

OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS NO ATENDIMENTO ODONTOLÓGICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA NO ÂMBITO NACIONAL A PARTIR DE 2003.1

Elisa Nancy Haseda Ávila¹
Ívie Campo Dall'Orto

RESUMO: Os bisfosfonatos auxiliam a prevenir a perda óssea e reduzem o risco de fraturas, esses fármacos são frequentemente prescritos para tratar doenças ósseas, como osteoporose e câncer de mama metastático que se espalhou para os ossos. No entanto, esses medicamentos têm o potencial de causar um efeito colateral grave chamado osteonecrose da mandíbula, uma condição que compromete os ossos da maxila e mandíbula. O problema a ser apresentado nesta pesquisa é: “Quais precauções devem ser tomadas pelo cirurgião dentista ao tratar pacientes que fazem uso do bisfosfonato?”. E tem como objetivo geral compreender o mecanismo de ação do fármaco e suas implicações no tratamento odontológico e abordar os objetivos específicos, sendo eles: identificar estudos que apontam o manejo dos pacientes que utilizam o fármaco, analisar tratamento da osteonecrose, e quais implicações na qualidade de vida do paciente e caracterizar protocolos de tratamento seguro e eficaz para proporcionar bem-estar para o paciente. Para a realização do presente trabalho será realizada revisões bibliográficas em livros, artigos, revistas e sites de pesquisas. Visando diversas obras e estudos realizados sobre a temática proposta enfatizando a resolução da questão problema e abordando os objetivos geral e específicos na contextualização do presente trabalho. Como resultado constata-se que não existe um único protocolo universal de tratamento, mas existem diretrizes gerais que os profissionais de saúde seguem ao abordar a ONM.

4723

Palavras-chave: Protocolo de tratamento da osteonecrose. Manejo de paciente. Abordagem odontológica.

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos auxiliam a prevenir a perda óssea e reduzem o risco de fraturas, esses fármacos são frequentemente prescritos para tratar doenças ósseas, como osteoporose e câncer de mama metastático que se espalhou para os ossos. No entanto, esses medicamentos têm o potencial de causar um efeito colateral grave chamado osteonecrose da mandíbula, uma condição que compromete os ossos da maxila e mandíbula. E é caracterizada pela morte do osso da mandíbula e/ou maxila devido à falta de suprimento sanguíneo. À medida que a condição se agrava, pode levar à perda de dentes, infecções graves e até mesmo fraturas ósseas.

Nesse ponto de vista, o problema apresentado é: “Quais precauções devem ser tomadas pelo cirurgião dentista ao tratar pacientes que fazem uso do bisfosfonato?”. De acordo com essa problemática, entende-se que os pacientes que receberam doses elevadas de bisfosfonatos por via

¹Acadêmica do curso de odontologia Faculdade de ciências sociais aplicadas FACISA.

intravenosa para tratar condições relacionadas ao câncer, como metástases ósseas ou mieloma múltiplo, têm maior risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula (ONM).

O estudo em questão foi delineado, portanto, a partir do questionamento acima, que norteou a elaboração dos objetivos da pesquisa. Assim sendo, tem como objetivo geral compreender o mecanismo de ação do fármaco e suas implicações no tratamento odontológico e abordar os objetivos específicos, sendo eles: identificar estudos que apontam o manejo dos pacientes que utilizam o fármaco, analisar tratamento da osteonecrose, e quais implicações na qualidade de vida do paciente e caracterizar protocolos de tratamento seguro e eficaz para proporcionar bem-estar para o paciente.

A osteonecrose dos maxilares é uma complicação rara, mas grave, que pode ser causada pelo uso prolongado de bisfosfonatos para tratar doenças ósseas. Dados os riscos associados aos bisfosfonatos, o presente tema é essencial para que os cirurgiões dentistas tomem as devidas precauções ao tratar pacientes que estão fazendo uso deste medicamento. É de grande relevância que dentistas e médicos trabalhem em conjunto para minimizar os riscos e desta forma garantir a saúde bucal e óssea de seus pacientes.

Por conseguinte, esta pesquisa será de abordagem qualitativa e contará com pesquisas bibliográficas, revisão de literatura, artigos e documental. Contudo, será abordado a partir de casos já existentes, e abordagens de cirurgiões dentistas frente a complicação relacionada ao bisfosfonato. Primeiramente foram separados todos os documentos encontrados. Em seguida foi feita uma triagem onde, analisando-se os títulos e resumos dos documentos, foram selecionados aqueles que apresentaram algum grau de relevância para o objeto desta pesquisa.

4724

2 METODOLOGIA

Para a realização do presente trabalho será realizada revisões bibliográficas em livros, artigos, revistas e sites de pesquisas. Visando diversas obras e estudos realizados sobre a temática proposta enfatizando a resolução da questão problema e abordando os objetivos geral e específicos na contextualização do presente trabalho. A pesquisa bibliográfica qualitativa é uma metodologia científica que envolve a análise crítica e a interpretação de uma variedade de fontes bibliográficas para obter uma compreensão mais profunda de um tópico de pesquisa.

Deste modo também será realizado o levantamento de informações qualitativas sobre o tema em revistas, artigos, relatórios, entre outras fontes de dados com até 20 anos. Onde o presente estudo irá se basear em uma revisão bibliográfica, todavia ele não possuirá entrevista ou qualquer estudo de campo, sendo toda a amostra do trabalho realizado através de levantamentos de livros e artigos para a construção desse trabalho.

O conceito de pesquisa qualitativa envolve cinco características básicas que configuram este tipo de estudo: ambiente natural, dados descritivos, preocupação com o processo, preocupação com o significado e processo de análise indutivo. (Bogdan & Biklen, 2003)

Na obtenção dos materiais de pesquisa, serão pesquisados tais palavras-chaves como: Bifosfonatos; Odontologia; Osteonecrose. Desta forma, pretende-se encontrar em cada palavra chave uma diversidade de materiais onde serão passados por um triagem de seleção, sendo o primeiro filtro na busca pelas palavras-chaves, vindo a filtrar por títulos todos os trabalhos localizados no qual a temática e/ou título se relacionava com o tema proposto no trabalho.

Na segunda filtragem a análise será realizada acerca do material escolhido na primeira etapa, onde serão lidos os resumos, introdução e considerações finais para verificar se as obras encontradas e escolhidas na primeira filtragem possuem o assunto necessários para a elaboração do trabalho, e na terceira etapa de captação de material se baseará na leitura completa dos trabalhos bibliográficos com a temática significativa encontradas na segunda filtragem.

Dessa forma a realização desse trabalho se tornar rica em conteúdo, abordando grandes ideias de vários autores e perspectiva diferentes, visando mostrar o desenvolvimento do trabalho e os pontos importantes sobre a temática proposta. A pesquisa bibliográfica qualitativa é uma ferramenta poderosa para aprofundar o conhecimento sobre um tópico de interesse e contextualizar as descobertas em relação à literatura existente. Ela é especialmente útil quando se pretende explorar questões complexas e multidisciplinares.

4725

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 BIFOSFONATOS

São medicamentos utilizados afim de tratar doenças ósseas, como osteoporose e doença de Paget, neoplasias ósseas, como mieloma múltiplo e metástases ósseas, eles são eficazes na redução dos sintomas e complicações de tais doenças, uma vez que, suprimem a reabsorção óssea, aumentando a resistência e reduzindo o risco de fraturas osseas.

Os bisfosfonatos comercializados no Brasil são: alendronato, risedronato e ibandronato, utilizados para o tratamento de osteoporose por aumentar a densidade mineral óssea e reduzir o risco de fraturas, o tratamento pode ser diário, semanal ou mensal, dependendo da droga e da dose escolhida. De acordo, ANBINDER; CARVALHO; ROCHA, 2007, “os bifosfonatos não são indicados para mulheres grávidas e crianças.”

Entretanto, por motivo de possíveis efeitos adversos, como osteonecrose maxilar e fratura atípica do fêmur, é recomendável que a terapia com bisfosfonatos seja suspensa a cada 5 anos de “administração oral ou a cada 3 anos de administração intravenosa” (Ruggiero, 2007).

3.2 MECANISMOS FARMACOLÓGICOS E CLASSIFICAÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Desde de 1960 os bisfosfonatos estão sendo utilizados para tratamento de doenças ósseas, sendo elas: mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose e em casos de metástase óssea provocadas por câncer de mama, próstata e pulmão. Os bisfosfonatos atuam como inibidores da formação dos osteoclastos, impossibilitando sua função ou estimulando sua apoptose e desta forma induzindo a atividade osteoblástica.

Bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R₁ e R₂). A cadeia longa R₂ determina a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Assemelham-se ao pirofosfato ainda em sua ligação com a hidroxiapatita do osso. (RODAN; FLEISCH, 1996; RODAN, 1998; FERREIRA JÚNIOR et al., 2007; BRANDÃO et al., 2008; CARTSOS et al., 2008; CARVALHO et al. 2008; SHINODA et al., 2008; DORE et al., 2009; TOUSSAINT et al., 2009).

O osso que está mineralizando tem ali muito pirofosfato, que posteriormente será fagocitado pelas células dos osteoclastos, então devido o bisfosfonato ser um análogo do pirofosfato, uma vez dentro da célula, causara desorganização no sítio esqueleto do osteoclasto, que vai culminar com apoptose da célula, ou seja, vai se autodestruir, e conseqüentemente interrupção da reabsorção óssea. 4726

Nesse contexto, a classificação dos bisfosfonatos é feita através da sua geração. Os de primeira geração foram liberados 1977 e apresentam uma potência relativamente menor por não matarem o osteoclasto e conseqüentemente a chance de necrose é mínima. O de segunda geração são denominados de aminobifosfonatos ou bifosfonatos nitrogenados, foram criados em 1991, “representados por pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato”, tendo potência maior e alto risco de necrose. Os de terceira geração, surgiu em 2001, são bifosfonatos não nitrogenados, e sua ação é mais abrangente, são encontrados como: etidronato, tiludronato e clodronato.

De acordo com (FERREIRA JUNIOR et al. 2007; RODAN, 1998), os de segunda e terceira geração “São conhecidos por terem meia vida longa, podendo durar meses a anos, por se aderirem ao mineral ósseo e lá permanecerem até que o sítio ósseo em que se encontra seja reabsorvido “

3.4 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICOS RADIOGRÁFICOS DA OSTEONECROSE

Os antecedentes médicos e odontológicos dos pacientes são usados para diagnosticar osteonecrose em associação com bifosfonatos, além da observação dos sinais e sintomas da condição, onde o dentista deve saber qual é o motivo do uso de bifosfonatos, o mesmo também deve estar ciente de quaisquer complicações orais que possam ocorrer após o tratamento. Em 2003 foram datados os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos, envolvendo pacientes que utilizavam por via intravenosa afim de tratar doenças ósseas metastáticas.

Os pacientes que fazem uso de bifosfonatos administrados por via parenteral são mais susceptíveis à osteonecrose dos maxilares do que os tratados por via oral, diretamente relacionado à dose e a potência da droga utilizada. (FERREIRA-JUNIOR et al., 2007; EDWARDS et al., 2008; RIZZOLI et al., 2008; ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

No início, os pacientes podem não apresentar sintomas, mas à medida que a exposição óssea aumenta, rugosidades aparecerão no tecido macio e ao redor da área dos ossos necróticos, podendo haver infecções secundárias, e em um estágio posterior, pode ocorrer dor intensa e parestesia.

Uma infecção presente ou um trauma, dor localizada, movimento do dente, fistulas não curativas, drenagem de pus e edema são sintomas comuns da osteonecrose. Este quadro clínico

4727

muitas vezes ocorre nos locais de exodontias ou outros procedimentos cirúrgicos orais. Segundo, (KHOSLA, 2007), “a osteonecrose é definida como uma exposição de osso maxilar ou mandibular por meio de lesões gengivais que não regeneram”, entretanto pode ser diagnosticada como um osso da maxila ou mandíbula expostos com necrose que está presente por pelo menos oito semanas sem qualquer história de tratamento de radiação para a cabeça ou pescoço, pode ser assintomática por várias semanas ou meses.

A osteonecrose dos maxilares é uma séria complicação, de difícil tratamento, podendo levar a óbito, cujos sintomas incluem dor intensa e perda de grandes porções de mandíbula e/ou maxila (ABUGHAZALEH; KAWAR, 2011).

É considerado fundamental o diagnóstico radiográfico da osteonecrose, ela pode ser observada como “esclerose óssea inespecífica, aumento do espaço de ligamento e pouca ou nenhuma diferenciação entre o trabeculado e a cortical” (Marx,2003), alguns autores afirmam que os achados radiográficos não são critérios decisivos para o diagnóstico da Osteonecrose, mas sim um guia de orientação, a fim de determinar e orientar o estágio da lesão.

Inicialmente a radiografia panorâmica é escolhida como primeira via para análise de possíveis alterações ósseas, suas principais vantagens são: possibilidade de observação de toda a região maxilo mandibular, apresentando uma visão maior das áreas osteolíticas ou com presença

de esclerose óssea, além de proporcionar também a observação do aumento de espessura das corticais alveolares. As alterações ósseas fundamentais observadas nas imagens da radiografia panorâmica são: “presença de imagens radiolúcidas difusas em toda região óssea maxilomandibular; significativo aumento do espaço do ligamento periodontal, principalmente em região de furca e presença de espaços alveolares crônicos” (TRUJILLO; DITZEL; MANFRON, 2017).

Devido a falta de uma imagem com maior definição das margens da lesão, na radiografia panorâmica pode ocorrer problemas na diferenciação de uma osteonecrose para uma lesão maligna.

Tendo em vista as dificuldades do diagnóstico através da radiografia panorâmica, alguns profissionais optam por exames 3D, sendo eles, TC (tomografia computadorizada) e TCFC (Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico).

3,5 MANEJO ODONTOLÓGICO DOS PACIENTES EM USO DOS BISFOSFONATOS.

O cirurgião dentista deve realizar uma anamnese criteriosa, para coleta de informações acerca da vida clínica do paciente, é através dela que o dentista vai saber qual conduta a ser realizada, nos casos de pacientes que utilizam bisfosfonatos, o profissional responsável deve estar ciente das recomendações a serem seguidas e passadas para o paciente e sua família, com intuito de evitar possíveis complicações, orientar o paciente sobre qualquer alteração persistente na cavidade oral e realizar o acompanhamento radiográfico do paciente.

4728

Nos procedimentos clínico, como exodontia, a recomendação é seguir um protocolo farmacológico, minimizando assim as chances de perdas estruturais e redução dos processos inflamatórios, em pacientes desdentados que utilizam próteses dentárias totais é fundamental realizar acompanhamento frequente da cavidade oral.

Um exame criterioso deve ser realizado em pacientes desdentados que fazem uso de próteses dentárias totais, onde se possa conferir adaptação e ajuste e estabelecer orientações de boa higiene nas mesmas e cuidados adjacentes, além de manter uma revisão sistemática da cavidade bucal em um período de 3 em 3 meses. (Rincón , 2007)

Para a realização de uma exodontia em pacientes que utilizam os bisfosfonatos, é necessário considerar o risco de osteonecrose, especialmente em cirurgias bucofaciais, é recomendado uma execução menos traumática possível e sutura do alvéolo para facilitar a cicatrização.

A utilização dos antibióticos consiste no controle do risco de infecção, o protocolo recomendado é a administração de “Amoxicilina/Ácido clavulânico 875mg - 3 vezes ao dia ou Clindamicina 300 mg - 4 vezes ao dia, iniciando dois dias antes da extração e durante dez dias

após a extração e bochechos antissépticos de clorexidina 0.12%, duas vezes por dia durante 15 dias” (Bagán et al., 2007; Almazrooa & Woo, 2009)

A interrupção da terapia dos bifosfonato é recomendada em paciente que utilizam a mais de 3 anos, a recomendação é de que interrompa 3 meses antes da cirurgia e a retomada após a cicatrização óssea completa, é importante ressaltar que essas recomendações são baseadas em consenso com médico responsável.

Em casos de implante dentário o manejo do paciente deve ser cauteloso, uma vez que o mesmo resulta em várias alterações metabólicas ao redor dente, Marx, 2007 afirma “que a colocação de implantes pode ser realizada de maneira segura apenas em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral há menos de três anos”. Nos casos dos pacientes tratados com terapia intravenosa de acordo com NUNES, 2010” podem ser considerados como fator de risco para desenvolvimento de osteonecrose concomitantemente ao tratamento cirúrgico odontológico” ou seja o risco do paciente desenvolver osteonecrose é maior, é importante o cirurgião dentista evitar e optar por terapias alternativas, nos casos dos pacientes que utilizam bisfosfonatos por via oral a menos de 3 anos e não apresenta nenhum risco clínico, os implantes podem seguir o seu protocolo convencional, e a escolha da suspensão do medicamento a critério do médico responsável, nos casos de suspensão e recomendado 1 mês antes do procedimento e sua retomada após a cicatrização do local, nos casos dos pacientes que utilizam a mais de 3 anos, a recomendação é a interrupção do medicamento 3 meses antes do procedimento e a reiniciação após a cicatrização total.

4729

3.6 TRATAMENTO DA OSTEONECROSE

O tratamento da osteonecrose causada proveniente do uso de bifosfonatos vem sendo um desafio, uma vez que, ainda não existe uma terapia verdadeiramente eficaz, entretanto atualmente o objetivo principal do tratamento é controlar a dor, eliminar a infecção dos tecidos moles e do osso e diminuir a progressão da necrose óssea. A abordagem mais conservadora é recomendada, incluindo o uso de antibióticos, bochechos com anti-sépticos orais, analgésicos e desbridamento limitado, caso necessário.

A antibioticoterapia vem sendo um meio importante na prevenção de infecções secundária dos tecidos moles, osteomielite e dor, o diagnóstico vai ser realizado através de cultura em amostras da região necrosada e de exsudado da lesão. Neste contexto a seleção do antibiótico vai ser baseada de acordo com os patógenos e do valor do medicamento, tendo a penicilina como primeiro antibiótico de escolha.

Estudos tem demonstrado que a penicilina continua sendo o antibiótico de escolha e que nos pacientes que são alérgicos à penicilina, a azitromicina ou a quinolona são os fármacos de escolha. A duração da terapia ainda não foi claramente definida. Nos casos de infecções refratárias ou em estágios avançados pode ser necessária a combinação de antibióticos, como a associação de uma penicilina com o metronidazol, antibioterapia oral a longo prazo ou um ciclo intra-venoso de terapia antibiótica (Ruggiero et al, 2009).

Os pacientes com osteonecrose além da antibioticoterapia, podem se beneficiar também de bochechos com antissépticos orais na intenção de controlar a infecção e diminuir a progressão da necrose óssea.

Em vista disso, em casos mais graves a remoção cirurgica do tecido necrótico pode ser necessária, em casos mais extremos a remoção cirúrgica da maxila pode ser necessária, vale ressaltar que essas cirurgias nem sempre serão recomendadas, pois a chance de agravar mais a condição e causar complicações graves são grandes

Segundo, Marx et al. (2007), “nos doentes medicados com bifosfonatos orais para a doença óssea metabólica sem alto risco de fraturas patológicas a interrupção pode ser considerada”, tal medida pode provocar uma melhoria gradual das lesões provenientes da osteonecrose, porém também pode resultar na recorrência da dor óssea, da progressão das lesões líticas e das metástases ósseas.

Se a condição sistêmica do doente permitir a interrupção do fármaco, este beneficiará da estabilização das lesões de necrose dos maxilares, da redução do risco de novas lesões e da diminuição dos sintomas relacionados com a osteonecrose dos maxilares. (Dimopoulos et al, 2009)

4730

É importante enfatizar que os pacientes em terapia com bifosfonatos que estão em tratamento da osteonecrose dos maxilares, deve ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar, composta por endocrinologistas, reumatologistas, oncologistas, cirurgiões orais ou maxilofaciais, estomatologistas, periodontologistas, patologistas orais e farmacologistas, para garantir uma abordagem integrada e bem-sucedida.

3.7 PROGNOSTICO

O prognostico da osteonecrose é proveniente de vários fatores, sendo eles, idade do paciente, estágio da doença, localização do osso afetado e extensão do dano. As abordagens não cirúrgicas vão auxiliar no controle sintomatológico, mas na maioria dos casos não curam a doença e nem retardam sua progressão

A história natural da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos pode evoluir de três formas diferentes: um único episódio de osteonecrose que cicatriza num período inferior a 6 meses, um episódio de osteonecrose que não cicatriza num período até 9 meses ou múltiplos episódios de osteonecrose recorrente. (Badros et al. 2008),

Os pacientes que desenvolveram a doença espontaneamente obtiveram maior propensão de recorrências ou da não cicatrização em relação aos pacientes que desenvolveram osteonecrose após um procedimento odontológico, que cicatrizaram num período menor que 6 meses, além disso a reintrodução do bifosfonatos está ligada a um risco maior de recorrências.

CONCLUSÃO

Esta revisão bibliográfica teve como propósito analisar, de acordo com a literatura existente, quais as implicações do uso prologando do fármaco bifosfonatos, uma vez que este pode ocasionar, em alguns casos, o desenvolvimento da osteonecrose, e com isso demandar complicações em procedimentos odontológicos. Nesse contexto, entender a forma que este medicamento age no organismo e seus efeitos colaterais, assim, evidenciar uma maior compreensão ao lidar com possíveis complexidades oriundas dessa droga.

Nesse segmento, embora não exista um protocolo definitivo para o manejo e tratamento da osteonecrose, a literatura elucida métodos e procedimentos que podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes que são acometidos por essa disfunção. Assim, faz-se necessário o prévio conhecimento de cada caso individualmente, realizar a anamnese do paciente e informar-se sobre seu histórico médico.

O tratamento e manejo dos pacientes portadores da osteonecrose da mandíbula (ONM), são altamente individualizados e dependem da gravidade da condição, das necessidades específicas do paciente, assim como, dos fatores de risco envolvidos. Por isso, a anamnese completa e a avaliação do histórico médico do paciente são passos fundamentais na determinação da abordagem terapêutica adequada, de modo a conhecer a história médica, o uso de medicamentos como os bifosfonatos, e outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da ONM é crucial para um tratamento eficaz e seguro.

Cada paciente é único e as necessidades clínicas variam amplamente, portanto, uma avaliação individualizada é fundamental para determinar a melhor estratégia terapêutica, além disso, a educação do paciente desempenha um papel importante no processo de tratamento. No entanto, os pacientes devem ser informados sobre a ONM, as condições de tratamento, os riscos e benefícios das opções terapêuticas, e o papel que estes desempenham na promoção da saúde bucal, uma vez que a comunicação clara e aberta com os pacientes assegura a adesão ao plano de tratamento e o entendimento da condição.

Conclui-se que, o manejo da ONM é um procedimento complexo, que demanda uma abordagem personalizada, cautelosa e colaborativa ao paciente. Por fim, nota-se a relevância da anamnese, entrevista inicial, avaliação clínica e a interação do cirurgião dentista com o paciente,

pois são elementos fundamentais para estabelecer a estratégia terapêutica mais adequada para cada caso em particular.

REFERÊNCIAS

ABUGHAZALEH, K.; KAWAR, N. **Osteonecrosis of the jaws: what the physician needs to know: practical considerations.** Dis. Mon., Chicago, v. 57, no. 4, p. 231-241, Apr. 2011.

ANBINDER, A. L.; CARVALHO, Y. R.; ROCHA, R. F. **Os bifosfonatos e a Odontologia.** Rev. ABO nac. v. 14, n. 6, p.373-379, dez. 2006-jan. 2007. BRASIL. Osteoporose. Saúde e Economia. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ano I, agosto, 2009.

BOGDAN, R. S.; BIKEN, S. **Investigação qualitativa em educação: uma introdução à teoria e aos métodos.** 12.ed. Porto: Porto, 2003.

Badros A, Terpos E, Katodritou E, et al. **Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma.** J Clin Oncol 2008;26:5904-9.

Bagán J, Blade J, Cozar JM et al. **Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonate.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 336-40, 2007

BRANDÃO, C.M.R. et al. **Treatment of postmenopausal osteoporosis in women: a systematic review.** Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, v. 24, Supl. 4, p. S592-S606, 2008.

CARTSOS, V.M.; ZHU, S.; ZAVRAS, A.I. **Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes.** A medical claims study of 714,217 people. J. Am. Dent. Assoc., Chicago, v. 139, no. 1, p. 23-30, Jan. 2008

CARVALHO, A. **Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos.** Acta. Med. Port., Lisboa, v. 21, no. 5, p. 505-510, set./out. 2008

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. **Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid.** Haematologica The Hematology Journal vol. 91 (7), 968-71, 2006

DORE, F. et al. **Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw.** J. Nucl. Med., New York, v. 50, no. 1, p. 30-35, Jan. 2009.

EDWARDS, B.J. et al. **Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy.** An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J. Am. Dent. Assoc., Chicago, v. 139, no. 12, p. 1674-1677, Dec. 2008

FERREIRA JUNIOR, C.D.; CASADO, P.L.; BARBOZA, L.S.P. **Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos na Odontologia.** R. Periodontia, Belo Horizonte-MG, v. 17, no. 4, p. 24-30, dez. 2007.

Khosla S, Burr D, Cauley J, 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- 91.

MARX, R. E. **Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** J. oral Maxillofac. Surg. v. 61, p. 1115- 7, 2003.

Moraes SLC de, Afonso AM de P, Santos RG dos, Mattos RP, Oliveira MTF, NUNES, V. **Uso de bifosfonatos em pacientes com câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares: uma revisão de literatura.** Sociedade Brasileira de Periodontia, v. 20, n. 3, p. 20-27, 2010

Rincón IH, Rodríguez IZ, Tambay MC et al. **Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases.** Therapeutic recommendations. Med Oral Patol Oral Cir Bucal vol. 12, 267-71, 2007.

RIZZOLI, R. et al. **Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis.** Bone, New York, v. 42, no. 5, p. 841- 847, May 2008

RODAN, A.; FLEISCH, H.A. **Bisphosphonates: mechanisms of action.** J. Clin. Invest., New York, v. 97, no. 12, p.2692-2696, June 1996.

RODAN, G.A. **Mechanisms of action of bisphosphonates.** Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., San Diego, v. 38, p. 375-388, 1998.

Ruggiero SL. **Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).** Clin Cases Miner Bone Metab, 4:37 42, 2007

4733

Ruggiero, S .L. et al. (2009). **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. Journal Oral Maxillofacilo Surgery, 67(50, 2-12.

SANTOS, P.S.S.; GAMBIRAZI, L.M.; FELIX, V.B.; MAGALHÃES, M.H.C.G. **Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, v. 30, n. 6, p. 501-04, 2008.

SCARPA, L. C. et al. **Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio.** Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, 2010, v. 12, n. 1, p. 86-92.

SHINODA, H. et al. **Pharmacological topics of bone metabolism: a novel bisphosphonate for the treatment of periodontitis.** J. Pharmacol. Sci., Tokyo, v. 106, no. 4, p. 555-558, Apr. 2008

TOUSSAINT, N.D.; ELDER, G.J.; KERR, P.G. **Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue.** Clin. J. Am. Soc. Nephrol., Gainesville, v. 4, no. 1, p. 221-233, Jan. 2009.

TRUJILLO, Aaron; DITZEL, Alessandra Soares; MANFRON, Ana Paula Tulio. **Características radiográficas de pacientes com osteonecrose por bifosfonato: revisão de literatura.**Revista Gestão & Saúde, Curitiba, v. 2, n. 17, p. 23 29, out. 2017.

Zanetta-Barbosa D, et al. **Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bifosfonatos.** Rev bras odontol, 70:114 119, 2013