



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA

CURSO DE ODONTOLOGIA – TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS:
UMA REVISÃO CRÍTICA**

FILIPPE JÁCOME SARMENTO PAZ

CAMPINA GRANDE-PB

2011

FILIFE JÁCOME SARMENTO PAZ

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS:
UMA REVISÃO CRÍTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentada ao Curso de Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
Cumprimento as exigências para
obtenção do título de graduado.

Orientadora: Robéria Lúcia de Queiroz Figueirêdo

CAMPINA GRANDE-PB

2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

P348o Paz, Filipe Jácome Sarmiento.
Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos
: uma revisão crítica. [manuscrito] / Filipe Jacome Sarmiento Paz.
– 2011.
41 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em
Odontologia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Robéria Lúcia de Queiroz
Figueirêdo, Departamento de Odontologia”.

1. Odontologia. 2. Osteonecrose do maxilar. 3. Uso de
bisfosfonato. 4. Pacientes oncológicos. I. Título.

21. ed. CDD 617.522

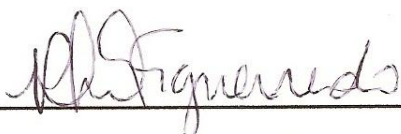
FILIPÉ JÁCOME SARMENTO PAZ

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS:
UMA REVISÃO DE LITERATURA**

APRESENTADO EM 01/12/2011

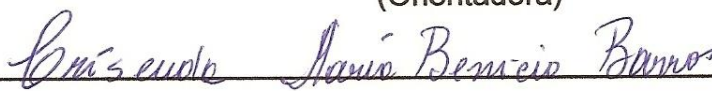
Trabalho de Conclusão de Curso apresentada ao Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento as exigências para obtenção do título de graduado.

BANCA EXAMINADORA

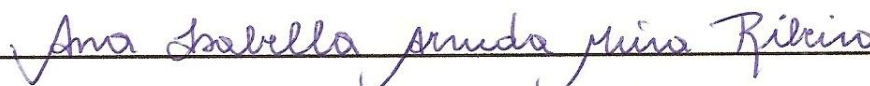


Prof^ª. Dra. Roberia Lucia de Queiroz Figueiredo

(Orientadora)



Prof^ª. Criseuda Maria Benícios Barros (1º Membro da Banca)



Prof^ª. Ana Isabella Arruda Meira

(2º Membro da Banca)

Campina Grande – PB

2011

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, por todo o amor e dedicação para comigo, por terem sido a peça fundamental para que eu tenha me tornado a pessoa que hoje sou. À minha família pelo carinho e apoio

dispensados em todos os momentos que precisei.

AGRADECIMENTOS

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

Ao meu pai ANTONIO JOÃO DA PAZ, por todo amor e dedicação que sempre teve comigo, homem pelo qual tenho maior orgulho de chamar de pai, meu eterno agradecimento pelos momentos em que estive ao meu lado, me apoiando e me fazendo acreditar que nada é impossível, pessoa que sigo como exemplo, pai dedicado, amigo, batalhador.

À minha mãe IONE JÁCOME SARMENTO PAZ, por ser tão dedicada e amiga, por ser a pessoa que mais me apóia e acredita na minha capacidade, meu agradecimento pelas horas em que ficou ao meu lado não me deixando desistir e me mostrando que sou capaz de chegar onde desejo, sem dúvida foi quem me deu o maior incentivo para conseguir concluir esse trabalho.

À minha tia IVONI JÁCOME SARMENTO DE VASCONCELOS, por estar sempre torcendo e rezando para que meus objetivos sejam alcançados, por ter sido minha estrutura familiar por muitos anos, uma pessoa que mostrou que muitas vezes um gesto marca mais que muitas palavras.

Ao meu irmão ANTONIO JOÃO DA PAZ JUNIOR pelo carinho e atenção que sempre teve comigo, sempre me apoiando em todos os momentos, enfim por todos os conselhos e pela confiança em mim depositada meu imenso agradecimento;

A SEGUNDO ABRANTES minha dupla declina e meu grande amigo, por ser um exemplo ser humano e bondade;

Aos amigos que fiz durante o curso, pela verdadeira amizade que construímos, por todos os momentos que passamos durante esses cinco anos, meu especial agradecimento. Sem vocês essa trajetória não seria tão prazerosa;

À minha orientadora, professora Dra. ROBERIA LUCIA DE QUEIROZ FIGUEIREDO pelo ensino e dedicação dispensados no auxílio à concretização desta monografia.

A todos os professores do curso de Odontologia, pela paciência, dedicação e ensinamentos disponibilizados nas aulas, cada um de forma especial contribuiu para a conclusão deste trabalho e conseqüentemente para minha formação profissional.

Por fim, gostaria de agradecer aos meus amigos e familiares, pelo carinho e pela compreensão nos momentos em que a dedicação aos estudos foi exclusiva, a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que esse trabalho fosse realizado meu eterno AGRADECIMENTO.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos bisfosfonatos.....	21
Tabela 2-	Bifosfonatos com indicação de uso clínico.....	21
Tabela 3-	Descrição dos resultados de diversos casos clínicos.....	30
Tabela 4-	Tipo de tratamento instituído.....	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Fatores de Risco Ligados à Osteonecrose Associada a Bifosfonatos.....	22
Quadro 2- Estadio da OAB.....	25
Quadro 3 - Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos.....	26

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura química do Pirofosfato (P-O-P) e do Bifosfonato (P-C-P).....20

LISTA DE SIGLAS

BF-	Bifosfonato
BFs-	Bifosfonatos
BVS-	Biblioteca Virtual em Saúde
Ca ⁺⁺ -	Cálcio
CD-	Cirurgião-Dentista
DECS-	Dicionário Eletrônico em Ciências da Saúde
IV-	Intravenoso tipo IV
NH ₂ -	Grupo NH ₂
OAB-	Osteonecrose associada a Bifosfonatos
PO ₃ -	Fosfato
P-O-P-	Pirofosfato
R ₁ -	Cadeia 1
R ₂ -	Cadeia 2
%-	Porcento

RESUMO

A literatura científica médica e odontológica tem verificado a ocorrência de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonato em pacientes oncológicos. Pacientes que recebem bifosfonatos para tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas tem desenvolvido menos osteonecrose dos maxilares. O presente trabalho realizou uma revisão crítica acerca da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos, enfatizando o diagnóstico e as formas de tratamento, mecanismos envolvidos nesta associação, bem como os estudos publicados na literatura até o atual momento (relato de caso, estudo envolvendo animais e revisão sistemática). Foi feita uma busca nas seguintes base de dados: Biblioteca Virtual em Saúde, *Cochrane Library*, *Medline* e *Scielo*. Com base na literatura científica foi possível afirmar que existe uma relação de associação entre estes dois eventos, contudo ainda não está provado se é uma relação de causa-efeito, uma vez que os mecanismos que levam ao aparecimento de osteonecrose dos maxilares em humanos ainda não foram provados cientificamente.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bifosfonatos. Osso. Osteonecrose Associada a Bifosfonatos. Maxilares.

ABSTRACT

The medical and dental literature has verified the occurrence of osteonecrosis associated with bisphosphonate in cancer patients. Patients receiving biphosphonates for osteoporosis and other bone diseases have less developed osteonecrosis of the jaws. This study conducted a critic review of osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates, emphasizing the diagnostic and treatment modalities, mechanisms involved in this association, as well as studies published in the literature until the current time (case report, a study involving animals and systematic review). A research was made in the following database: *Biblioteca Virtual em Saúde*, Cochrane Library, Medline and *Scielo*. Based on recent scientific literature one can say that there is an association between these two events, though not yet proven whether it is a cause-effect relationship, since the mechanisms that lead to the onset of osteonecrosis of the jaws in humans have not been proven scientifically.

Keywords: Osteonecrosis. Biphosphonates. Bone. Osteonecrosis Associated with Biphosphonates. Jaws.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OSTEONECROSE.....	14
1.2 BIFOSFONATOS.....	14
1.3 O PROBLEMA.....	15
2 JUSTIFICATIVA	16
3 OBJETIVO	17
3.1 OBJETIVO GERAL.....	17
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
4 METODOLOGIA	18
5 REVISÃO DE LITERATURA	19
5.1 OS BIFOSFONATOS.....	19
5.2 MECANISMOS DE OSTEONECROSE ENVOLVENDO OS BIFOSFONATOS.....	22
5.3 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS.....	24
5.4 OS ESTUDOS SOBRE A OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS.....	27
5.5 RELATO DE CASO (S).....	27
5.6 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	32
5.7 ESTUDO COM ANIMAIS EM LABORATÓRIO.....	32
6 DISCUSSÃO	27
7 CONCLUSÃO	38

1 INTRODUÇÃO

1.1 OSTEONECROSE

A osteonecrose (necrose avascular) corresponde ao infarto ósseo e da medula óssea resultante de uma isquemia. Existem variadas formas de causar a isquemia óssea, dentre elas: interrupção vascular mecânica; corticosteróides; trombose e embolismo; lesão vascular; aumento da pressão intra-óssea com compressão vascular e hipertensão venosa. A maioria dos casos de necrose óssea é idiopática, entretanto algumas doenças podem estar associadas como a doença de Gaucher, anemia falciforme, pancreatite crônica, tumores e distúrbios epifisários. O curso clínico de uma osteonecrose está na dependência da localização e extensão do infarto. (ROSENBERG, 2005).

1.2 BIFOSFONATOS

Os bifosfonatos (BFs) pertencem uma classe de fármacos extensamente utilizados na prática médica em virtude de sua eficácia na inibição da atividade osteoclástica, sendo utilizados nos tratamentos de doenças ósseas (como osteoporose e doença de Paget) e em pacientes portadores de neoplasias malignas. Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato orgânico, apresentando dois grupamentos fosfatos (PO_3), ligados covalentemente a um carbono central, e apresentando duas cadeias, denominadas de R_1 e R_2 . A primeira cadeia é curta e mostra alta afinidade pelo tecido ósseo, a segunda é responsável pela potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológica. Os BFs de cadeia R_2 podem ser nitrogenados e não-nitrogenados, que em conjunto atuam comprometendo o transporte vesicular intracelular, causando morte celular e quebra no processo da atividade osteoclástica (FERREIRA-JÚNIOR, CASADO e BARBOZA, 2007).

Os BFs podem ser divididos em primeira geração, incluindo etidronato, clodronato e tiludronato, e os da nova geração, que inclui o pamidronato,

alendronato, risedronato, ibandronato e o ácido zoledrónico (PEDROSA, 2010). Os mais utilizados são o etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e o ácido zoledrónico (PEREIRA et al., 2009).

1.3 O PROBLEMA

Recentemente a literatura científica médica e odontológica tem verificado problemas relacionados ao uso de bifosfonatos em pacientes portadores de neoplasias malignas, os primeiros estudos publicados foram relatos de caso(s). Tem sido verificado a presença de osteonecrose em cerca de 1-18% dos pacientes oncológicos que recebem tratamento com bifosfonato (POZNAK, 2010). O primeiro trabalho foi descrito em 2003 por Marx, onde foram descritos 36 casos de osteonecrose associada com o uso de dois BFs, o pamidronato e o zoledronato (MARX, 2003).

Embora os BFs tenham sua eficácia no tratamento de neoplasias, tem causado complicações que afetam exclusivamente a maxila e a mandíbula, sendo descrito como osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) (MARTINS et al., 2009).

A literatura tem se esforçado no estudo da osteonecrose em pacientes que receberam tratamento com BFs, sendo que os estudos são em sua maioria relatos de um ou mais casos. Os estudos acerca do real mecanismo envolvendo esses dois eventos (uso de bifosfanato e surgimento de osteonecrose) ainda precisa ser mais fortemente desvendado, numa busca pelo meio em que esses eventos se relacionam, podendo ser estabelecidos formas de prevenção e tratamento.

2 JUSTIFICATIVA

A OAB tem sido vista quase que exclusivamente em pacientes em tratamento de neoplasias, acometendo as regiões dos maxilares e da mandíbula. Pacientes que recebem BFs para tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas tem desenvolvido menos osteonecrose dos maxilares. Isto traz uma preocupação emergente para o profissional Cirurgião-Dentista (CD), já que até pouco tempo este fato era desconhecido pela comunidade científica.

É crescente o número de relatos envolvendo o tema em questão, desta forma é de fundamental importância que este seja mais bem elucidado.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

O presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão de literatura acerca da osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos, enfatizando o diagnóstico e as formas de tratamento, mecanismos envolvidos nesta associação, bem como os estudos publicados na literatura até o atual momento (relato de caso, estudo envolvendo animais e revisão sistemática).

3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Diagnóstico e formas de tratamento
- Mecanismos envolvidos nesta associação
- revisar os estudos publicados

4 METODOLOGIA

A revisão foi realizada por meio de uma busca nas seguintes base de dados:

- Biblioteca Virtual em Saúde (BVS): Foi utilizado o descritor osteonecrose, que está contido no Dicionário Eletrônico em Ciências da Saúde (DECS).
- Cochrane Library (Via BVS): Foi utilizado o descritor *osteonecrosis*, que está contido no DECS.
- Medline (Via Pubmed): Foi utilizado a palavra-chave *biphosphonate osteonecrosis*.
- Scielo: Foi pesquisado a partir das palavras-chave anteriormente citadas.

5.1 OS BIFOSFONATOS

Estes fármacos são análogos sintéticos e estáveis do pirofosfato, sendo que ao invés da estrutura (P-O-P), apresenta um carbono ligado a dois fosfatos. Eles podem conter ou não um grupamento amina (NH_2), sendo chamados de amino-bifosfonatos (nitrogenados) ou não-amino-bifosfonatos (não nitrogenados). A estrutura química dos BFs permite com que eles tenham afinidade por íons metálicos como o Ca^{2+} , e se liguem seletivamente a determinadas zonas de estrutura óssea, atuando no processo onde a remodelação óssea está ativa. Uma vez administrados, estes fármacos são rapidamente adsorvidos pela hidroxiapatita, com uma pequena permanência na circulação sanguínea (COELHO a, GOMES e FERNANDES, 2010). A figura 1 apresenta a estrutura química do pirofosfato e do bifosfonato, tanto dos amino-bifosfonatos, quanto dos não-amino-bifosfonatos.

Os BFs podem ser utilizados em duas formas de administração, via oral e intravenosa (ou tipo IV). Por via oral são utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, além da doença de Paget e da osteogênese imperfeita da infância. O uso de BFs em pacientes com osteoporose vem aumentando e sua importância para pacientes com essas doenças é inquestionável. (COELHO a, GOMES e FERNANDES, 2010).

Quando administrados por via oral sofre pouca absorção e é ainda afetada pela alimentação, sendo mais facilmente excretada pelos rins (GEGLER et al., 2006). Estima-se que o uso oral desse fármaco tem contribuído para prevenção de cerca de 50% das fraturas vertebrais e 35 a 50% das fraturas não vertebrais (COELHO a, GOMES e FERNANDES, 2010).

É estimado que cerca de 50% da dose administrada dos BFs acumula-se em zonas de mineralização óssea, podendo permanecer meses ou até anos até completa reabsorção.

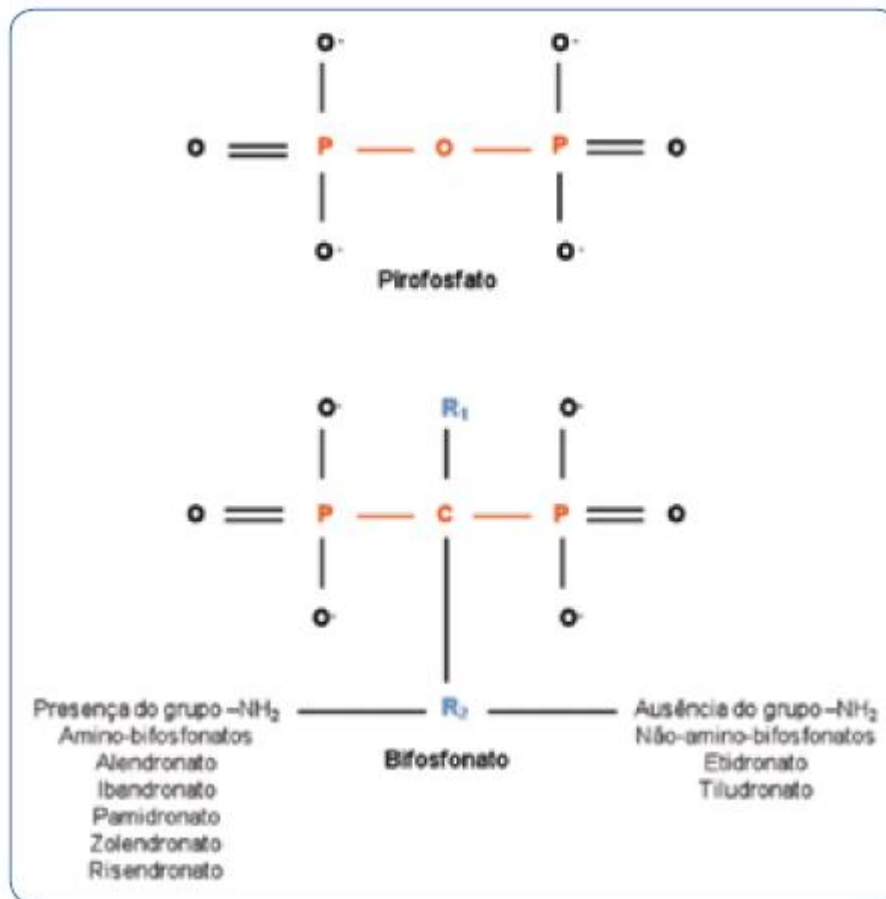


Figura 1 - Estrutura química do Pirofosfato (P-O-P) e do Bifosfonato (P-C-P). Fonte: Coelho I, Gomes e Fernandes 2010

A administração intravenosa tem sido usada em pacientes com hipercalcemia associada a mielomas múltiplos e tumores sólidos com metástase óssea (câncer da mama, próstata e pulmão), sendo esta a forma relacionada com o aparecimento de osteonecrose (LOPES et al., 2009; MIGLIORATI, 2006).

Os BFs nitrogenados mais utilizados são o palmidronato e o zoledronato, eles permanecem por longos períodos de tempo na matriz óssea, estando fortemente relacionados com a osteonecrose. Os BFs são classificados de acordo com suas gerações em fármacos de primeira, segunda e terceira geração (SOUZA et al., 2009). A tabela 1 exhibe os principais BFs usados com o nome comercial, a geração e a via de administração.

Tabela 1 - Nomes dos princípios ativos, nomes comerciais, geração a que pertencem e vias de administrações dos bifosfonatos

Medicamento	Nome Comercial	Geração	Via de Administração
Etidronato	Didronel [®]	1ª Geração	Oral
Pamidronato	Aredia [®]	2ª Geração	Intravenosa
Tilodronato	Skelid [®]	2ª Geração	Oral/Intravenosa
Clodronato	Bonefos [®] , Loron [®]	2ª Geração	Oral
Zoledronato	Zometa [®]	3ª Geração	Intravenosa
Alendronato	Fosamax [®]	3ª Geração	Oral
Neridronato	Nerixia [®]	3ª Geração	Oral
Ibandronato	Bondronato [®] , Bonviva [®]	3ª Geração	Oral
Olpadronato	Olpa [®]	3ª Geração	Oral/Intravenosa
Residronato ou Risedronato	Risedross [®] , Actonel [®]	3ª Geração	Oral

Fonte: Souza et al. 2009

No Brasil, os BFs mais usados são aqueles para o tratamento da osteoporose, o aledronato, ibandronato, risedronato e zoledronato (PASSERI, BÉRTOLO; ABUABARA, 2011). A tabela 2 mostra esses fármacos com indicação de uso clínico, além de outros BFs com a classificação química, nome comercial, indicação primária, via de administração e sua potência relativa ao etidronato. A partir dela pode-se perceber que o zoledronato e pamidronato são fármacos muito potentes, representando assim um risco maior para a osteonecrose dos maxilares.

Tabela 2 - Bifosfonatos com indicação de uso clínico

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 00+

*Relativamente ao etidronato. IV= Intravenoso
 Fonte: Coelho a, Gomes e Fernandes, 2010

5.2 MECANISMO DE OSTEONECROSE ENVOLVENDO OS BIFOSFONATOS

O mecanismo exato de ação envolvendo os Bfs no surgimento de osteonecrose dos maxilares ainda não é totalmente conhecido, existem alguns fatores de riscos que estão possivelmente associados a este evento, como mostra o quadro 1.

Quadro 1 - Fatores de Risco Ligados à Osteonecrose Associada a Bifosfonatos	
Extensão do Fator de Risco	Fator de Risco
Sistêmico	Uso intravenoso de bifosfonato, como pamidronato e ácido zoledrônico Mieloma múltiplo Câncer da mama, pulmão ou próstata, com metástases ósseas

Local	<p style="text-align: center;">Extrações dentárias*</p> <p style="text-align: center;">Manipulações ósseas cirúrgicas*</p> <p style="text-align: center;">Trauma causado por dentaduras</p> <p style="text-align: center;">Presença de infecção oral*</p> <p style="text-align: center;">Má saúde oral*</p>
<p>*Embora possivelmente, participem do processo, os mecanismos através dos quais o fazem parte ainda não foram completamente identificados.</p>	

Fonte: Migliorati et al. 2006

O processo pelo qual um bifosfonato possa causar osteonecrose, embora não muito claro, sugere-se que o principal fator possa ser a disfunção no processo fisiológico de reparação óssea, assim como a alteração na antiangiogênese e infecção. Ainda não existe evidência suficiente para afirmar que a região necrótica formada no local reduza a vascularização ou suprimento sanguíneo. Desta forma o termo necrose avascular, muitas vezes utilizado, não é ainda verídico. A infecção também esteve relacionada na literatura com resultados conflitantes.

A remodelação óssea é um processo fisiológico, em que nossas células ósseas estão continuamente reparando microdanos existentes. Quando o BFs se une a matriz óssea, eles têm a capacidade de suprimir drasticamente a atividade osteoclástica, como consequência o processo de regeneração fica notavelmente prejudicado. O osso se torna quebradiço e incapaz de reparar microfraturas (MIGLIORATI et al., 2006).

Os BFs inibem a calcificação esquelética e extra-esquelética a partir da inibição da atividade osteoclástica. Estes fármacos são pouco absorvidos pelo trato gastrointestinal, sendo que a maior parte (20-50%) se liga ao osso (PEREIRA et al., 2009). Uma vez na superfície óssea, eles são absorvidos pelos osteoclastos por meio da endocitose, embora outras células também possam estar envolvidas na absorção dos BFs, como por exemplo os osteoblastos, macrófagos, células

epiteliais, células endoteliais, monócitos e células neoplásicas do mieloma e da próstata (PEDROSA, 2010).

Um efeito visto em modelos *in vitro* e *in vivo* documentados na literatura diz respeito à antiangiogênese, embora não tenha sido estabelecido nos seres humanos. Estudos em ratos tem mostrado supressão na angiogênese. Entretanto, essa redução na angiogênese parece ser mais um efeito secundário da supressão na remodelação óssea. Com relação à infecção, muitas séries de casos tem verificado a presença de *Actinomyces* em casos de OAB. Uma relação causal não está estabelecida, sendo possível que a infecção seja resultado de outros fatores.

5.3 DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE OSTEONECROSE ASSOCIADA AOS BIFOSFONATOS

O diagnóstico de OAB se faz a partir da história médica e dentária de cada paciente, observando os sinais e sintomas. O CD deve procurar saber o diagnóstico para qual o paciente está recebendo o tratamento com BFs, o histórico de complicações orais associadas com o tratamento, sua toxicidade, o tipo e o modo de administração do fármaco. Estes dados servem para nortear o profissional na sua conduta terapêutica (MIGLIORATI et al., 2006).

Clinicamente, a OAB é visível como uma exposição dos ossos maxilares ou da mandíbula necrosados, que vem persistindo de oito ou mais semanas e sem história prévia de radioterapia de cabeça e pescoço. O curso clínico é variável, podendo permanecer assintomático de semanas a meses, mas pode se tornar sintomática quando da presença de infecção ou sujeita a traumatismo. Os sinais e sintomas frequentes são dor localizada, mobilidade dentária, fístulas não cicatrizantes, drenagem de pus e edema em tecidos moles. É comum esse quadro clínico ocorrer em locais de exodontias prévias e outros procedimentos de cirurgia oral. (PEDROSA, 2010). No quadro 2 apresentam-se os sinais e sintomas que podem ou não estar associados aos casos confirmados ou suspeitos de OAB.

A OAB pode ser classificada em cinco estadios, de acordo com a condição clínica em que se encontra. O quadro 2 evidencia os estadios e suas respectivas descrições clínicas.

Quadro 2 – Estadio da OAB	
Estadio da OAB	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 fraturas 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.

Fonte: Coelho b, Gomes e Fernandes, 2010

É preciso estar atento para realizar o diagnóstico diferencial da OAB, uma vez que existem algumas condições que apresentam exposição óssea, mas não está associada ao uso de BFs. De acordo com a Sociedade Americana de Investigação Óssea e Mineral o diagnóstico diferencial deve excluir as patologias orais mais comuns e os casos de exposição óssea sem histórico de tratamento com BFs (KHOSLA et al., 2007). O quadro 3 mostra as entidades clínicas a ser consideradas no diagnóstico diferencial da OAB.

Quadro 3 - Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos
Entidades
Osteíte Alveolar
Sinusite
Gengivite/Doença Periodontal
Periodontite Ulcerativa Necrosante

Trauma
Infecções Odontogênicas que conduzem à Osteomielite
Herpes Zoster associada à Osteonecrose
Sequestro da Cortical Óssea Lingual
Mucosite
Osteomielite Infeciosa
Patologia Periapical Secundária à Cárie
Distúrbios Temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/Metástase Ósseas

Fonte: Coelho b, Gomes e Fernandes, 2010

5.4 Os estudos sobre a Osteonecrose associada aos Bifosfonatos

Os estudos acerca da OAB tem sido, em sua maioria, relatos de casos. Isto é compreensível pois se trata de algo relativamente recente, que nunca havia sido descrito na literatura. A seguir será discutido os estudos encontrados na literatura com base na estratégia de busca utilizada.

5.5 RELATO DE CASO (S)

Serão apresentados e discutidos os diversos estudos encontrados na literatura (relato de caso, revisão sistemática e estudo com animais em laboratório).

Foram encontrados 10 estudos de relatos de casos (entre os anos de 2005 a 2011), contendo ao todo 19 casos de OAB. A seguir foram revisados tais estudos enfatizando o diagnóstico, a localização, o tipo de bifosfonato utilizado, bem como a estratégia de tratamento realizada.

Em 2005 MARKIEWICZ et al publicaram o relato de um paciente que foi encaminhado para atendimento odontológico devido à lesão na mandíbula esquerda. Havia histórico de extração dentária prévia, não cicatrização da região

edêntula, diagnóstico de câncer de mama, uso de zoledronato e ausência de radioterapia. Foi requisitado a radiografia panorâmica, verificando-se uma área de esclerose difusa. O diagnóstico foi clínico, sendo também complementado pelo histopatológico. O tratamento imediato foi o debridamento cirúrgico, com remoção da área necrótica. No pós-cirúrgico, o paciente foi instruído para bochechar clorexidina 3 vezes ao dia e também foi submetido a antibioticoterapia com penicilina, 500 mg, 4 vezes ao dia.

Gegler et al (2006) publicaram dois relatos de pacientes que apresentavam osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonato, o nome do BF não foi relatado. Ambos os pacientes eram diagnosticados com câncer de mama e faziam o uso do BF como tratamento médico, além disso haviam sido tratados com radioterapia e quimioterapia e apresentavam a lesão em região de extração dentária prévia. Uma delas (caso 1) apresentava o rebordo superior com a lesão, já a outra (caso 2) era a região mandibular acometida. O diagnóstico foi clínico, além de alguns exames complementares serem solicitados. O tratamento consistiu em antibióticoterapia (caso 1: clindamicina; caso 2: ciprofloxacina), uso tópico de iodopovidona no caso 1 e bochechos diários com clorexidina para ambos os pacientes.

Ainda em 2006, três novos casos de osteonecrose dos maxilares foram relatados na literatura científica, sendo todas as localizações na região da mandíbula. Dois dos casos foram em pacientes com histórico de câncer de mama associado com o uso de BF, sendo um destes o pamidronato (caso 1) e outro o zoledronato (caso 2). Todos os casos apresentavam histórico de extração dentária prévia. No caso 3, o paciente apresentava diagnóstico de mieloma múltiplo e tratamento com zoledronato. O tratamento para os casos 1 e 3 foi cirúrgico, com desbridamento e osteotomia respectivamente, já o segundo caso não houve fase cirúrgica. Em todos os três casos houve associação com antibioticoterapia e aplicação do gel de clorexidina (PASTOR-ZUAZAGA et al., 2006).

Carvalho e outros (2008) apresentaram um estudo de dois casos de OAB na literatura. Um destes (caso 1) estava relacionado a um paciente diagnosticado com mieloma múltiplo e que fazia o uso de antineoplásicos e BF (zoledronato), enquanto que o outro (caso 2) a paciente apresentava câncer de mama, fazendo uso de

zoledronato. Ambos os casos eram localizados na mandíbula, em locais de extração dentária prévia. O tratamento instituído no caso 1 foi a antibioticoterapia até que houve expulsão espontânea do fragmento ósseo, já no segundo caso foi feita a excisão cirúrgica da área e enviado ao histopatológico, revelando a presença de trabéculas ósseas sem aparentes células viáveis e nos espaços intratrabeculares abundante material basofílico de periferia fibrilar, alguns envolvidos por polimorfonucleares neutrófilos.

No mesmo ano de 2008, Cossio et al publicaram 4 casos de pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonato. Os casos relatados foram em pacientes diagnosticados com mieloma múltiplo e que apresentaram osteonecrose associado ao uso de zoledronato, acometendo mais a mandíbula (3 casos) do que a maxila (1 caso). Todos os casos envolveram locais de extração dentária prévia. O tratamento foi basicamente com bochechos de clorexidina e antibioticoterapia, sendo que em dois dos casos houve necessidade de desbridamento cirúrgico.

Ainda em 2008, uns autores descreveram um caso de OAB em uma paciente que fazia o uso de zoledronato para tratamento de uma massa tumoral no rim esquerdo. Ele apresentou após o uso do BF intensa dor na região de molar inferior esquerdo, sendo feito a exodontia. (REIRIZ, DE ZORZI e LOVAT, 2008).

Lopes et al (2009) publicaram um relato de caso OAB em paciente que recebia zoledronato para tratamento de câncer de próstata. A localização foi na mandíbula, em local de extração por cárie dentária. O paciente já havia se submetido a quimioterapia e fazia uso de BF como tratamento da neoplasia. O tratamento instituído inicialmente foi a antibioticoterapia com penicilina seguido por amoxicilina. Depois foi feito curetagem com sequestrectomia de fragmentos necróticos.

No mesmo ano, Souza e outros (2009) relataram uma caso de paciente que apresentava mieloma múltiplo e fazia uso de zoledronato, apresentando osteonecrose da região mandibular em local de extração prévia. O tratamento foi amplo, envolvendo fototerapia a laser, antibioticoterapia, osteoplastia, sequestrectomia e ressecção de fístulas submentuais.

Tong, Ho e Wong (2010) descreveram dois casos de pacientes com osteoporose e que faziam terapia com BF, sendo um com aledronato e outro com residronato. Ambos os pacientes apresentavam histórico dentário de extração prévia na região da mandíbula. A OAB foi diagnosticada e instituído um tipo de tratamento. No primeiro caso, foi realizado a sequestrectomia e a antibioticoterapia, já no segundo foi feito o desbridamento cirúrgico e acompanhamento.

Mais recentemente, Conte-Neto e outros (2011) relataram dois casos de OAB. Ambos os pacientes eram diagnosticados com artrite reumatóide e realizavam o uso de aledronato. Ambos pacientes faziam uso de implantes e foram diagnosticados com OAB após exame clínico intra-oral, além do auxílio radiográfico. Em um dos casos o tratamento inicial foi bochecho com clorexidina e antibioticoterapia (clindamicina), seguido por debridamento cirúrgico e sequestrectomia. O outro caso foi inicialmente instituído bochechos diários com clorexidina, depois foi feita extração dentária, seguida por debridamento cirúrgico e a associação com antibiótico (Clavulin).

A tabelas 3 abaixo contém os resultados dos estudos descritos acima para o diagnóstico dos casos, tipo de BF usado e a localização das lesões. Já a tabela 4 contém o tipo de tratamento instituído para os casos.

Tabela 3 - Descrição dos resultados de diversos casos clínicos				
Autor (ano)	Nº de casos	Diagnóstico	Localização	Tipo de BF
Markiewicz <i>et al.</i> (2005)	1	Câncer de Mama	Mandíbula	Zoledronato
Gegler <i>et al.</i> (2006)	2	Câncer de Mama	Maxila Mandíbula	Não Informado
Pastor-Zuazaga <i>et al.</i> (2006)	3	Câncer de Mama Mieloma Múltiplo	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato
Carvalho <i>et al.</i> (2008)	2	Câncer de Mama Mieloma Múltiplo	Mandíbula	Zoledronato
Cossío <i>et al.</i> (2008)	4	Mieloma Múltiplo	Maxila Mandíbula	Zoledronato
Reiriz <i>et al.</i> (2008)	1	Massa Tumoral no Rim Esquerdo	Mandíbula	Zoledronato

Lopes <i>et al.</i> (2009)	1	Câncer de Próstata	Mandíbula	Zoledronato
Souza <i>et al.</i> (2009)	1	Mieloma Múltiplo	Mandíbula	Zoledronato
Tong <i>et al.</i> (2010)	2	Osteoporose	Mandíbula	Aledronato Residronato
Conte-Neto <i>et al.</i> (2011)	2	Artrite Reumatóide	Mandíbula	Aledronato

Tabela 4 - Tipo de tratamento instituído	
Autor (ano)	Tratamento Utilizado
Markiewicz <i>et al.</i> (2005)	Desbridamento Cirúrgico Bochecho com Clorexidina Antibioticoterapia
Gegler <i>et al.</i> (2006)	Antibioticoterapia Uso tópico de Iodopovidona Bochecho com Clorexidina
Pastor-Zuazaga <i>et al.</i> (2006)	Desbridamento Cirúrgico Osteotomia Antibioticoterapia Gel de Clorexidina
Carvalho <i>et al.</i> (2008)	Antibioticoterapia Excisão Cirúrgica
Cossío <i>et al.</i> (2008)	Bochecho com Clorexidina Antibioticoterapia Desbridamento Cirúrgico
Reiriz <i>et al.</i> (2008)	Não descrito
Lopes <i>et al.</i> (2009)	Antibioticoterapia Sequestrectomia
Souza <i>et al.</i> (2009)	Fototerapia a laser Antibioticoterapia Sequestrectomia Osteoplastia

Ressecção de Fístulas Submentuais	
Tong <i>et al.</i> (2010)	Sequestrectomia Antibioticoterapia Desbridamento Cirúrgico
Conte-Neto <i>et al.</i> (2011)	Bochecho com Clorexidina Extração Dentária Antibioticoterapia Desbridamento Cirúrgico

5.6 REVISÃO SISTEMÁTICA

O estudo de maior impacto encontrado na literatura foi uma revisão sistemática publicada recentemente. O artigo buscou investigar o seguinte questionamento clínico: Em qual tipo de paciente (com osteoporose ou com câncer) a osteonecrose dos maxilares está associada? A revisão foi publicada em revista americana de impacto e seguiu um protocolo definido de busca, sendo feita por dois autores separadamente. A partir dos principais resultados obtidos na revisão sistemática, o autor concluiu que existem evidências suficientes para sustentar a associação entre o surgimento de osteonecrose dos maxilares e o uso de BF em pacientes oncológicos. No entanto, não há fortes evidências que a mesma associação ocorra em pacientes com osteoporose e que fazem o uso de BF (ZAHROWSKI, 2010).

5.7 ESTUDOS COM ANIMAIS EM LABORATÓRIO

Recentemente alguns pesquisadores desenvolveram um modelo de estudo em ratos para observar o efeito do uso prolongado de bifosfonatos em camundongos. Eles demonstraram em laboratório que a administração prolongada de bifosfonato em camundongos resultou em um aumento do número de

osteoclastos e do tamanho destas células, com o surgimento de células osteoclásticas gigantes. Além disso, eles verificaram que o surgimento de áreas ósseas necrosadas e falha no processo de cicatrização foram eventos relacionados ao uso prolongado de BFs nos animais experimentais. Os autores sugeriram que este processo seja em partes explicado por mecanismos de supressão da angiogênese e da remodelação óssea (BI et al., 2010).

6 DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares aos bifosfonatos é uma complicação que tem se tornado cada vez mais frequente, uma vez que é crescente o número de pacientes que fazem uso deste medicamento

Existem na literatura teorias que tentam explicar a patogênese da osteonecrose por bifosfonatos. Uma delas, foi postulada por Fournier et al (2002) sugere que algumas destas drogas, principalmente o pamidronato e o ácido zoledrônico, inibem a angiogênese capilar. Estes autores mostram em seu estudo que ocorre inibição da angiogênese, diminuição na formação dos túbulos capilares e inibição do fator de crescimento endotelial. Conclui-se com base nesta teoria que ocorre inibição na proliferação das células endoteliais, levando à diminuição de vasos sanguíneos e a necrose avascular do osso.

É consenso entre os autores pesquisados que a predileção pelos maxilares também não está totalmente elucidada, mas conforme Miglioratti et al em 2006, há fortes indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos gnáticos fazem com que microdanos fisiológicos ocorram na cavidade oral, favorecendo assim o aparecimento OAB.

A grande maioria dos casos de Osteonecrose dos Maxilares, conforme Scully, Madrid e Bagan (2006), ocorreu nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa.

Já no caso do alendronato, risedronato e o ibandronato de sódio são os BFs nitrogenados mais utilizados no tratamento da osteoporose e são administrados, geralmente, por via oral. Como já se sabe, na absorção de medicamentos administrados por via oral, a biodisponibilidade deste é menor que nos

administrados por via endovenosa, fazendo com que a frequência de OAB seja menor nestes casos. Para explicar o aparecimento desta alteração em pacientes que fazem uso das drogas por via oral, encontram-se na literatura afirmações que o uso concomitante com drogas como os corticosteróides, imunossupressores, quimioterápicos parece ter relação com o aparecimento da OAB (MIGLIORATI et al, 2006).

Woo et al (2006), relataram que, dos 368 casos encontrados por ele na literatura, e citados seu trabalho, apenas 15 ocorreram em pacientes submetidos à tratamento para osteoporose. Destes, 13 casos foram em pacientes fazendo uso de alendronato, um em paciente tomando risendronato e o outro caso ocorreu em um paciente que fazia uso de alendronato e ácido zolendrônico (ambos administrados por via parenteral).

Ibrahim et al em 2008, relataram que a maioria dos casos relatados de OAB foi diagnosticada após procedimentos invasivos, tais como exodontias, já Ruggiero et al (2004) e Melo et al (2005), afirmaram em seus trabalhos que esta pode ocorrer de forma espontânea, explicando este fenômeno com o fato de que uma vez exposto os ossos maxilares, e o seu metabolismo modificado, estes permanecem sensíveis às causas mais pequenas, como é o exemplo das próteses mal adaptadas.

Carvalho et al, em 2008, enfatizou que a incapacidade do osso hipodinâmico e hipovascularizado para compensar a necessidade de reparação e remodelação (decorrentes de *stress* fisiológico da mastigação, trauma iatrogênico por prótese mal adaptada, procedimentos cirúrgicos ou infecções de origem dentária), têm contribuído como importantes fatores locais, no o aparecimento das OAB.

Consultas preventivas têm sido recomendadas previamente ao tratamento com bifosfonatos, com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Um criterioso exame extra e intrabucal deve ser realizado acompanhado de exame radiográfico completo. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal para que alcance níveis de saúde satisfatórios. Extrações dentárias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como a adaptação satisfatória das próteses dentárias são necessárias para evitar possíveis complicações. Cabe ao cirurgião-dentista a realização de anamneses criteriosas e investigativas quanto ao uso de bifosfonatos por seus pacientes. Os pacientes que por ventura estiverem fazendo uso destas drogas deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes (MIGLIORATTI et al , 2006).

No tocante aos protocolos de tratamento desta patologia, não existe um consenso na literatura, contudo o debridamento cirúrgico tem sido o tratamento mais citado. (MARKIEWICZ et al. 2005; GEGLER *et al.* 2006; PASTOR-ZUAZAGA *et al.*,2006; CARVALHO *et al.*, 2008; COSSÍO *et al.* 2008; LOPES *et al.*; 2009; SOUZA *et al.* 2009; TONG *et al.* 2010; CONTE-NETO *et al.*,2011).

Muitos autores foram também unânimes em citar como parte dos protocolos os bochechos com clorexidina. (MARKIEWICZ et al., 2005; GEGLER et al.2006; PASTOR-ZUAZAGA, 2006; COSIO et al 2008; CONTE-NETO et al, 2001).

A antibioticoterapia também aparece entre os tratamentos mais citados, nos relatos de caso, sendo que um autor recomenda além destes o uso de laser (Souza et al, 2009).

Pode-se com esta revisão, concluir que a prevenção da osteonecrose é o melhor meio de conduzir essa complicação. Diante das várias controvérsias a respeito dos protocolos tratamento que a literatura tem mostrado, acreditando-se

que a instituição de protocolos de atendimento odontológico prévios à terapia dos bifosfonatos deve ser uma rotina no início do tratamento.

Carvalho et al (2008) enfatizam que se as condições sistêmicas do paciente permitirem, a terapia com bifosfonatos deve ser feita só depois que houver um preparo previo da boca destes pacientes para que estes possam receber a medicação. Dentes não restauráveis e de mau prognóstico devem ser extraídos, as cirurgias que se fizerem necessárias e que envolvam osso, como por exemplo enucleações de cistos devem ser feitas neste momento. A medicação só deve ser instituída após cicatrização do osso alveolar. Pacientes usuários de prótese devem ser bem avaliados quanto à necessidade de confecção de novas próteses, remoção ou ajustes que possam estar provocando danos às mucosas.

Por fim, deve haver por parte dos órgãos ligados a fomento de pesquisas, mais investimentos em pesquisas envolvendo este tema, para que estas venham a explicar de forma definitiva o mecanismo de ação dos BFs nos ossos maxilares. Com isto, chegaremos a tratamentos mais eficazes.

Outro fator de suma importância é o esclarecimento da população e aos profissionais de saúde principalmente os cirurgiões dentistas, que ainda não estão preparados para receber este tipo de paciente.

7 CONCLUSÃO

Existe grande evidência científica que exista uma relação verdadeira entre o uso prolongado de BF e o surgimento de osteonecrose dos maxilares. Com base na literatura científica recente é possível afirmar que existe uma relação de associação entre estes dois eventos, contudo ainda não está provado se é uma relação de causa-efeito, uma vez que os mecanismos que levam ao aparecimento de osteonecrose dos maxilares em humanos ainda não foram provados cientificamente.

REFERÊNCIAS

- BI, Y.; GAO, Y.; EHIRCHIOU, D.; CAO, C.; KIKUIRI, T.; LE, A.; SHI, S. ; ZHANG, L. Bisphosphonates Cause Osteonecrosis of the Jaw-Like Disease in Mice. *AJP*, v. 177, n. 1, p. 280-290, jul. 2010.
- CARVALHO, A.; MENDES, R. A.; CARVALHO, D.; CARVALHO, J. F. C. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med. Por.*, v. 21, p. 505-510. 2008.
- COELHO, A. I.; GOMES, P. S.; FERNANDES, M. H. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 51, n. 2, p. 95-101. 2010.
- _____. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfonatos. Parte II: Etiologia e Apresentação Clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 51, n. 3, p. 185-191. 2010.
- CONTE-NETO, N. BASTOS, A. S. SPOLIDORIO, L. C. MARCANTONIO, R. A. C.; MARCANTONIO-JR, E. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. *Head & Face Medicine*, p. 7-7. 2011.
- COSSÍO, P. F.; MACIÁN, A. C.; CEBALLOS, J. L. P.; NICAS, J. P.; PÉREZ, J. L. G. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, v. 13, n. 1, p. 52-55, jan. 2008.
- FERREIRA-JÚNIOR, C. D.; CASADO, P. L.; BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos na odontologia. *Revista Periodontia*, v. 17, n. 4, p. 24-30, dez. 2007.
- GEGLER, A.; CHERUBINI, K.; FIGUEIREDO, M. A. Z.; YURGEL, L. S.; AZAMBUJA, A. A. Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v. 52, n. 1, p. 25-31. 2006.
- IBRAHIM, T.; BARBANTI, F.; GIORGIO-MARRANO, G.; MERCATALI, L.; RONCONI, S.; VICINI, C.; AMADORI, D. Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Bone Metastases Treated with Bisphosphonates: A Retrospective Study. *The Oncologist*, v. 13, n.3, p. 330-336. 2008.
- KHOSLA, S. 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.*, v. 22, n. 10, p. 1479-1491, out. 2007.
- LOPES, I.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. *Arquivos de Medicina*, v. 23, n. 5, p. 181-185. 2009.

MARKIEWICZ, M. R.; MARGARONE, J. E.; CAMPBELL, J. H.; AGIRRE, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of current knowledge. **JADA**, v. 136, p. 1669-1674, dez. 2005.

MARTINS, M. A. T.; DEL GIGLIO, A.; MARTINS, M. D.; PAVESI, V. C. S.; LASCALA, C. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 31, n. 1, p. 41-46, 2009.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J. Oral Maxillofac. Surg.**, v. 61, p. 1115-1117. 2003.

MIGLIORATI, C. A. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral, **JADA**, v. 6, n. 3, p. 5-6. 2006.

PASSERI, L. A.; BÉRTOLO, M. B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **Rev. Bras. Reumatol.**, v. 51, n. 4, p. 401-407. 2011.

PASTOR-ZUAZAGA, D.; CRELGO, J. G.; GORBEA, R. M. PÉREZ, A. E.; LÓPEZ, C. S. Osteonecrosis maxilar y bisfosfonatos. Presentación de tres nuevos casos. **Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal**, v. 11, p. 76-79. 2006.

PEDROSA, C. M. M. F. **Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos**. 2010. 14f. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade do Porto, Porto, 2010.

PEREIRA, F. A.; PEREIRA, J. C.; PEREIRA, C. A. S.; CARVALHO, R. W. F.; ANTUNES, A. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 38, n. 4, p. 283-286, out-dez. 2009.

POZNAK, C. V. Osteonecrosis of the jaw and bevacizumab therapy. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 122, n. 1, 189-191, jul. 2010.

REIRIZ, A. B.; DE ZORZI, P. M.; LOVAT, C. P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: a case report. **Clinics**, v. 63, n. 2, p. 281-284. 2008.

ROSENBERG, A. E. Ossos, Articulações e Tumores de Tecidos Moles. In: KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. (tradutores). **Bases Patológicas das Doenças**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 1331-1385.

SOUZA, L. P.; SOUZA, A. C. R. A.; MARI, V. F. A.; BORGES, A. P. N.; ALVARENGA, R. L. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos: revisão de literatura e apresentação de um caso clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 50, n. 4, p. 229-236. 2009.

TONG, C. K.; HO, S. T.; WONG, S. L. **Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis.** **Hong Kong Med. J.**, v. 16, n. 2, p. 145-148, abr. 2010.

ZAHROWSKI, J. J. Osteonecrosis of the Jaws Is Associated With High-Dose Bisphosphonate Treatment in Patients With Cancer. **JADA**, v. 141, p. 887-888. 2010.