



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA - UEPB  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS  
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

**FRANCISCO JOÁLISON JACOBINO DA SILVA**

**OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTICOS ASSOCIADA AO USO DE  
BIFOSFONATOS: RELATO DE CASO EM COMPARAÇÃO COM A  
LITERATURA NACIONAL**

**CAMPINA GRANDE-PB**

**2014**

**FRANCISCO JOÁLISON JACOBINO DA SILVA**

**OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTICOS ASSOCIADA AO USO DE  
BIFOSFONATOS: RELATO DE CASO EM COMPARAÇÃO COM A  
LITERATURA NACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Odontologia da Universidade Estadual  
da Paraíba, em cumprimento à exigência  
para obtenção do grau de Bacharel em  
Odontologia.

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Robéria Lúcia de Queiroz Figueiredo

CAMPINA GRANDE-PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

S586o Silva, Francisco Joáilson Jacobino da.  
Osteonecrose dos ossos gnáticos associada ao uso de  
bifosfonatos [manuscrito] : relato de caso em comparação com a  
literatura nacional / Francisco Joalison Jacobino da Silva. - 2014.  
32 p. : il. color.

Digitado.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia)  
- Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas  
e da Saúde, 2014.  
"Orientação: Prof. Dr. Robéria Lúcia de Queiroz Figueiredo,  
Departamento de Odontologia".

1.Bifosfonatos. 2.Osteonecrose dos maxilares. 3.Relato de  
caso. I. Título.

21. ed. CDD 617.6

FRANCISCO JOÁLISON JACOBINO DA SILVA

**OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTICOS ASSOCIADA AO USO DE  
BIFOSFONATOS: RELATO DE CASO EM COMPARAÇÃO COM A  
LITERATURA NACIONAL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao  
Curso de Odontologia, do Departamento de  
Odontologia, da Universidade Estadual da  
Paraíba, em cumprimento à exigência para  
obtenção do grau de Bacharel Odontologia.

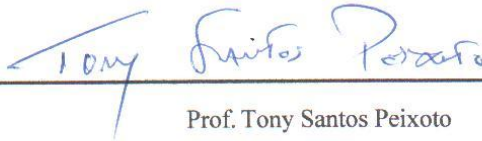
Aprovado em 07/07/2014.

BANCA EXAMINADORA



Profª Drª Robéria Lúcia de Queiroz Figueiredo

(Orientadora)



Prof. Tony Santos Peixoto

(1º Examinador)



Profª Drª Criseuda Maria Benício Barros

(2ª Examinadora)

## DEDICATÓRIA

A Deus, por tornar as dificuldades possíveis de serem vencidas, por me conduzir pela mão e, acima de tudo, por me amar, mesmo sendo eu um ser limitado. A minha família, por não medir esforços para que eu conseguisse chegar até aqui, por me apoiar em todos os momentos e por ser o modelo ao qual quero sempre seguir.

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, Nossa Senhora e a São Francisco, por me manterem sempre firme na fé, em direção ao caminho da vitória.

Aos meus pais José Jacobino de Sousa e Deuzimar Mariano de Sousa, e a toda a minha família, por estarem sempre ao meu lado, me apoiando em todas as decisões, e pelo amor e cuidado que sempre tiveram por mim.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Robéria Lúcia de Queiroz Figueiredo, pelo empenho e boa vontade em me ajudar nesta reta final da graduação, sem medir esforços.

Ao professor e amigo Dr. Tony Santos Peixoto, aos amigos cirurgiões buco-maxilo-faciais Dr. Gustavo José de Luna Campos e Dr. Alfredo Lucas Neto, pelos ensinamentos, e pela confiança que sempre depositaram em mim.

Aos professores de Odontologia, que sempre deram o melhor de si, para que possamos nos tornar bons profissionais e pessoas melhores.

Às minhas duplas de clínica, por me ajudarem nas horas em que me senti mais inseguro.

Aos meus amigos de curso e agora colegas de profissão, por compartilharem momentos de alegria e cansaço. Pelos conselhos, por me ensinarem coisas ímpares na vida. Enfim... por tudo que vivemos ao longo desses cinco anos de caminhada.

Aos meus amigos de infância, aos meus amigos de hoje, aos que simplesmente chegaram e ficaram, aos que honram o verdadeiro sentido da palavra amizade.

A minha querida Cachoeirinha, por me acolher sempre de braços abertos, e por ser o meu refúgio... meu cais.

**#VALEU!!**

## RESUMO

Os bifosfonatos são análogos químicos da substância endógena ácido pirofosfórico, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. Os primeiros relatos da Osteonecrose dos Maxilares por Bifosfonatos foram feitos a partir de 2003, não havendo, ainda, uma definição clara para o termo osteonecrose. Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão integrativa analisando relatos de casos brasileiros publicados na literatura nos últimos seis anos (2009-2014), bem como apresentar um caso clínico de osteonecrose em ossos gnáticos associada ao uso de bifosfonatos. Paciente de 69 anos, leucoderma, gênero feminino, diagnosticada com câncer de mama, realizou quimioterapia e radioterapia, obtendo bons resultados. Após o surgimento de metástase óssea, a paciente passou a utilizar o bifosfonato Zometa®, 4 mg, via endovenosa. Ela relatou que há quatro meses, percebeu que “o osso estava aparecendo” em rebordo alveolar da maxila, com sintomatologia dolorosa. O oncologista optou por substituir a medicação pelo Xeloda®, sem êxito. Encaminhada ao cirurgião Buco-maxilo-facial, o profissional solicitou a suspensão do Xeloda® e introduziu a antibioticoterapia. Realizou-se cirurgia para debridamento do osso necrótico, seguido de exodontias. Prescreveu-se antibiótico por 30 dias. Atualmente, são realizadas reavaliações periódicas na paciente, a fim de detectar possíveis sinais de recidiva. No entanto, o tratamento está sendo considerado satisfatório pela ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e a boa cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo. No estudo dos casos brasileiros de osteonecrose associada a bifosfonatos, no período de 2009 a 2014, foram analisados 17 casos relatados na literatura, mais um caso inédito descrito, perfazendo 18 casos. Nesses casos, a idade dos pacientes variou de 42 anos até 78 anos, com prevalência no gênero feminino, e maior acometimento da região de mandíbula, apresentando sintomatologia dolorosa, em sua grande maioria. Grande parte dos casos analisados está relacionada ao uso de Zoledronato, medicamento usado no tratamento de metástase óssea.

**Palavras-Chave:** Bifosfonatos. Osteonecrose dos maxilares. Relato de caso.

## ABSTRACT

Bisphosphonates are analogues of endogenous chemical substance pyrophosphoric acid which the body is pyrophosphate as a natural inhibitor of bone resorption. The first reports of Osteonecrosis of the Jaws by Bisphosphonates have been made since 2003, not yet having a clear definition for the term osteonecrosis. This work aims to conduct an integrative review analyzing reports of Brazilian cases published in the literature in the last six years (2009-2014) as well as present a case of osteonecrosis Gnathic bones associated with the use of bisphosphonates. Patient 69, leucoderma, female, diagnosed with breast cancer, chemotherapy and radiotherapy performed, obtaining good results. After the onset of bone metastasis, the patient began to use the bisphosphonate Zometa ® 4 mg, intravenously. She reported that four months ago, he realized that "the bone was showing" in maxillary alveolar ridge with painful symptoms. The oncologist opted to replace the medication Xeloda ® unsuccessfully. Referred to a surgeon Oral and maxillofacial professional requested the suspension of Xeloda ® and introduced antibiotic therapy. We conducted surgery for debridement of necrotic bone, followed by extractions. Antibiotic was prescribed for 30 days. Currently, periodic revaluations are performed on patients in order to detect possible signs of recurrence. However, the treatment is being considered satisfactory by the absence of signs of infection, pain symptoms, oral or cutaneous fistulas and good mucosal healing on bone tissue. In the study of Brazilian cases of osteonecrosis associated with bisphosphonates in the period 2009-2014, 17 cases reported in the literature were analyzed, plus a unique case described, totaling 18 cases. In these cases, the patients' age ranged from 42 years to 78 years, prevalence in females, and greater involvement of the mandible, presenting painful symptoms, mostly. Much of the analyzed cases is related to the use of Zoledronate, a medication used in the treatment of bone metastasis.

**Keywords:** Bisphosphonates. Osteonecrosis of the jaws. Case report.



## LISTA DE GRÁFICOS E TABELAS

<b>Gráfico 1:</b> Distribuição da OAB entre os sexos, registrados na literatura de 2009 a 2014, no Brasil.....	20
<b>Gráfico 2:</b> Localização mais frequente da OAB.....	20
<b>Gráfico 3:</b> Presença de sintomatologia.....	21
<b>Gráfico 4:</b> Bifosfonatos mais utilizados pelos autores da literatura consultada.....	22
<b>Gráfico 5:</b> Vias de administração dos bifosfonatos.....	22
<b>Gráfico 6:</b> Doenças em que se utilizou bifosfonato no tratamento.....	23
<b>Gráfico 7:</b> Fatores desencadeantes da OAB.....	23
<b>Tabela 1:</b> Estágios clínicos da OAB.....	12
<b>Tabela 2:</b> Aspectos clínicos mais frequentes da OAB, verificados no presente estudo.... .....	21
<b>Tabela 3:</b> Associações entre tratamentos, utilizados nos relatos de casos da literatura analisada.....	24
<b>Tabela 4:</b> Resumo dos casos clínicos abordados neste trabalho e seus resultados.....	25

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Estrutura química geral dos bifosfonatos.....	11
<b>Figura 2:</b> Aspecto clínico pré-operatório.....	18
<b>Figura 3:</b> Osteonecrose em rebordo alveolar, posteriormente ao elemento dentário 27.....	18
<b>Figura 4:</b> Pós-operatório imediato.....	19
<b>Figura 5:</b> Pós-operatório de 30 dias, apresentando boa cicatrização e ausência de recidivas.....	19
<b>Figura 6:</b> Pós-operatório de 30 dias, apresentando boa cicatrização e ausência de recidivas.....	19

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	10
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	11
2.1. CLASSIFICAÇÃO.....	12
2.2. LOCALIZAÇÃO.....	12
2.3. ASPECTO CLÍNICO.....	12
2.4. IMAGINOLOGIA.....	13
2.5. HISTOPATOLÓGICO.....	13
2.6. FARMACOLOGIA DOS BIFOSFONATOS.....	14
2.7. FATORES DE RISCO.....	14
2.8. TRATAMENTO.....	15
<b>3. OBJETIVO</b> .....	16
<b>4. METODOLOGIA</b> .....	16
<b>5. RELATO DE CASO</b> .....	17
<b>6. RESULTADOS</b> .....	20
<b>7. DISCUSSÃO</b> .....	26
<b>8. CONCLUSÕES</b> .....	27
<b>9. REFERÊNCIAS</b> .....	29

## 1- INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são análogos químicos da substância endógena denominada ácido pirofosfórico, que no organismo se encontra como pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

Ligam-se seletivamente a zonas ativas de reabsorção óssea e diminuem a atividade osteoclástica. Devido a este mecanismo de ação, são usados no tratamento de doenças metabólicas do tecido ósseo associadas a uma atividade de reabsorção óssea elevada (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010), principalmente nas seguintes patologias: osteoporose, hipercalcemia, Doença de Paget, hiperparatiroidismo e calcificações ectópicas (NEVES et al, 2003).

Concentram-se nos locais de remodelagem ativa e, em virtude de sua carga altamente negativa, são impermeáveis à membrana citoplasmática, sendo incorporadas na matriz óssea por endocitose na qual permanecem até que o osso seja remodelado e a matriz mineral seja dissolvida (POLETI, 2008).

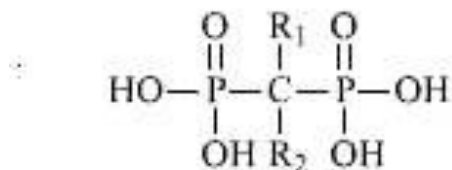
Para Neves e colaboradores (2003), os principais bifosfonatos utilizados na prática clínica são: etidronato, alendronato, clodronato, pamidronato, tiludronato, ibandronato, risedronato e zoledronato.

De acordo com Coelho, Gomes & Fernandes (2010), os bifosfonatos de administração oral (etidronato, tiludronato, alendronato, risendronato, ibandronato) têm como principal indicação o tratamento da osteoporose, sendo também utilizados em outras situações clínicas menos comuns, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita da infância. Os BFs de administração intravenosa (ibandronato, pamidronato, zolendronato) utilizam-se em pacientes oncológicos que apresentam hipercalcemia maligna moderada a grave, bem como nas metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos anti-neoplásicos.

Os bifosfonatos, que somam três gerações, possuem uma estrutura tridimensional capaz de fixar cátions divalentes, como o  $\text{Ca}^{2+}$ , possuindo acentuada afinidade pelo osso, especialmente pelas superfícies ósseas em processo de remodelagem (POLETI, 2008).

São compostos de fosfonatos (P) unidos entre si por um átomo de carbono (C), formando uma estrutura P – C – P, responsável pela forte afinidade com o tecido ósseo. Diferem entre si tanto por variações dos radicais R1 e R2, quanto pela esterificação dos grupos fosfatos. O aumento da atividade antirreabsortiva está relacionado com o

comprimento da cadeia de carbono, presença de grupos hidroxilas, grupo amino e conformação espacial da molécula (NEVES et al, 2003).



**Figura 1:** Estrutura química geral dos bifosfonatos.

O alendronato, risendronato, pamidronato, o ácido zolendrônico e o ibandronato, que são chamados aminobifosfonatos, possuem uma potência muito maior que os demais, pois contêm nitrogênio em sua cadeia lateral (WOO *et al.*, 2006).

Os primeiros relatos de osteonecrose por bifosfonatos nos maxilares foram feitos a partir de 2003, e desde então, esta desordem já recebeu diversas nomenclaturas como osteonecrose avascular induzida por droga, osteoquimionecrose por bifosfonatos e maxilares bisfosfatados (SANTOS *et al.*, 2012).

Não existe, ainda, uma definição clara para o termo osteonecrose (SAMBROOK; OLVER; GOSS, 2006). O conceito adotado para a osteonecrose maxilomandibular diz que consiste em "uma área de osso exposto que persiste por mais de seis semanas" (SAMBROOK; OLVER; GOSS, 2006; SANTOS *et al.*, 2012)

Sambrook, Olver e Goss (2006) relatam que, clinicamente, essa condição deve ser suspeitada em indivíduos que apresentem osso exposto na área maxilofacial após cirurgia dentária. Os sintomas variam de exposição óssea indolor a dor maxilar severa. Menos comum, ela também pode surgir na ausência de cirurgia dentária, como em trauma por dentadura.

## 2- REVISÃO DA LITERATURA

A osteonecrose dos maxilares é caracterizada pela morte do osso como uma consequência natural de uma ampla variedade de fatores locais e sistêmicos que comprometam a circulação sanguínea no osso. Entre esses fatores estão hemoglobinopatias, anticorpos anticardiolipina, defeitos nos sistemas trombóticos e fibrinolíticos, embolia gordurosa, alcoolismo, lúpus sistêmico eritematoso e, terapia crônica com corticosteróides (BOUQUOT; MCMAHON, 2000).

## 2.1- CLASSIFICAÇÃO

Ruggiero e colaboradores (2004) propuseram uma classificação para os estágios apresentados pelos pacientes com estas lesões (Tabela 2).

**Tabela 1:** Estágios clínicos da OAB.

ESTÁGIOS DA OAB	PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS
<b>Estágio 1</b>	Osso necrótico exposto assintomático.
<b>Estágio 2</b>	Osso necrótico exposto associado à dor e infecção.
<b>Estágio 3</b>	Osso necrótico exposto associado à dor, infecção, fratura patológica, fistula extraoral ou osteólise entendendo ao bordo inferior.

Fonte: Ruggiero e colaboradores, 2004.

## 2.2- LOCALIZAÇÃO

Apresentam localização predominante na mandíbula (65% dos casos reportados), embora também existam relatos de casos na maxila (26%), em ambos (9%), e no palato (WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006). Esta localização preferencial parece estar relacionada com as características anatômicas e fisiológicas da mandíbula, designadamente a sua menor vascularização, bem como o caráter terminal da artéria mandibular. Estas lesões não cicatrizam num período de seis a oito semanas, tornando-se persistentes, não reagindo aos tratamentos convencionais (BILEZIKIAN, 2006; FRESCO; FERNÁNDEZ ; URIZAR, 2005).

## 2.3- ASPECTO CLÍNICO

O aspecto clínico da osteonecrose associada a bifosfonatos (OAB) é variado. As lesões surgem, geralmente, como ulcerações na mucosa, com exposição do osso necrótico subjacente e com dor associada, embora cerca de 1/3 seja indolor (MARX et al., 2005). Pode apresentar, ainda, inflamação nos tecidos adjacentes e supuração (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013).

No entanto, em alguns pacientes com osteonecrose por bifosfonatos, a mucosa oral apresenta-se recobrendo a área do osso afetado e, conseqüentemente, a necrose

óssea não pode ser clinicamente visualizada. Em tais casos, a mucosa oral que abrange a área envolvida pode ser eritematosa, edemaciada, dolorosa e apresentar fístula, sinalizando infecção local. Estes sinais clínicos precedem a exposição óssea local, e é classificada por alguns autores como a fase zero. Em fases subsequentes, pode ocorrer parestesia, linfadenopatia, mobilidade dos dentes adjacentes, comprometimento dos seios maxilares e desprendimento de sequestro ósseo na cavidade oral (MIGLIORATI; EPSTEIN; BERENSON, 2011).

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 (RUGGIERO *et al.*, 2009).

#### 2.4- IMAGINOLOGIA

Para Ruggiero e colaboradores (2004), o aspecto radiográfico da osteonecrose associada a bifosfonatos pode ser descrito como: esclerose óssea difusa, presença de sequestro, reação periosteal e fístula oro-antral assim como manchas radiolúcidas difusas. Radiografias panorâmicas podem detectar lesões osteolíticas com envolvimento de cortical óssea.

Tomograficamente, observa-se uma imagem mais detalhada, podendo ajudar no diagnóstico diferencial entre osteonecrose dos maxilares e doença óssea metastática. Pode haver reabsorção das trabéculas ósseas com alteração da sua estrutura, isto irá depender muito do tamanho e intensidade do processo de osteonecrose associada a bifosfonatos (BIANCHI *et al.*, 2007)

Segundo Migliorati, Epstein & Berenson (2011), a cintilografia óssea e a ressonância magnética podem detectar alterações ósseas iniciais, predizendo o desenvolvimento da osteonecrose.

#### 2.5- HISTOPATOLÓGICO

Os achados histológicos mostram osso trabecular necrótico com áreas de tecido vascular ao redor, coberto com tecido de granulação, um misto de infiltrado

inflamatório e colonização fúngica/bacteriana. Ao exame de cultura, muitos foram positivos para algumas espécies fúngicas além de *Actinomyces* sp. e *Streptococcus intermedius* (PAUTKE, 2011).

## 2.6- FARMACOLOGIA DOS BIFOSFONATOS

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 (MARIOTTI, 2008).

No que diz respeito à farmacocinética, os bisfosfonatos são compostos altamente polares, e como resultado, são fracamente absorvidos após a ingestão oral. Mais especificamente, a biodisponibilidade do fármaco é inferior a cinco por cento após a administração oral. Isso se deve ao fato de que o alimento pode reduzir a absorção. Assim, realizar uma distribuição mais adequada das refeições é importante para aumentar a biodisponibilidade do fármaco (MARIOTTI, 2008).

Para aumentar a quantidade de bisfosfonatos para o osso, a administração da droga pode ser realizada por meio intravenoso. Uma vez na corrente sanguínea, quase toda a dose é absorvida pelo osso ou eliminada na urina. Como resultado da sua carga negativa e estrutura química, os bisfosfonatos podem ser retidos pelo osso durante um período de dez anos. Quando a remodelação óssea ocorre, os bisfosfonatos são liberados em meio ácido nas lacunas reabsorvidas, onde irão impedir a ação dos osteoclastos, acelerando a sua apoptose ou interrompendo o ciclo celular (MARIOTTI, 2008).

## 2.7- FATORES DE RISCO

A hipótese mais plausível para a ocorrência da necrose exclusivamente nos maxilares é o fato de haver grande facilidade de remodelação óssea, devido os



procedimentos cirúrgicos invasivos, como exodontias sem os devidos cuidados, cirurgias periodontais, apicectomia, implante dentário ou intervenções ortodônticas. Mas existem casos citados na literatura de exposição espontânea (MARX *et al.*, 2005).

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. Quanto às drogas, há maior risco em situações de uso prolongado (mais de três anos) e quando a administração se der por via endovenosa. O ácido zoledrônico é mais potente que o pamidronato, que por sua vez, é mais potente que os bifosfonatos orais (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Os fatores locais envolvidos dizem respeito à realização de cirurgias dentoalveolares (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) (MIGLIORATTI; EPSTEIN; BERENSON, 2011).

Idade avançada e outras condições sistêmicas como anemia, obesidade, doença periodontal, diabetes e insuficiência renal, além de hábitos como o tabagismo também são apontados como fatores sistêmicos de risco (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Marx e colaboradores (2005) mostram que ainda devem ser lembrados outros fatores sistêmicos, como a utilização de fármacos com propriedades anti-angiogênicas (glicocorticóides, talidomida), ou medicamentos usados no tratamento de diabetes mellitus e doença vascular periférica.

## 2.8- TRATAMENTO

As medidas preventivas são muito importantes. Até que estudos futuros sobre a OAB forneçam informação sobre protocolos de tratamento eficazes, a melhor opção é a prevenção, com o dentista e outros clínicos, a trabalharem em conjunto. Todos os pacientes que vão iniciar uma terapia intravenosa com bifosfonatos devem ser observados previamente por um cirurgião dentista. Pacientes a quem tenham sido ministrados bifosfonatos orais nos últimos três meses devem igualmente submeter-se a uma avaliação da cavidade bucal. Essas medidas objetivam alcançar uma boa saúde oral e dentária, de modo que, durante a fase ativa da terapia com bifosfonatos, só sejam

necessárias consultas espaçadas de três a seis meses para manutenção da higiene (MIGLIORATI *et al.*, 2006)

Pacientes com ONB podem não responder adequadamente à terapia convencional para a osteonecrose, tais como debridamento local da área necrótica, lavagens tópicas e a utilização sistêmica de antibióticos (MIGLIORATI; EPSTEIN; BERENSON, 2011).

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 sequestro ósseo, oxigenação hiperbárica e suspensão do uso dos bifosfonatos por um período maior que seis meses (RUGGIERO *et al.*, 2009).

A laserterapia tem potencial para aumentar o controle sobre a osteonecrose em maxilares. Num estudo clínico, observou-se que a laserterapia melhorou consideravelmente os sinais clínicos do paciente que desenvolveu a osteonecrose, considerando-se como sucesso a ausência de sinais de infecção, de sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e a boa cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo (IZQUIERDO; OLIVEIRA; BLESSMANN, 2011).

### **3- OBJETIVO**

Este trabalho tem por objetivo realizar uma revisão integrativa analisando relatos de casos brasileiros publicados na literatura dos últimos seis anos (2009-2014), bem como apresentar um novo caso clínico de osteonecrose em ossos gnáticos associada ao uso de bifosfonatos.

Objetivos específicos

- Agrupar os casos publicados neste período identificando as variáveis pertinentes e tabulação dos dados para fazer uma análise dos casos relatados na literatura.

### **4- METODOLOGIA**

Este trabalho consistiu de uma análise de casos clínicos publicados por autores Brasileiros no período de 2009 a 2014 constantes nos bancos de dados Pubmed, Lilacs, Scielo, Bireme, e Google Acadêmico, bem como relato de um novo caso.

Os bancos de Dados foram consultados utilizando as palavras chaves conforme os descritores em ciência da saúde: Bisphosphonates, Bifosfonatos, Bisfosfonatos, Osteonecrose dos maxilares, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, osteonecrosis, case report, relato de caso. Da nossa busca filtramos os relatos de casos e destes, os relatos de casos publicados em revistas revisadas por pares cujos autores são brasileiros.

Critérios de inclusão dos artigos:

- Terem sido publicados entre 2009 e 2014 que preenchiam os critérios de inclusão;
- Serem de autores brasileiros, publicados em revistas nacionais ou não;
- Possuírem relato de caso ou série de casos;
- Apresentarem as seguintes variáveis para a análise estatística dos dados: idade, gênero, localização, presença de sintomas, aspecto clínico, droga utilizada, via de administração, finalidade do uso, fator desencadeante, tratamento para a osteonecrose.

Critérios de exclusão:

- Terem sido publicados em data anterior a pesquisada;
- Serem de autores estrangeiros ou de autores brasileiros que atuam fora do Brasil;
- Casos clínicos com dados incompletos que não possuam todas as variáveis para o estudo.

De 243 relatos de casos encontrados no Pubmed, no período de 2009 a 2014 encontramos 2 casos brasileiros. Usando-se as mesmas palavras chaves na base de dados Scielo encontramos 4 relatos de caso que preenchiam os critérios de inclusão. Os demais casos foram encontrados nas outras bases de dados pesquisadas.

Os artigos de relatos de caso selecionados foram lidos e deles foram extraídas as informações dos casos e transcritas para uma tabela elaborada para este fim.

## **5- RELATO DE CASO**

Paciente de 69 anos, leucoderma, gênero feminino, foi diagnosticada com câncer de mama, realizou quimioterapia e radioterapia, possibilitando bons resultados locais da

lesão. Há um ano e quatro meses, com o surgimento de metástase óssea, a paciente passou a utilizar o bifosfonato Zometa®, 4 mg, via endovenosa. Ela relatou que há quatro meses, percebeu que havia surgido espontaneamente uma área necrótica em rebordo alveolar da maxila, lado esquerdo, distalmente localizada, em relação ao dente 27, com sintomatologia dolorosa e desconforto discreto na região comprometida. Vale ressaltar que os elementos 26 e 27 apresentavam doença periodontal leve, sem mobilidade dentária.



**Figura 2:** Aspecto clínico pré-operatório.



**Figura 3:** Osteonecrose em rebordo alveolar, posteriormente ao elemento dentário 27.

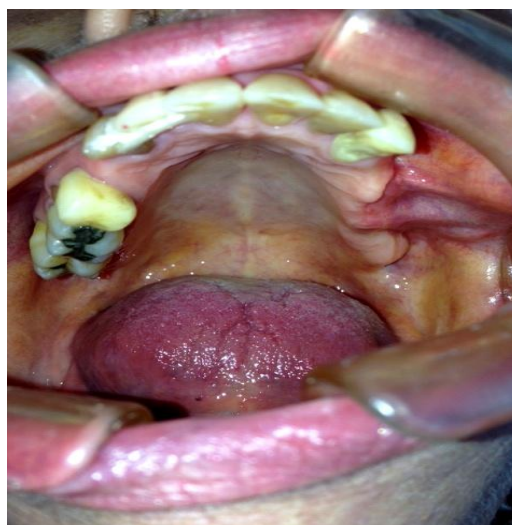
Tendo em vista essas condições, o oncologista optou por substituir a medicação por Xeloda®, não obtendo êxito. A paciente foi encaminhada ao cirurgião Buco-maxilo-facial para tratamento adequado. A primeira conduta adotada pelo profissional foi solicitar ao oncologista a suspensão do Xeloda® e a introdução de antibioticoterapia,

associada a bochechos de clorexidina 0,12% quatro vezes ao dia, na tentativa de remissão do quadro. Como não se obteve resultado satisfatório, 60 dias após a suspensão do bifosfonato, realizou-se o tratamento cirúrgico em ambiente ambulatorial, que consistiu no debridamento do osso necrótico, até o surgimento de margens sangrantes. Realizou-se, ainda, a exodontia dos dentes 26 e 27, adjacentes à lesão, que possuíam comprometimento periodontal.



**Figura 4:** Pós-operatório imediato.

Foi prescrito ciprofloxacino 500 mg, 12/12 horas, por 30 dias. Atualmente, após três meses da cirurgia, são realizadas reavaliações periódicas na paciente, a fim de detectar possíveis sinais de recidiva do caso.

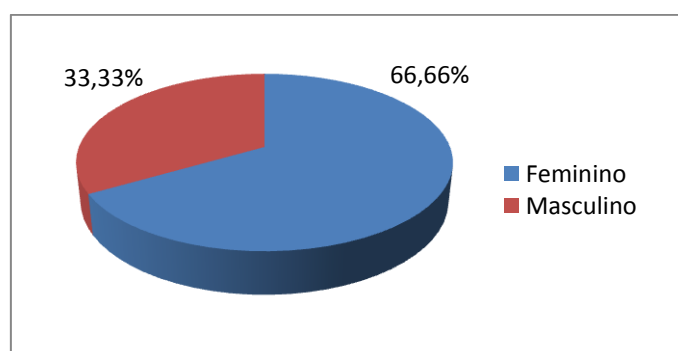


**Figura 5 e 6:** Pós-operatório de 30 dias, apresentando boa cicatrização e ausência de recidivas.

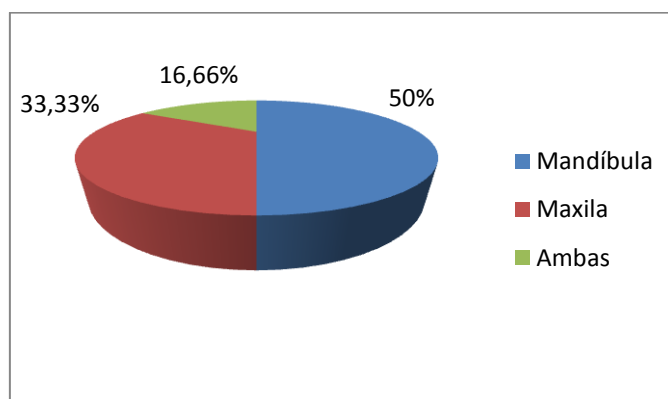
Com isso, podemos salientar que o tratamento está sendo considerado satisfatório pela ausência de sinais de infecção, de sintomatologia dolorosa, fístulas orais ou cutâneas e a boa cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo.

## 6- RESULTADOS

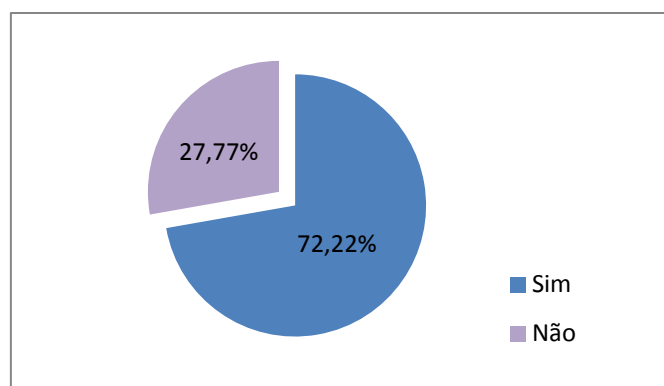
Foram analisados 17 casos relatados na literatura, mais um caso inédito descrito, perfazendo 18 casos (Tabela 5). Dos casos relatados na literatura, incluindo o caso inédito (caso UEPB, 2014), a idade dos pacientes variou de 42 anos até 78 anos com média de idade de 66 anos. Com relação à distribuição entre os sexos, 66,6% dos casos ocorreram em pacientes do gênero feminino (Gráfico 1). Quanto à localização, 50% dos casos ocorreram apenas em mandíbula (Gráfico 2). No que diz respeito à presença de sintomatologia, 72,22% dos casos clínicos analisados apresentaram sintomatologia (Gráfico 3).



**Gráfico 1:** Distribuição da OAB entre os sexos, registrados na literatura de 2009 a 2014, no Brasil.



**Gráfico 2:** Localização mais frequente da OAB.



**Gráfico 3:** Presença de sintomatologia.

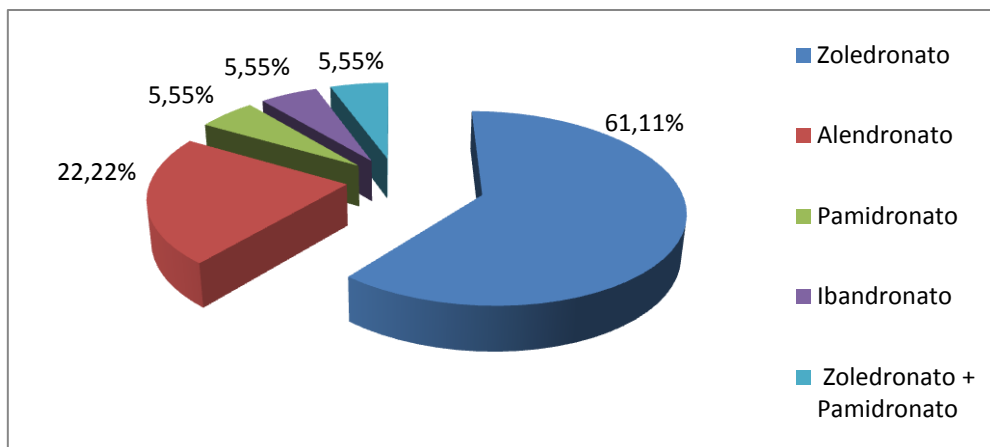
Os aspectos clínicos mais verificados em nosso estudo foram a exposição óssea, 15 casos (83,33%) e presença de secreção purulenta, 8 casos (44,44%), seguidos de odor, 4 casos, e eritema/hiperemia, 4 casos (cada um representando 22,22% do total). Os demais aspectos clínicos analisados encontram-se na tabela a seguir.

**Tabela 2:** Aspectos clínicos mais frequentes da OAB, verificados no presente estudo.

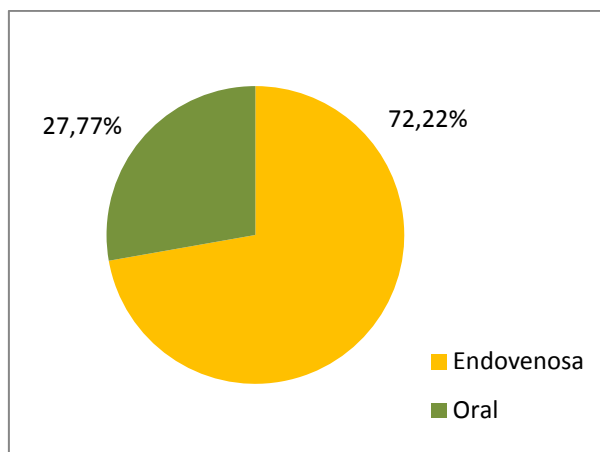
Características clínicas	Nº de casos	% de casos
Exposição óssea	15	83,33%
Secreção purulenta	8	44,44%
Odor	4	22,22%
Eritema/hiperemia	4	22,22%
Edema	2	11,11%
Mobilidade dentária	2	11,11%
Fístula extraoral	1	5,55%
Alteração de paladar	1	5,55%
Ulceração	1	5,55%
Bolsa periodontal	1	5,55%

Fonte: Dados da pesquisa.

Com a análise, foi possível observar que o Zoledronato foi o tipo de bifosfonato mais utilizado na literatura consultada, com 61,11%, seguido do Alendronato, com 22,22% (Gráfico 4). Com relação à via de administração, a maior parte dos autores da literatura estudada utilizou a via endovenosa (72,22%), como verificado no gráfico 5.



**Gráfico 4:** Bifosfonatos mais utilizados pelos autores da literatura consultada.

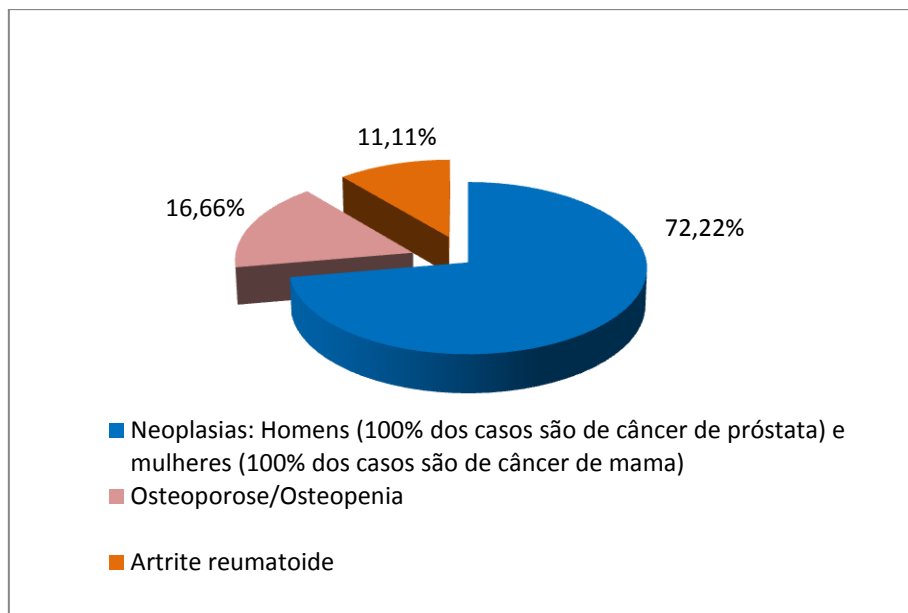


**Gráfico 5:** Vias de administração dos bifosfonatos.

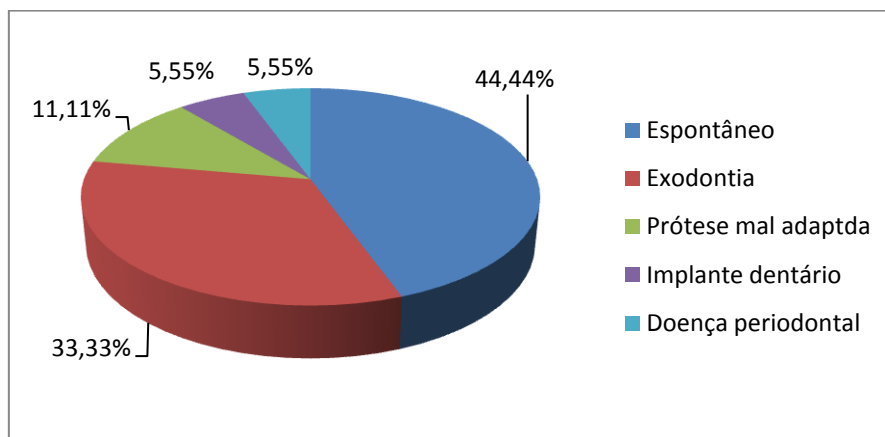
Os gráficos a seguir mostram, respectivamente, as doenças, cujos bifosfonatos são utilizados com maior frequência, e os principais fatores desencadeantes da OAB encontrados na literatura. No gráfico 6, podemos observar que as neoplasias são as principais doenças pelas quais os bifosfonatos foram utilizados no tratamento (72,22%), sendo que, entre os pacientes do gênero masculino, o câncer de próstata foi a causa unânime de tratamento utilizando o Zoledronato. Entre o gênero feminino, a totalidade das causas se deu através do câncer de mama. No sétimo gráfico, estão representados os fatores desencadeantes da OAB apontados pela literatura analisada. Os números indicam que o fator espontâneo ainda prevalece sobre os demais (44,44%). Entretanto,



as exodontias realizadas após o uso de bifosfonatos são o segundo fator desencadeante de OAB verificado na literatura, respondendo por 33,33% dos casos.



**Gráfico 6:** Doenças em que se utilizou bifosfonato no tratamento.



**Gráfico 7:** Fatores desencadeantes da OAB.

A tabela a seguir, nos mostra os tratamentos adotados pelos autores da literatura abordada em nosso estudo, na tentativa de cura da osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bifosfonatos. Com isso, percebe-se que o tratamento mais utilizado pelos autores foi a clorexidina, em associação com a antibioticoterapia e debridamento ósseo/sequestrectomia (6 casos, totalizando 33,33% de todos os casos do estudo).

**Tabela 3:** Associações entre tratamentos, utilizados nos relatos de casos da literatura analisada.

<b>TRATAMENTO</b>	<b>Nº DE CASOS</b>	<b>% DE CASOS</b>
Antibioticoterapia + Exodontia + Oxigenoterapia	1	5,55%
Antibioticoterapia + Debridamento ósseo	1	5,55%
Antibioticoterapia + Debridamento ósseo + Exodontia	1	5,55%
Antibioticoterapia + Ressecção de mandíbula + Oxigenoterapia	1	5,55%
Antibioticoterapia + Sequestrectomia + Endocrinologia	1	5,55%
Clorexidina	1	5,55%
Clorexidina + Antibioticoterapia	1	5,55%
Clorexidina + Antibioticoterapia + Debridamento ósseo/ Sequestrectomia	6	33,33%
Clorexidina + Antibioticoterapia + Debridamento ósseo + Oxigenoterapia	1	5,55%
Clorexidina + Antibioticoterapia + Debridamento ósseo + Exodontia	1	5,55%
Clorexidina + Sequestrectomia + Próteses <i>c/</i> resina <i>soft</i>	1	5,55%
Debridamento ósseo	2	11,11%

Fonte: Dados da pesquisa.

**Tabela 4:** Resumo dos casos clínicos abordados neste trabalho e seus resultados.

AUTOR/ANO	IDADE	GÊNERO	LOCALIZAÇÃO	PRESEÇA DE SINTOMAS	ASPECTO CLÍNICO	DROGA UTILIZADA	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	FINALIDADE DO USO	FATOR DESENCADEANTE	TRATAMENTO PARA A OSTEONECROSE
Caldas, et al/ 2009	75	F	Maxila	Não	Secreção purulenta Exposição óssea	Pamidronato Zoledronato	Endovenosa Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Espontâneo	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Debridamento ósseo Sequestrectomia
Moura, Fonseca & Gutiérrez/ 2009	50	F	Mandíbula	Sim	Odor Hiperemia Edema Secreção purulenta Mobilidade dentária	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Espontâneo	Antibioticoterapia Exodontia Oxigen. hiperbárica
Reis/2010	58	F	Maxila	Não	Eritema Edema Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Prótese total	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia
Antonini et al/ 2010	72	F	Maxila	Não	Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Câncer de mama	Espontâneo	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Debridamento ósseo Oxigen. hiperbárica
Ribeiro, et al/ 2011	78	F	Maxila/ Mandíbula	Sim	Exposição óssea	Alendronato	Oral	Osteoporose	Prótese total/ Prótese parcial	Bochecho Clorexidina Sequestrectomia Próteses c/ resina soft
Ricco, et al/ 2011 (Caso 1)	57	F	Mandíbula	Sim	Exposição óssea	Ibandronato	Oral	Osteopenia	Exodontia	Debridamento ósseo
Ricco, et al/ 2011 (Caso 2)	72	F	Maxila/ Mandíbula	Sim	Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Espontâneo	Debridamento ósseo
Dotto & Dotto/2011	42	M	Maxila	Sim	Odor Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Espontâneo	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Debridamento ósseo
Prado, et al/2011	66	F	Mandíbula	Sim	Secreção purulenta	Pamidronato	Endovenosa	Neoplasia:	Exodontia	Antibioticoterapia Ressec. de mandib.
					Fístula extraoral			Câncer de mama		Oxigen. hiperbárica
Conte-Neto, et al/2011 (Caso 1)	58	F	Mandíbula	Sim	Eritema	Alendronato	Oral	Artrite reumatoide	Implante	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Sequestrectomia
Conte-Neto, et al/2011 (Caso 2)	68	F	Mandíbula	Não	Secreção purulenta Bolsa periodontal Exposição óssea Mobilidade dentária	Alendronato	Oral	Artrite reumatoide	Espontânea	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Exodontia Debridamento ósseo
Koak/2011	74	M	Mandíbula	Sim	Eritema Secreção purulenta Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de próstata	Exodontia	Antibioticoterapia Sequestrectomia Endocrinologia
Poubel, et al/2012	71	M	Maxila/ Mandíbula	Sim	Odor Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de próstata	Espontâneo	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Debridamento ósseo
Dengo/2012	66	F	Mandíbula	Sim	Odor Secreção purulenta Alteração de paladar Exposição óssea	Alendronato	Oral	Osteoporose	Exodontia	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Debridamento ósseo
Milani, et al/ 2012	72	M	Mandíbula	Sim	Secreção purulenta Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de próstata	Espontâneo	Bochecho Clorexidina
Scansetti, et al/ 2013 (Caso 1)	66	M	Mandíbula	Sim	Secreção purulenta Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de próstata	Exodontia	Bochecho Clorexidina Antibioticoterapia Sequestrectomia
Scansetti, et al/ 2013 (Caso 2)	73	M	Maxila	Sim	Ulcerações Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de próstata	Exodontia	Antibioticoterapia Debridamento ósseo
Caso UEPB 2014*	69	F	Maxila	Não	Exposição óssea	Zoledronato	Endovenosa	Neoplasia: Câncer de mama	Doença periodontal	Antibioticoterapia Debridamento ósseo Exodontia

\*presente relato de caso

Fonte: Dados da pesquisa.

## 7- DISCUSSÃO

A respeito do caso clínico apresentado neste trabalho, e em relação à literatura abordada de 2009 a 2014, é possível realizar comparações que são de grande importância para o enriquecimento do conhecimento acerca do tema. Foram selecionados 17 casos de osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bifosfonatos na literatura, juntamente com o presente relato de caso, totalizando 18 casos clínicos, transcorridos no período mencionado, em todo o território brasileiro.

A média de idade das pessoas acometidas por OAB, verificada na literatura pesquisada foi de 66 anos, sendo que, a paciente deste relato de caso apresentava-se com 69 anos, no início do tratamento, em concordância com o que Ruggiero e colaboradores (2004) afirmam: “Idade avançada e outras condições sistêmicas também são apontados como fatores sistêmicos de risco”. A paciente feminina está de acordo com os resultados da literatura, visto que, há a prevalência do gênero feminino observada na literatura: 12 casos do total de 18.

Quanto à localização, o caso relatado (lesão em maxila) diverge da maior parte dos trabalhos pesquisados, visto que 50% da totalidade (a maioria dos casos) ocorreu em mandíbula, seguido de 33,33% em maxila e 16,66% em ambas. Em trabalhos de Woo, Hellstein e Kalmar (2006), apresentam resultados semelhantes aos casos aqui apresentados: localização predominante na mandíbula (65% dos casos reportados).

Marx e colaboradores (2005) relatam que as lesões surgem, geralmente, como ulcerações na mucosa, com exposição do osso necrótico subjacente e com dor associada, embora cerca de 1/3 seja indolor. Os trabalhos aqui reunidos ratificam, de maneira bastante contundente, o que foi afirmado por Marx, pois apresentam resultados semelhantes ao exposto por ele. Dos 18 casos, apenas 5 não apresentaram sintomatologia dolorosa (cerca de 1/3 dos pacientes).

A grande maioria dos casos revisados em nosso trabalho (83,33%) apresenta exposição óssea, seja espontaneamente, seja por outros fatores. Miglioratti, Epstein e Berenson (2011), relatam que os fatores locais, envolvidos na exposição óssea, dizem respeito à realização de cirurgias dentoalveolares (exodontias, implantes, cirurgia periodontal ou periapical) e problemas dentários prévios, como doença periodontal e abscesso dentário.

A administração por via oral pode promover necrose por volta de 1 a 3 anos de tratamento e a intravenosa, após 1 a 12 meses (MARX *et al.*, 2005). A osteonecrose associada a bifosfonatos, da paciente apresentada, pode ter sua origem relacionada ao uso da medicação Zometa® (Zoledronato), endovenosa, por período igual ou superior a doze meses, conforme mencionado por Marx e colaboradores.

O caso apresentado ratifica o tratamento utilizado com maior frequência pelos autores da literatura consultada (antibioticoterapia), associada à realização de bochechos com clorexidina a 0,12%, preconizada por 62,5% dos estudos analisados. No ato cirúrgico, foi realizado o debridamento ósseo da lesão, tratamento que foi adotado em metade dos casos abordados na literatura, do período 2009-2014, no Brasil.

Durante a cirurgia, foram realizadas as exodontias dos elementos dentários 26 e 27, devido ao comprometimento periodontal da região, conforme descrito por Moura, Fonseca e Gutiérrez (2009), e por Conte-Neto e colaboradores (2011), em seu segundo relato de caso.

Em seu estudo, Freiberg e colaboradores (2012), recomendaram o uso da terapia com câmara hiperbárica em casos mais extensos, com infecções profundas e graves dos tecidos moles, ou em casos de osteomielite refratária. Alguns autores da literatura utilizada em nossa pesquisa, como Moura, Fonseca e Gutiérrez (2009), Antonini e colaboradores (2010), e Prado e colaboradores (2011) também utilizaram em seus pacientes o tratamento com câmara hiperbárica, em associação com outros tipos de tratamento, obtendo bons resultados.

## **8- CONCLUSÕES**

Através da análise de toda a literatura publicada no ano de 2009 até 2014, foi possível fazer algumas reflexões sobre o tema osteonecrose em ossos gnáticos associada ao uso de bifosfonatos:

- O maior acometimento pela OAB se deu, em média, na idade de 66 anos, no gênero feminino e em região de mandíbula.
- Em casos de OAB, a sintomatologia nem sempre está presente, porém, 2/3 dos casos analisados, queixavam-se de sintomatologia dolorosa. Também se

observou que a exposição óssea esteve presente na quase totalidade dos casos estudados.

- A maioria dos casos de OAB está relacionada ao tratamento de neoplasias com metástases ósseas. Nesse contexto, a droga mais frequentemente utilizada, no tratamento dos casos analisados, foi o Zoledronato.

- Quando analisada de forma isolada, a forma de tratamento mais utilizada em casos de OAB foi a antibioticoterapia. Porém, o conjunto de procedimentos terapêuticos mais utilizado, nos casos revisados, foi o uso de clorexidina a 0,12% associado à antibioticoterapia, seguido de debridamento ósseo e/ou sequestrectomia.

## 9- REFERÊNCIAS

1. ADA CHEUNG, M.B.; EGO SEEMAN, M.D. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. **N Engl J Med**, v. 363, n. 25, 2010.
2. ANTONINI, F.; PEREIRA, C. C. S.; PARENTE, E.V.; AZAMBUJA, F.G. Management of osteonecrosis of the jaws in patients with history of bisphosphonates therapy. **The Journal of Craniofacial Surgery**. v. 21, n. 6, p. 1962-1966, 2010.
3. BADROS, A.; WEIKEL, D.; SALAMA, A.; GOLOUBEVA, O.; SCHNEIDER, A.; RAPOPORT, A.A.; FENTON, R.; GAHRES, N.; SAUSVILLE, E.; ORD, E.; MEILLER, T. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical Features and Risk Factors, **JCO**, v. 24, n. 6, p. 945-952, 2006.
4. BIANCHI, S.D.; SCOLETTA, M.; CASSIONE, F.B.; MIGLIARETTI, G.; MOZZATI, M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**. v. 102, n. 2, p. 249-58, 2007.
5. BILEZIKIAN, J.J. Osteonecrosis of the Jaw – Do Bisphosphonates Pose a Risk? **N Engl J Med**, v. 355, n. 22, p. 2278-81, 2006.
6. BOUQUOT, J. E.; MACMAHON, R. E. Neuropathic pain in maxillofacial osteonecrosis. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v. 58, p. 1003-20, 2000.
7. CALDAS, R.J.; PONTES, J.R.M.; ANTUNES, H.S. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v. 55, n. 2, p. 151-155, 2009.
8. COELHO, A. I.; GOMES, P. S.; FERNANDES, M. H. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. **Rev Port Estomatol Med Dent Cir Maxilofac**. v. 51, p. 185-191, 2010.
9. 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 Conte-Neto et al. **Head & Face Medicine**, v. 7, n.7, 2011.
10. DENGGO, S.V. **Cuidados na avaliação e atendimento odontológico em pacientes usuários de bisfosfonatos: uma revisão de literatura**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – Universidade Federal de Santa Catarina,

Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Florianópolis, BR-SC, 2012.

11. DOTTO, M.L.; DOTTO, A.C. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. **RFO**, v. 16, n. 2, p.229-233, 2011.
12. FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M. BISFOSFONATOS: SÍNTESE, ANÁLISES QUÍMICAS E APLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS. **Rev Quím Nova**. v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.
13. FREIBERGER, J.J.; PADILLA-BURGOS, R.; MCGRAW, T.; SULIMAN, H.B.; KRAFT, K.H.; STOLP, B.W.; MOON, R.E.; PIANTADOSI, C.A. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. **J Oral Maxillofac Surg**. v. 70, n.7, p. 1573-83, 2012.
14. FRESCO, R.E.; FERNÁNDEZ, N.P.; URIZAR, J.M.A. Bisphosphonates and Oral Pathology II. Osteonecrosis of the jaws: Review of the literature before 2005. **Med Oral Patol Cir Bucal**, v. 11, p. E456-61, 2006.
15. IZQUIERDO, C.M.; OLIVEIRA, M.G.; BLESSMANN, J.B. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. **RFO**, Passo Fundo, v. 16, n. 3, p. 347-352, 2011.
16. KNAK, D.Z. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura e relato de caso clínico. Trabalho de conclusão de curso (Graduação) – **Universidade Federal do Rio Grande do Sul**, Faculdade de Odontologia, Curso de Graduação em Odontologia, Porto Alegre, BR-RS, 2011.
17. MARIOTTI, A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. **Journal of Dental Education**, Columbus, v. 72, n.8, 919-929, 2008.
18. MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. Bisphosphonates-Induced Exposed Bone(Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention and Treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 63, p. 1567-75, 2005.
19. MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.A.; WOO, S.B. O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bifosfonatos: uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. **JADA**,v.6., n.3, 2006.



20. MIGLIORATI, C.A.; EPSTEIN, J.B.; BERENSON, JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. **Nat Rev Endocrinol.** v. 7, n.1, p. 34-42, 2011.
21. MILANI, C.M.; LOBO, M.; CARRILHO, E.; SOUZA, J.A.; MACHADO, M.A.N. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Odonto.** v. 20, n. 39, p. 27-33, 2012.
22. MOURA, V.P.T.; FONSECA, S.M.; GUTIÉRREZ, M.G.R. Cuidando de paciente com câncer de mama e osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonato: relato de experiência. **Acta Paul Enferm.** v. 22, n. 1, p. 89-92, 2009.
23. MOURÃO, C.F.A.; MOURA, A.P.; MANSO, J.E.F. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço,** v.42, n. 2, p. 113-117, 2013.
24. NEVES, C. L.; DIAS, C. B.; MOYSÉS, R. M. A.; JORGETTI, V. Revisão: Há espaço para o uso dos bifosfonatos na osteodistrofia? **J. Bras. Nefrol.** 2003, 25 (4): 2015-23.
25. PAUTKE, C.; OTTO, S.; REU, S.; KOLK, A.; EHRENFELD, M.; STÜRZENBAUM, S.; WOLFF, K.D. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw—manifestation in a microvascular iliac bone flap. **Oral Oncol.** v. 47, n.5, p. 425-9, 2011.
26. POLETI, M. L. O que o cirurgião-dentista precisa saber sobre bifosfonatos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço,** vol. 28, n. 5, p. 667-67, 2008.
27. POUBEL, V.L.N.; CRUZ, D.S.M.; LUIZ FERNANDO GIL, L.F.; LIMA JÚNIOR, N.; CLAUS, J.D.P.; GIL, J.N. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.,** v.12, n.1, p. 33-42, 2012.
28. PRADO, B.N.; FERNANDES, E.G.; ARAÚJO, T.C. GAVRANICH JR, J. Ressecção de mandíbula por osteonecrose associada aos bifosfonatos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço,** v.40, nº 4, p. 205-207, 2011.
29. REIS, P.M.C. **Osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos.** Trabalho de conclusão de curso (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial), Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Odontologia, Belo Horizonte, Minas Gerais, 2010.
30. RIBEIRO, R.C.; VITORINO, N.S.; FREITAS, P.H.L.; SOUZA, R.C.N. Oral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a case report. **Rev Odontol UNESP,** v. 40, n. 5, p. 264-267.

31. RICCO, A.A.; VERZOLA, M.H.A.; BORGES, F.F.; ORRICO, S.R.P.; GIRO, G. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos: relato de caso clínico. **Rev Odontol UNESP**, v. 40, n. esp., p. 10, out. 2011.
32. RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; ASSAEL, L.A.; LANDESBERG, R.; MARX, R.E.; 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**. v. 67, n. 5, p. 2-12, 2009.
33. RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; ROSENBERG, T.J.; ENGROFF, S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v.62, n.5, p. 527-34, 2004.
34. SAMBROOK, P.; OLVER, I.; GOSS, A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. **Reprinted from Australian Family Physician**. v. 35, n. 10, 2006.
35. SANTOS, T.S.; MELO, A.U.C.; RIBEIRO, C.F.; RAMALHO, L.M.P.; OLIVEIRA E SILVA, E.D.; GOMES, E.D.O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos. **Int J Dent**, Recife, v.11, n. 1, p. 91-96, 2012.
36. SCANSETTI, M.; SOARES, L.G.; GOMES DA SILVA, D.; TINOCO, E.M.B.; MOLERI, A.B.; FALABELLA, M.E.V. Osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bifosfonatos. **PerioNews**, v.7, n.2, p.176-82, 2013.
37. VESCOVI, P.; CAMPISI, G.; FUSCO, V.; MERGONI, G.; MANFREDI, M.; MERIGO, E.; SOLAZZO, L.; GABRIELE, M.; GAETA, G.M.; FAVIA, G.; PELUSO, F.; COLELLA, G. Surgery-triggered and non surgery triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. **Oral Oncol**. v. 47, n.3, p. 191-4, 2011.
38. WOO, S.B.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R. Systematic review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. **Ann Intern Med**, v. 144, p. 753-761, 2006.
39. WYNGAERT, T.V.; HUIZING, M.T.; VERMOKEN, J.B. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy? **Annals of Oncology**, v. 17, n. 8, p. 1197–1204, 2006.