimento pelas horas que ficou ao meu lado não me deixando desistir e mostrando que sou capaz de chegar onde desejo.

As minhas filhas pelo carinho, atenção e paciência que sempre tiveram comigo nos momentos difíceis, principalmente nas épocas de provas, meus agradecimentos, amo vocês

Aos meus irmãos pelo carinho e atenção que sempre tiveram comigo, em especial Fernando (in memoriam) a quem eu considero meu eterno amigo, meu imenso agradecimento.

Aos amigos que fiz durante o curso, pela verdadeira amizade que construímos, em particular aqueles que estavam sempre ao meu lado (Eduardo Moioli, Thirza, Layon, Juarez, Graziela, Cláudio e Isabel) por todos os momentos que passamos , meu especial agradecimento. Sem vocês essa trajetória não seria tão prazerosa.

Ao meu orientador, professor Allan Ulisses, pelo ensinamento e dedicação dispensados no auxílio à concretização desse trabalho.

Cláudia Pessoa da Silva, Aracajú, novembro 2011

## Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso dos Bifosfonatos

*Osteonecrosis of the Jaws Associated with the use of Bisphosphonates*

Cláudia Pessoa da Silva<sup>a</sup>, Allan Ulisses Carvalho de Melo Silva<sup>b</sup>

<sup>(a)</sup> Graduando em Odontologia – Universidade Tiradentes, <sup>(b)</sup> Programa de Pós-Graduação em Odontologia (Doutorado), Universidade de São Paulo, São Paulo/SP, Brasil; Doutor em Estomatologia. Professor Titular das Disciplinas de Odontologia Legal e de Estomatologia. Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju/SE, Brasil

---

### Resumo

A osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos manifesta-se como osso necrótico exposto em pacientes sob tratamento atual ou prévio com estes medicamentos e sem nenhuma história de radioterapia no complexo maxilomandibular. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre fisiopatologia, aspectos clínicos, terapêuticos e preventivos desta condição. Os pacientes em tratamento com bifosfonatos devem ser alertados sobre os riscos envolvidos e orientados a procurar um cirurgião-dentista antes, durante e após o início da terapia de modo a prevenir, diagnosticar e tratar da melhor forma possível esta complicação de difícil controle que diminui significativamente a qualidade de vida daqueles que são por ela afetados.

*Palavras-chave:* Bifosfonatos; Osteonecrose; Doenças Maxilares.

---

### Abstract

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws appears as exposed necrotic bone in patients on current or previous treatment with these medications and no history of radiation therapy to the jaws. The aim of this study was to review the literature on pathophysiology, clinical, therapeutic and preventive aspects of this condition. Patients treated with bisphosphonates should be warned about the risks involved and oriented to seek a dentist before, during and after initiation of therapy to prevent, diagnose and treat, as best as possible, this complication of difficult control that significantly reduces the quality of life of those affected by it.

*Keywords:* Bisphosphonates; Osteonecrosis; Maxillary diseases.

---

### Introdução

Na última década a prescrição de bifosfonatos, principalmente pelos oncologistas, tem sido cada vez mais freqüente em virtude dos bons resultados clínicos que estas drogas vêm apresentando no controle da reabsorção óssea decorrente de neoplasias malignas (13).

Este grupo de medicamentos é indicado no controle de doenças malignas que causam excessiva reabsorção óssea, tais como mieloma múltiplo e metástases ósseas e para controle de distúrbios benignos como a doença de Paget e osteoporose (14).

O desconhecimento dos pacientes e dos profissionais da saúde, principalmente médicos e cirurgiões-dentistas, sobre a osteonecrose dos maxilares advinda do uso dos bifosfonatos é preocupante, pois se trata de uma patologia de grande morbidade que diminui drasticamente a qualidade de vida dos pacientes (4, 19).

A Osteonecrose dos Maxilares por Bifosfonatos (ONB) caracteriza-se pela exposição intrabucal de osso necrótico, durante várias semanas, em pacientes que receberam tratamento com bifosfonatos por via oral ou endovenosa. Tal situação surge geralmente após um procedimento odontológico invasivo, mas pode ocorrer espontaneamente sem nenhum fator desencadeante aparente (15).

Os primeiros relatos da ONB foram feitos a partir de 2003 e desde então esta desordem já recebeu diversas nomenclaturas como osteonecrose avascular induzida por droga, osteoquimioneose por bifosfonatos e maxilares bisfosfatados (13).

O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão da literatura sobre aspectos farmacológicos dos bifosfonatos e sobre fatores de risco, aspectos clínicos, tratamento e prevenção da ONB.

## Bifosfonatos

Desde a década de 1960 que há relatos sobre a capacidade, dos então chamados difosfonatos, de inibir a dissolução da hidroxiapatita e a reabsorção óssea. Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato inorgânico (PPi) endógeno, no qual há a substituição do átomo central de oxigênio por um átomo de carbono ligado a duas moléculas de fosfato (20).

A farmacologia clínica dos bifosfonatos endovenosos é caracterizada por baixa absorção intestinal e alta seletividade e deposição óssea. Os bifosfonatos circulantes desaparecem rapidamente do plasma e aproximadamente 50% da dose administrada se liga ao tecido ósseo, sendo o restante excretado imediatamente e sem modificações pelos rins. Essa classe de drogas não sofre metabolização hepática. Apesar da meia-vida plasmática dos bifosfonatos ser de poucas horas, no osso pode durar cerca de 10 anos (7, 13, 23, 25).

Os bifosfonatos são potentes inibidores da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Eles se ligam ao osso, incorporando-se à matriz óssea por possuírem alta afinidade por cristais de hidroxiapatita. Durante a remodelação óssea, a droga é retomada pelos osteoclastos e internalizada

no citoplasma celular, inibindo a função osteoclástica e induzindo as células à apoptose. Este grupo de medicamentos é capaz de inibir a reabsorção óssea pela estimulação dos osteoblastos na liberação de fatores inibitórios de osteoclastos (7, 13, 23, 25).

Os bifosfonatos são indicados para o tratamento de metástases ósseas, principalmente nos cânceres avançados de mama, próstata e pulmão. Também reduzem a quantidade e a taxa de complicações esqueléticas no mieloma múltiplo, podendo ser empregados ainda no tratamento da doença de Paget, espondilite anquilosante e osteogênese imperfeita em crianças. Em pacientes com osteoporose, os bifosfonatos podem coibir a perda óssea e aumentar a densidade do osso, diminuindo o risco de fratura patológica (2, 7, 24).

A primeira geração de bifosfonatos não continha o grupo amino tendo como representantes o clodronato, o etidronato e o tiludronato. A geração seguinte cujas drogas eram chamadas de aminobifosfonatos, por conter nitrogênio, era representada por pamidronato, alendronato, zoledronato, ibandronato, risedronato, incadronato e olpadronato. Algumas dessas apresentações estão descritas na tabela 1.

Droga	Nome Comercial	Administração	Fabricante
Pamidronato	Aredia®	Oral	Novartis
Alendronato	Fosamax®	Oral	Merck
Risedronato	Actonel®	Oral	Procter Gambel
Etidronato	Didronel®	Oral	Procter Gambel
Tiludronato	Skelid®	Oral	Sanofi
Zoledronato	Zometa®	Endovenosa	Novartis
Clodronato	Bonefos®	Endovenosa	Schering AG
Ibandronato	Bandronat®	Endovenosa e Oral	Roche
Ibandronato	Boniva®	Endovenosa e Oral	Roche

*Tabela 1 - Apresentações farmacológicas dos principais bifosfonatos*

## Osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos

Os bifosfonatos suprimem a renovação óssea, resultando num osso quebradiço e incapaz de reparar microfraturas fisiológicas que ocorrem diariamente, principalmente nos maxilares devido à mastigação (16).

Baseando-se no fato de que as lesões osteonecroticas sempre afetam a gengiva inserida e no mecanismo de apoptose induzido pelos bifosfonatos aos osteoclastos e queratinócitos, alguns autores propuseram a hipótese de que a combinação da apoptose dos osteoclastos e

queratinócitos resulta na redução e destruição da barreira de queratina da mucosa oral, consistindo numa via que leva a osteonecrose dos maxilares (1).

Além disso, a infecção secundária reduz o pH (ácido) em que os bifosfonatos podem ser liberados das superfícies ósseas, gerando um aumento da concentração local dos mesmos. Este fato realça a hipótese de que o aumento da taxa de apoptose dos queratinócitos da gengiva inserida e o que poderia explicar o porquê da osteonecrose ocorrer somente na região buco-maxilo-facial (12).

A Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS) definiu no seu último consenso em 2009 que deverão ser considerados casos de Osteonecrose dos Maxilares por Bifosfonatos (ONB) aqueles que apresentarem todas as seguintes características: (1) tratamento atual ou prévio com bifosfonatos; (2) osso necrótico na região maxilomandibular que persiste por mais de oito semanas e (3) nenhuma história de radioterapia no complexo maxilomandibular (21).

Os dados sobre prevalência e incidência da ONB são muito discrepantes (0,6% a 15%) e isto acontece provavelmente devido ao fato de que derivam de relatos de caso, experiências de instituições ou dados da indústria farmacêutica, sendo, portanto, dados inconsistentes e de validade questionável (9). Numa recente revisão sistemática a prevalência ponderada observada a partir de uma amostra de 39.124 pacientes foi igual a 6,1% (17).

### **Fatores de Risco**

O uso de bifosfonatos endovenosos, principalmente por um longo período, e a realização de procedimentos cirúrgicos dentoalveolares são os maiores fatores de risco para ONB (RUGGIERO; WOO 2008; HOFF et al., 2011; MIGLIORATI et al. 2011).

Quanto às drogas, há maior risco em situações de uso prolongado (>3 anos) e quando a administração se der por via endovenosa, sendo o ácido zoledrônico mais potente que o pamidronato, o qual por sua vez é mais potente que os bifosfonatos orais (21).

Os fatores locais envolvidos dizem respeito à realização de cirurgia dentoalveolar (exodontias, implantes, cirurgia periodontal ou periapical). A ONB é mais comum na mandíbula; em pacientes com problemas dentários prévios (doença periodontal e abscesso dentário) e em regiões em que a mucosa que recobre o osso é mais delgada por recobrir proeminências (toros) (15, 21, 22).

Idade avançada e outras condições sistêmicas como anemia, obesidade, diabetes e insuficiência renal, além de hábitos como o tabagismo também são apontados como fatores de risco (21).

Num artigo em que foram analisados 2408 casos de ONB relatados na literatura verificou-se que 88% desses pacientes recebiam o medicamento pela via intravenosa, principalmente o zoledronato e cerca de 90% estavam recebendo bifosfonatos como tratamento para uma condição maligna (mieloma múltiplo em 43% dos casos). De todos estes casos de ONB, 67% foram precedidos por exodontias e apenas 35% conseguiram curar a osteonecrose (8).

### **Aspectos Clínicos**

Clinicamente a ONB é semelhante à osteorradionecrose e se apresenta como deiscência e destruição da mucosa bucal com exposição de um osso maxilo-mandibular necrótico, amarelado e irregular. Esta necrose óssea, indolor ou dolorosa, pode surgir espontaneamente ou após cirurgia dentoalveolar. Este quadro pode estar associado com vermelhidão gengival, edema, supuração intra e extra-bucal, mobilidade de dentes adjacentes, sinusite, secreção nasal purulenta, parestesia, linfadenomegalia, fratura patológica e destacamento espontâneo do osso necrótico na cavidade bucal (15).

Antes da manifestação clínica com exposição de osso necrótico, os pacientes podem desenvolver uma ONB com sintomas inespecíficos que pode permanecer assim por semanas ou meses, sendo que neste estágio inicial, pouca ou nenhuma alteração radiográfica pode ser observada (10).

Apesar do diagnóstico da ONB ser eminentemente clínico, os achados imaginológicos fornecem informações importantes quanto ao curso, magnitude e progressão da doença. A imagem radiográfica tradicionalmente observada é de uma lesão mista com áreas de radiopacas de esclerose óssea e áreas radiolúcidas de destruição ao redor dos dentes e da crista alveolar. Também podem ser visualizados osteosclerose difusa ou regional; espessamento da lâmina dura dentária; deposição óssea subperiosteal; adensamento do osso esponjoso e falha na cicatrização óssea após cirurgia. A tomografia computadorizada é útil, pois revela a exata extensão do comprometimento ósseo e a presença de seqüestros. A ressonância magnética e a cintilografia óssea também podem ajudar na detecção precoce dessa patologia (3, 5, 10).

### **Tratamento**

Uma das principais características da ONB é o fato de ser refratário ao tratamento convencional para os casos de osteomielite. A terapêutica é bastante desafiadora e abrange diversas medidas como orientação profissional, prescrição de antimicrobianos tópicos e sistêmicos, bochechos com clorexidina a 0,12%, debridamento do osso necrótico até margens ósseas sangrantes, exodontia dos dentes envolvidos no seqüestro ósseo, oxigenação hiperbárica e suspensão do uso dos bifosfonatos por um período maior que seis meses (RUGGIERO et al. 2009; MIGLIORATI et al. 2010, MIGLIORATI et al. 2011).

Ainda não há consenso na literatura se deve ser utilizado um tratamento mais conservador com antimicrobianos tópicos e sistêmicos ou uma abordagem mais agressiva com intervenção cirúrgica sob anestesia para ressecção de porções ósseas significativas. Distintas

modalidades terapêuticas implementadas apresentaram bons resultados, mas carecem de preservação mais

prolongada (KHAN et al. 2008; CARLSON, BASILE 2009; NICOLATOU-GALITIS et al. 2011).

Estágio	Descrição clínica	Tratamento
0	Nenhuma evidência clínica de osso necrótico, porém, presença de sinais e sintomas clínicos não específicos	Desnecessário. Orientação ao paciente
1	Osso necrótico exposto em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção	Antibióticos e Analgésicos.
2	Osso necrótico exposto com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem secreção purulenta	Antibióticos e Analgésicos. Bochechos antibacterianos. Debridamento superficial para aliviar a irritação da mucosa
3	Osso necrótico exposto associado à infecção e dor com um ou mais dos seguintes: exposição de osso necrótico indo além da região alveolar tais como borda inferior e ramo mandibular, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extra-bucal, comunicação buconasal e/ou buccossinusal, ou osteólise com extensão para borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar	Antibióticos e Analgésicos. Bochechos antibacterianos. Abordagem cirúrgica com debridamento e ressecção para alívio prolongado da dor e infecção.

Tabela 2 - Estadiamento clínico e protocolo terapêutico da ONB proposto pela AAOMS. Fonte: RUGGIERO et al. (2009)

Na tabela 2 estão descritos o estadiamento e o protocolo terapêutico da ONB mais aceitos atualmente. Eles foram propostos pela AAOMS tendo sido atualizados em 2009 (21).

Independentemente do estágio da doença os seqüestros ósseos e os dentes envolvidos por osso necrótico devem ser removidos sem, contudo, expor o tecido ósseo sadio. Além disso, sempre que houver suspeita de metástase uma biópsia deve ser realizada (11, 21).

A maioria dos microorganismos isolados de sítios necróticos de ONB são sensíveis às penicilinas, havendo bons resultados com a prescrição de metronidazol, clindamicina, claritromicina, doxicilina, eritromicina e quinolonas para os alérgicos às penicilinas.

Num recente estudo prospectivo, 67 pacientes foram tratados com um esquema terapêutico envolvendo, sob diversas combinações, as seguintes drogas: bochechos com clorexidina 0,12% (3x ao dia), amoxicilina (1 g 3x ao dia por 2 semanas), amoxicilina com ácido clavulânico (625 mg 3x ao dia por 10 dias) e metronidazol (500 mg 3x ao dia por 1 semana). Para os pacientes alérgicos foi prescrito clindamicina ou claritromicina (18).

Em virtude da exposição óssea nos estágios 1, 2 e 3 deve-se considerar, se as condições sistêmicas permitirem, a suspensão do uso do bisfosfonato a partir de uma decisão

conjunta do médico e do cirurgião-dentista (7, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 23).

Apesar de não haver fortes evidências científicas de que este atitude possa por si só deter a osteonecrose, ela seria mais uma medida a colaborar no controle da situação clínica. Existem diversos relatos de caso demonstrando maior índice de sucesso no controle da ONB após seis meses de suspensão do bisfosfonato (7, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 23).

### Prevenção

A literatura pesquisada é unânime ao recomendar que pacientes que irão ser submetidos ao tratamento com bifosfonatos endovenosos ou orais sejam previamente avaliados por um cirurgião-dentista de modo que todos os procedimentos necessários de adequação do meio bucal sejam realizados antes de iniciada a terapia (7, 11, 13, 15, 17, 18, 21, 23).

Do mesmo que para o tratamento, a suspensão preventiva da terapia com bifosfonatos antes do tratamento odontológico cirúrgico carece de fortes evidências científicas, mas ainda assim é uma atitude recomendável que pode ser tomada pela equipe multidisciplinar que acompanha o paciente.

### Considerações finais

Todos aqueles que prescrevem bifosfonatos ou lidam com pacientes que fazem uso



destes medicamentos devem conhecer a osteonecrose dos maxilares associada a estes medicamentos de modo que possam identificar os primeiros sinais e sintomas desta complicação.

Os pacientes em tratamento com bifosfonatos endovenosos ou orais devem ser alertados sobre os riscos envolvidos e orientados a procurar um cirurgião-dentista, preferencialmente um estomatologista ou cirurgião buco-maxilofacial, antes, durante e após o início da terapia de modo a prevenir, diagnosticar e tratar da melhor forma possível esta complicação de difícil controle que diminui significativamente a qualidade de vida daqueles que são por ela afetados.

### Referências Bibliográficas

1. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):61-70.
2. Arantes HP, Silva AG, Lazaretti-Castro M. Bisphosphonates in the treatment of metabolic bone diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(2):206-12.
3. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):75-84.
4. Bauer JS, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates, *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* (2011), doi:10.1016/j.jcms.2011.04.011
5. Bisdas SM, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008; 63(1):71-7.
6. Carlson ER, Basile JD. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):85-95.
7. Fantasia JE. Bisphosphonates – what the dentists needs to know: practical considerations. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):75-84.
8. 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(8):1117-24.
9. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1218:47-54.
10. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT, Lo JC. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(9):2232-40.
11. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Al Mardini M, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, St-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L, Compston JE; Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2008; 35(7):1391-7.
12. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Marolt D, Vunjak-Novakovic G, Kousteni S, Raghavan S. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci.* 2011 Feb;1218:62-79. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x.
13. Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ.* 2008; 72(8):919-29.
14. Mehrotra B. Bisphosphonates--role in cancer therapies. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):19-26.
15. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7(1):34-42.
16. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 2006; 7: 508–14
17. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer.* 2010; 18(8):1099-106.

18. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsolis MC, Repousis P, Barbounis V, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(2):195-202.
19. Rogers, SN, Hung J, Barber AJ, Lowe D. A survey of consultant members of the British Association of Oral and Maxillofacial Surgeons regarding bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 47(8): 598-601.
20. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):13-8.
21. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 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.
22. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am.* 2008; 52(1):111-28
23. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.* 2008; 14(3):277-85
24. Silverman SL. Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1218:33-7.
25. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006; 144(10):753-61.