

## 1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (Bfs) são uma classe de compostos, análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, e que tem sido cada vez mais utilizado para o tratamento de diferentes doenças, devida sua eficácia. São empregados para o tratamento de metástases ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget e osteoporose. Esses medicamentos, em geral, atuam na remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção óssea, e podendo ser administrada por via oral ou endovenosa dependendo da prescrição medicamentosa. Agem principalmente sobre os osteoclastos, inibindo e reduzindo sua atividade. Além disso, os Bfs apresentam uma alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, o que causa o maior acúmulo desse medicamento em regiões com alta atividade óssea. (BEZERUSKA et al. 2012, CARVALHO et al. 2010).

Os Bfs apresentam em sua estrutura química dois grupamentos fosfato ( $\text{PO}_3$ ) ligados covalentemente a um carbono central, acrescidos de duas cadeias denominadas genericamente de R1 e R2. A primeira cadeia, curta, é responsável pelas propriedades químicas e farmacocinéticas, além de conferir, em conjunto com os grupamentos fosfato, alta afinidade ao tecido ósseo. Já a cadeia longa R2 determina a potência anti-reabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Contudo, ambas as cadeias são de suma importância para a efetividade deste medicamento. Os Bfs apresentam, basicamente, duas categorias de estrutura química da cadeia R2, que são os Bfs nitrogenados e os não nitrogenados. Os Bfs não nitrogenados, ao serem metabolizados pelos osteoclastos, passam a ser substratos na síntese de análogos citotóxicos da adenosina trifosfato (ATP) que provocam a morte da célula. Contudo, os Bfs nitrogenados, após reabsorvidos pelos osteoclastos, parecem atuar interrompendo a via de mevalonato, responsável por guiar a síntese do colesterol. A interrupção da via de mevalonato faz com que o transporte vesicular intracelular seja comprometido, provocando a morte celular e afetando diretamente a reabsorção óssea. (JUNIOR et al. 2007).

Com isso a literatura científica médica e odontológica tem verificado problemas relacionados ao uso de Bfs em pacientes portadores de neoplasias malignas, tem sido verificada a presença de osteonecrose em cerca de 1 a 18% dos pacientes oncológicos que receberam tratamento com Bfs, embora tenham sua eficácia no tratamento de neoplasias, têm

causado complicações que afetam exclusivamente a maxila e mandíbula, sendo descritas como osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB).

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 o tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas têm desenvolvido menos osteonecrose dos maxilares. Isto trás uma preocupação emergente para o profissional Cirurgião-Dentista, já que até pouco tempo este fato era desconhecido pela comunidade científica (PAZ et al. 2014)

Como os casos de OAB vêm crescendo nos últimos anos na área odontológica é de fundamental importância que este seja mais esclarecido, com isso este trabalho tem como objetivo por meio da revisão de literatura avaliar a osteonecrose pelo uso de Bfs, sendo ele oral ou endovenoso, indicando o diagnóstico e o tratamento.

## **2. PROPOSIÇÃO**

Este trabalho de revisão de literatura tem como objetivo avaliar a ocorrência da osteonecrose pelo uso de Bfs por via oral ou endovenosa, considerando questões relacionadas ao seu diagnóstico e tratamento.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Junior et al. em 2007, por meio de uma revisão de literatura tiveram como objetivo apresentar os grupos de Bfs utilizados no tratamento da osteoporose, os associados à osteonecrose dos maxilares, apresentaram também estratégias de prevenção e tratamento da OAB. O estudo identificou no mercado brasileiro oito grupos de Bfs, com diferentes características: os Etidrinato, Tiludronato, Clodronato, Pamdronato, Alendronato, Ibudronato, Risedronato e Zoledronato, sendo que três são utilizados para o tratamento da osteoporose. Os primeiros relatos de OAB envolveram doentes que faziam uso de Bfs intravenosos, mas alguns casos têm sido relacionados ao uso de Bfs orais, como o Alendronato e o Ibudronato de sódio. Contudo, ainda não existem formas eficientes de controle da OAB. As estratégias de tratamento para esta doença de prognóstico duvidoso são anti-sépticos bucais, como a clorexidina a 0,125%, antibioticoterapia sistêmica, além de procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção óssea, tem sido realizadas. Como estratégias de tratamento também em sido realizada a terapia de oxigenação hiperbárica e mais recentemente a utilização de terapia de ozônio. Concluíram que a falta de esclarecimento acerca desta doença, dificulta seu diagnóstico e seu tratamento, por esse motivo a prevenção ainda é a melhor opção.

Flichy-Fernández et al em 2009, realizaram um estudo de revisão de literatura onde foram pesquisados artigos no banco de dados PubMed, artigos em Inglês e Espanhol usando a palavra-chave "bisfosfonatos", ou combinações de "bisfosfonatos e implantes dentários" e "bisfosfonatos e cirurgia oral". Ensaios clínicos realizados em experimentação animal foram revistos, bem como artigos de casos clínicos em seres humanos. Em estudos experimentais em animais tratados com a Bfs uma melhoria na osseointegração ao redor dos implantes dentários foram observada, ao contrário dos resultados obtidos em seres humanos onde a osteonecrose da maxila pode se desenvolver. Em 2007, a Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofacial, publicaram diretrizes de desempenho para os pacientes tratados com a bifosfonatos. Se o Bfs é administrados por via endovenosa em pacientes com câncer, a colocação de implantes dentários é contra-indicada. Se o Bfs são tomados por via oral, existem três possibilidades: a) se o paciente foi tratado por menos de três anos, não tem riscos clínicos, implantes dentários podem ser colocados sem alterar o convencional tratamento cirúrgico ; b) se o paciente foi tratado menos de três anos e é tratado em conjunto com

corticóides, os Bfs devem ser removidos três meses antes da cirurgia e não administrado novamente até que o osso esteja completamente cicatrizado; e c) se o paciente tomou Bfs por mais de três anos, é possível colocar implantes dentários se o Bfs forem removidos três meses antes da cirurgia e não administrados novamente até o osso estar completamente cicatrizado. Concluíram que, todos os pacientes tratados com Bfs têm o risco de perda dos implantes e o risco de sofrer uma necrose óssea da área onde foi realizada a cirurgia, e por isso o cirurgião dentista deve dar um termo de consentimento livre antes da cirurgia de implante dental ou de qualquer outra cirurgia dento-alveolar para o paciente.

Martins et al. em 2009, revisaram os aspectos epidemiológicos, etiopatogênicos, clínicos, imagenológicos, condutas terapêuticas e preventivas da OAB). De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, a OAB se caracteriza clinicamente por exposição óssea na região maxilofacial persistentes por mais de oito semanas, com história médica de uso de Bfs e sem história de radioterapia nos maxilares. Na maior parte dos casos, as lesões se mostram sintomáticas quando há infecção e resposta inflamatória tecidual local. Alterações radiográficas não são evidentes até que se tenha um extenso envolvimento ósseo, as tomografias computadorizadas auxiliam no diagnóstico e planejamento de tratamento. O mecanismo da OAB não está completamente elucidado, mas parece estar relacionada com as alterações vasculares e da estrutura óssea causadas pelos Bfs. Acredita-se que resulte de uma interligação entre o metabolismo ósseo alterado pelos Bfs, hipovascularização, trauma local, aumento da necessidade de reparo ósseo, infecção. Vários fatores de risco para o desenvolvimento de OAB podem ser agrupados em fatores relacionados aos medicamentos, fatores locais ou sistêmicos, apesar da maioria dos casos dessa doença estar associada a um fator desencadeante, alguns casos de surgimento espontâneo são relatados. O tratamento da OAB é bastante variado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento, o protocolo é direcionado para cada caso dependendo do grau da doença, é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestroctomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica. Concluíram que apesar da incidência e a patogênese da OAB ainda não estarem totalmente definidas, sabe-se que os Bfs estão relacionados a uma emergente entidade clínica de comportamento indolente e de difícil tratamento. A maior parte dos estudos publicados são relatos de casos ou de série de casos, de forma retrospectiva, o que

gera limitações na obtenção de informações, medidas terapêuticas e preventivas mais eficazes poderão ser analisadas de forma mais aprimorada através de estudos prospectivos.

Pereira et al. em 2009, apresentaram os mecanismos, fatores de risco, prevalência, apresentação clínica e conduta terapêutica na OAB. Os Bfs mais largamente utilizados são o Etidronato, Clodronato, Alendronato, Risedronato, Ibundronato, Pamidronato e Ácido Zoledrônico. Estes são mal absorvidos pelo trato gastrointestinal e cerca de 20 a 50% ligam-se ao osso. Vários fatores de risco têm sido descritos para OAB. Um dos mais observado é o uso de Bfs contendo nitrogênio e, em particular o Ácido Zoledrônico. Os pacientes que recebem esse medicamento isoladamente têm o risco 9,5 vezes maior de desenvolver OAB. Aproximadamente 60% dos casos de OAB são associados com procedimentos cirúrgicos orais, adicionalmente, o trauma não cirúrgico parece também ser um fator de risco, pois muitos casos ocorrem em locais onde a mucosa é fina e susceptível às forças mastigatórias e em pacientes usuários de prótese dentária. A verdadeira incidência de OAB é desconhecida e tem sido estimada em aproximadamente 0,7 por 100.000 pessoas/ano. A conduta na OAB é focada primariamente na preservação da qualidade de vida, pelo controle da dor, da infecção e evitando procedimentos que levem ao desenvolvimento de novas áreas de necrose. Os autores concluíram que os pacientes que fazem uso de Bfs endovenoso têm 12 vezes maior que aqueles que fazem uso por via oral, e em casos em que o procedimento cirúrgico oral é mandatário devem-se optar por buscar cirurgias poucos traumáticas, prescreverem antibiótico profilático em tais procedimentos e ainda mais observar os cuidados de cicatrização da ferida operatória por tecido mucoso viável.

Carvalho et al. em 2010, tiveram como objetivo uma revisão de literatura sobre a ação farmacológica dos Bfs e sua atuação sobre estruturas ósseas faciais, correlacionando com as diferentes áreas da cirurgia bucomaxilofacial. A ação farmacológica dos Bfs em geral afetam a remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção óssea, via diferentes mecanismos, atuando principalmente sobre os osteoclastos, estudos demonstraram a relação significativa entre a administração dessas drogas e os quadros de osteonecrose, geralmente em pacientes submetidos a essa terapêutica medicamentosa com doses regulares semanais por longos período. Pacientes que fazem o uso de Bfs devem ser questionados sobre o uso e alertados sobre os possíveis riscos e benefícios inerentes aos procedimentos invasivos. O tratamento

para pacientes portadores de OAB é difícil e as opções terapêuticas são escassas, o tratamento é proposto de acordo com os sinais clínicos e sintomas apresentados durante o exame clínico.

Sinais	Sintomas
Perda de osso alveolar	Dor óssea
Reabsorção óssea	Parestesia do nervo mentoniano
Alterações de padrão trabecular	Dor neuropática
Espessamento do ligamento periodontal	Exfoliação dentária localizada
Estreitamento do canal alveolar inferior	Odontalgia
Osso alveolar denso	Alvéolo seco pós-operatório

Concluindo que os protocolos para indicação dessa terapêutica ainda não estão estabelecidos, e novos estudos devem ser realizados para sua utilização efetiva como coadjuvantes nos tratamentos cirúrgicos maxilofaciais.

Coelho, Gomes e Fernandes em 2010, descreveram as linhas de orientação para observar na consulta ao dentista, na abordagem e as estratégias de tratamento de acordo com o estágio clínico que o paciente apresenta. Foi utilizada uma base à revisão de literatura científico-medica disponível em jornais indexados na PubMed, de 2000 a 2009. Não foram adotados critérios de inclusão ou de exclusão devido ao número limitado de artigos científicos disponíveis sobre este tema recente. Antes de iniciar a terapêutica com Bfs endovenoso, é necessária uma avaliação da saúde oral com o cirurgião dentista para ver se há necessidade de tratamentos dentários. São cruciais na diminuição do risco de desenvolvimento de OAB, essa avaliação deve incluir uma avaliação clínica e radiográfica cuidadosa. Pacientes sujeitos a terapia oral com Bfs também se encontra em risco de desenvolver OAB, contudo em um grau menor comparado com que fazem o uso intravenoso. O risco de desenvolvimento de OAB está, sobretudo associado com terapêuticas prolongadas, em especial tratamentos com duração igual ou superior a três anos. Embora não exista informação suficiente, pensa-se que a suspensão por um determinado período, de acordo com a situação clínica, pode diminuir o risco de desenvolver OAB. Nos pacientes que o diagnóstico de OAB está estabelecido o principal objetivo é a eliminação da dor, o controle da infecção nos tecidos moles e duros e minimização da progressão ou ocorrência da necrose óssea. Concluíram então que o risco de desenvolver a OAB é muito maior no caso de pacientes que fazem uso de Bfs endovenoso, comparado com os pacientes que fazem o uso via oral, é importante que os oncologistas,

tendo consciência da importância do Bfs no tratamento dos pacientes oncológicos, encaminhem o paciente para uma consulta ao dentista antes de iniciar a terapêutica com medicamento. Uma relação estreita de cooperação entre o médico e o dentista é de extrema importância nos resultados da prevenção e/ou tratamento do paciente.

Javed e Almas em 2010, tiveram como objetivo uma revisão da literatura para investigar a osseointegração de implantes dentários em pacientes submetidos à terapia com Bfs. Bancos de dados Medline, PubMed, foram utilizados para pesquisar os artigos. Artigos que abordavam a pergunta: Implantes dentários osseointegráveis podem e permanecem funcionalmente estáveis em pacientes submetidos a terapia oral e endovenosa de Bfs? Foram pesquisados na Bases de dados a partir de 1995 até fevereiro de 2010, utilizando os seguintes termos em diferentes combinações: Bfs, implante dentário, carga imediata, taxa de sobrevivência do implante, intravenosa, oral, osseointegração e osteonecrose. Em dez estudos, os pacientes estavam usando Bfs orais, por um período variando de 6 meses a > 10 anos, e em dois estudos, os pacientes faziam a administração do medicamento intravenosa a > 2 anos. Seis relatos de casos clínicos mostraram que a colocação de implantes em pacientes que faz o uso de Bfs poderia culminar em uma osseointegração bem sucedida e função. Quatro estudos retrospectivos demonstraram que o Bfs não tem uma influência negativa sobre o sucesso do implante, dois estudos mostraram um impacto negativo de Bfs em caso de sucesso do implante. A associação entre a falha do implante e uso de Bfs via oral ou endovenosa não pode ser ignorada, os médicos têm que estar cientes dos possíveis riscos de tratamento de pacientes submetidos a terapia com esse medicamento. Contudo, os resultados dessa pesquisa, mostram presente na literatura que a incidência de insucesso do implante foi mínima em pacientes usando bifosfonatos orais e intravenoso. Portanto, concluíram que os implantes dentários em pacientes que fazem uso de bifosfonatos pode osseointegrar e permanecem funcionalmente estável.

Pedrosa em 2010 realizaram uma revisão de literatura com base na evidência científica disponível, a relação entre o risco de osteonecrose dos maxilares e benefício da utilização dos Bfs nas suas diversas indicações. Os Bfs são fármacos profusamente prescritos a nível mundial, pela sua comprovada eficácia na inibição da atividade osteoclástica, constituindo, um pilar fundamental no tratamento das doenças ósseas metabólicas e do doente oncológico. Alguns sintomas são vistos como, náuseas, vômitos, e dor epigástrica, podem surgir com as formulações

orais e podem ser evitados, ingerindo o fármaco com um quarto de litro de água, em jejum e em pé, 30 minutos antes da primeira refeição do dia. Uma resposta de fase aguda, caracterizada por febre, arrepios de frio e sintomas tipo gripe pode ocorrer com a primeira administração de Bfs endovenoso e raramente ocorre nas aplicações seguintes. A administração de suplementos de cálcio e vitamina D a partir da segunda semana de terapia pode evitar ou atenuar algum efeito adverso. A incidência real da osteonecrose dos maxilares associada aos Bfs não é verdadeiramente conhecida e é muito difícil de determinar, uma vez que a utilização dos Bfs se tornou profusamente generalizada e porque a OAB é uma reação adversa muito recentemente descrita e frequentemente não reconhecida. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares é proporcional ao tempo de exposição ao fármaco, provavelmente devido ao seu prolongado tempo de meia-vida. A melhor forma, atualmente reconhecida, para reduzir o risco de osteonecrose dos maxilares antes de iniciar a terapêutica com Bfs consiste em otimizar a saúde oral. É fundamental uma excelente higiene oral através de uma escovação dentária adequada, da utilização regular do fio dental e ainda através de bochechos com solução antibacteriana sem álcool. Caso o paciente tenha alguma cirurgia dento-alveolar a ser realizada, nesta mesma já deve ser iniciada antes do paciente iniciar a terapêutica com Bfs. Mesmo assim a administração deve ser atrasada 4 a 6 semanas para garantir uma adequada cicatrização óssea. Como estes doentes apresentam uma capacidade de cicatrização comprometida é recomendada, uma abordagem mais conservadora possível, que pode incluir antibioticoterapia sistémica, bochechos com anti-séptico oral (clorexidina a 0,12%), analgésicos e, quando indicado, debridamento limitado. Em casos de OAB grave ou quando é necessária uma cirurgia oral, pode ser considerada a possibilidade de interrupção da terapia com Bfs, no entanto, não existem dados prospectivos que apoiem a manutenção ou a interrupção temporária ou definitiva da terapêutica. Concluíram que pacientes que recebem terapêutica com Bfs intravenoso em altas doses estão em risco de desenvolver OAB, pacientes que são medicados com Bfs em baixas doses por via oral não foram tão claramente relacionados com OAB como os doentes oncológicos. Mais investigação é necessária para melhor compreensão do mecanismo fisiopatológico subjacente a este efeito adverso e, assim, estabelecer novas e mais eficazes estratégias de identificação e prevenção dos doentes em risco e de tratamento dos pacientes afetados.

Scarpa et al. em 2010, discutiram os aspectos mais relevantes da osteonecrose na maxila e mandíbula, resultantes do uso de Bfs. Foi realizada uma revisão de artigos científicos publicados entre 2000 e 2008. Esses artigos foram selecionados a partir de informações de interesse, incluindo: os tipos de Bfs e suas indicações clínicas; os fatores de risco para o

desenvolvimento de osteonecrose; as características das lesões orais; a prevenção e o tratamento dos pacientes com osteonecrose. Atualmente, algumas teorias têm sido levantadas para explicar a OAB. Tem sido proposto que os ossos da maxila e da mandíbula possuem alta suscetibilidade a osteonecrose por diversos fatores. Primeiramente, Bfs se acumulam quase exclusivamente em locais esqueléticos que possuem alta atividade de remodelação óssea, como a maxila e mandíbula. A segunda hipótese explica que a mucosa oral fina pode ser facilmente traumatizada durante procedimentos cirúrgicos, permitindo o desenvolvimento da osteonecrose. A destruição provocada pela osteonecrose nos maxilares secundário a terapia com Bfs é considerada um fenômeno tempo-dose dependente devido à longa meia-vida, até 10 anos dos Bfs no osso. Portanto, a presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrosado, varia de 9 meses a 3 anos podendo estar associada a quadros dolorosos, mobilidade dentária e fístulas. Concluíram então que a relação entre a terapia com Bfs e a OAB não foi totalmente esclarecida, embora as evidências sugiram que tal ligação existe, paciente que fazem uso desse medicamento deve ter um acompanhamento clínico e periódico a fim de detectar complicações durante e após o tratamento.

Bonacina et al. em 2011, tiveram como objetivo descrever e avaliar a eficácia das estratégias de prevenção oral e dentária para pacientes com câncer que estavam prestes a começar a terapia endovenosa de Bfs. Duzentos e oitenta e dois pacientes eram encaminhado ao Departamento de Oncologia do Departamento de Odontologia, a partir de Janeiro de 2007 a Novembro de 2008, para realizar a avaliação odontológica, para receber o tratamento necessário antes de iniciar terapia intravenosa com Bfs. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com sua história com Bfs: grupo PA (abordagem preventiva) e o grupo OB (observação), os pacientes do grupo PA nunca tinha sido previamente tratados com Bfs, e os pacientes do grupo OB já haviam sido submetidos a terapia com Bfs. Todos os pacientes receberam um exame oral e dentária completo e tinha uma radiografia panorâmica, para identificar eventuais anomalias radiográficas. No mesmo dia, os pacientes foram informados sobre o possível risco de OAB, os pacientes em ambos os grupos participaram regularmente de exames a cada 6 meses. A presença de OAB foi estratificada por tabagismo, história médica e número de infusões do Bfs. Todos os valores relatados foram considerados estatisticamente significativa quando  $p < 0,05$ . Um total de 282 pacientes (162 mulheres, 120 homens) foram incluídos na análise (PA:  $n = 217$ ; OB:  $n = 65$ ). No

grupo de OB, 4,6% apresentaram OAB na primeira consulta e 10,8% desenvolveram nova OAB durante o acompanhamento de 18 meses. Nenhum doente no grupo PA tinha OAB. A terapia anti angiogénica foi associada com ONM ( $p < 0,01$ ) e os doentes com um maior número de infusões do Bfs foram significativamente mais propensos a desenvolver OAB ( $p < 0,01$ ).

Concluíram que a incidência de OAB é bastante baixa, mas permanece uma complicação dolorosa e difícil de tratar. Uma abordagem interdisciplinar envolvendo dentistas, médicos oncologistas, cirurgiões bucomaxilofacial e outros profissionais da área da saúde, é uma boa estratégia para prevenir esta condição. Além disso, um exame preventivo que envolve a manutenção da boa higiene oral deve ser enfatizada.

Izquierdo, Oliveira e Weber em 2011, pesquisaram sobre os Bfs, suas indicações e contra-indicações terapêuticas, mecanismo de ação e efeitos colaterais que podem ocorrer em pacientes submetidos a essa terapia medicamentosa e verificar a interferência da terapia a laser de baixa intensidade no tratamento da osteonecrose. Os Bfs são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentando a massa óssea e diminuindo o risco de fratura, os alimentos diminuem a absorção desse fármaco, devendo então ser administrado 30 minutos antes da refeição, a excreção renal é a única rota de eliminação dos Bfs. A osteonecrose dos maxilares deve ser relacionada à combinação de fatores que alteram o metabolismo ósseo, que quando combinados com Bfs aumentam o risco de necrose, a etiopatogénia da osteonecrose continua incerta, mas a relação entre o uso de Bfs e o desenvolvimento OAB em tecidos bucais após a manipulação ou trauma está cada vez mais evidente. A laser terapia tem potencial para aumentar o controle sobre a osteonecrose em maxilares. Num estudo clínico, observou-se que a terapia a laser de baixa intensidade melhora os sinais clínicos do paciente que desenvolveu a osteonecrose, considerando sucesso a ausência de sinais de infecção, sintomatologia dolorosa, fistula oral ou cutânea e cicatrização da mucosa sobre o tecido ósseo. Concluíram que o tratamento da OAB é considerada e prolongada, a manutenção da condição de saúde bucal, com visitas frequentes de revisão ao cirurgião dentista, é fundamental e imprescindível antes do início da terapia medicamentosa com Bfs. Uma vez iniciada a administração desse fármaco, o paciente deve se manter atento à manutenção da saúde bucal, sob orientação constante do cirurgião-dentista.

Picardo, Levy e Rey em 2011, relataram que os Bfs são utilizados desde o século dezenove por químicos alemães, que inicialmente foram utilizados na indústria, pois possuía a capacidade de evitar o depósito de cálcio em tubos. Mais tarde o Bfs mostrou que tinha grande afinidade com o tecido ósseo. OAB foi definida como: "Área de osso na região maxilofacial que permanece exposta, pelo menos, oito semanas, sempre em pacientes que receberam prescrição do Bfs na ausência de terapia de radiação". Foram encontradas casos de OAB em pacientes que faziam uso de Bfs em altas doses para terapia oncológica. Os fatores de risco para a ocorrência de osteonecrose foram divididos em quatro categorias: fatores de risco da droga em si (via de administração: intravenoso ou via oral, duração do tratamento), fatores de risco local (cirurgia dentoalveolar, lesões periodontais, trauma devido a má adaptação de próteses dentárias), fatores de risco demográfico e sistêmico (idade, quimioterapia, terapia com corticoesteroides, abuso do álcool e cigarro, câncer de próstata ou de mama, entre outras patologias) e fatores de risco genético (existem estudos que demonstram perturbações genéticas em um citocromo, associando o aumento do risco de osteonecrose em pacientes com mielomas múltiplos). Concluíram que o médico que faz a prescrição do Bfs deve relatar para o paciente o risco eminente de osteonecrose, pedir uma consulta com o cirurgião dentista para prevenção e controle da higienização bucal. Caso a doença já esteja estabelecida o cirurgião dentista deve ser procurado para a fim de controle da infecção para que não haja mais focos de osteonecrose.

Romeo et al. em 2011, realizaram um estudo com objetivo de investigar se a administração de laser terapia pode ser útil na OAB, reduzindo os problemas associados com esta condição e o uso de medicamentos analgésicos. Doze pacientes (sete mulheres e cinco homens, com uma idade média de 62 anos, variando entre 52 e 83 anos) afetados pela OAB foram encaminhadas para atendimento na Unidade de Patologia Oral no Departamento de Ciências Oral da Universidade Sapienza de Roma, Itália, entre Dezembro de 2006 e Fevereiro 2009. Somente os pacientes que tinham dor em áreas necróticas foram recrutados para o protocolo de terapia a laser de baixa intensidade. Todos os pacientes receberam um exame clínico completo, imagens das lesões foram tiradas antes do tratamento e comparados com imagens análogas após a terapia. A extensão da necrose óssea também foi determinada por exames radiográficos. A maioria das lesões foram localizados na mandíbula (10 casos), apenas um paciente tiveram uma osteonecrose na maxila, e um tinha lesões localizadas tanto na mandíbula e na maxila. Aplicações de laser foram realizadas com um laser de diodo duplo

simultâneo emitindo em dois comprimentos de onda diferentes ( $\lambda = 650$  nm e  $\lambda = 904-910$  nm, tamanho do ponto = 8 mm). Todos os pacientes foram irradiadas com uma fluência de 0,053 J/cm<sup>2</sup> durante 15 minutos cinco vezes ao longo de um período de 2 semanas. A área irradiada total não era medida, porque as lesões eram de diferentes tamanhos e o laser foi utilizado num modo de varrimento. A intensidade da dor foi registrado por uma escala de classificação numérica, onde os pacientes usaram uma cor e uma escala numerada para relatar a maior e a menor dor experimentada. Foram realizados testes estatístico para a obtenção dos resultados. Todos os pacientes que receberam terapia a laser de baixa intensidade tinha reduzido dor. O período de acompanhamento foi de 6 meses. Seis pacientes apresentaram redução significativa da dor, e apenas um paciente indicou uma agravamento dos sintomas, o que provavelmente foi relacionadas a uma reinfecção do local da osteonecrose, que ocorreu durante o estudo. Concluíram com esse estudo que a terapia a laser de baixa intensidade pode ser uma técnica válida para apoiar o tratamento da dor relacionada à osteonecrose relacionada ao Bfs, apesar do baixo número de casos neste estudo não permitiram qualquer consideração conclusiva, estudos envolvendo um número maior de pacientes são necessários para entender melhor os efeitos e eficácia da terapia a laser de baixa intensidade em OAB.

Teixeira e Moreira em 2011, tiveram como objetivo uma revisão de literatura para indicar os mecanismos envolvidos na etiopatogênia da OAB, as manifestações clínicas bem como os protocolos de prevenção, diagnóstico e tratamento para a osteonecrose dos maxilares associados ao uso de Bfs. Alguns fatores de risco para o desenvolvimento das complicações bucais podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos, outro aspecto relevante a ser considerado é o fato de que pacientes que fazem uso dos Bfs e são submetidos a cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir a complicação bucal. Infecções periodontais, periapicais e pericoronais também são eventos predisponentes, pacientes fumantes, etilistas e com má higiene bucal também tem risco aumentado. Nas fases iniciais da OAB, não são identificados através de radiografias e normalmente os pacientes não apresentam sintomas, na medida em que a exposição óssea se torna mais extensa, o sinal clínico mais comum é a presença de rugosidade em tecido mole adjacente. Os indivíduos que fazem uso de Bfs orais a menos de três anos e não apresentam fatores de risco, não necessitam de qualquer alteração ou demora no planejamento de um procedimento cirúrgico oral; mas é sugerida a confecção de um termo de consentimento informando o possível risco de manifestação da OAB. As terapêuticas disponíveis atualmente ainda não são totalmente

eficientes no tratamento da OAB, já que a doença é de prognóstico duvidoso. Assim, concluíram que diante dos efeitos dos Bfs nos ossos maxilares, deve-se dar ênfase no manejo preventivo da desordem e uma maior divulgação sobre esta classe de drogas, para que a classe odontológica a fim de se formalizar uma postura profissional que vise à diminuição da ocorrência de novos casos bem como reduza a mobilidade dos agravos.

Bezeruska et al. em 2012, tiveram como objetivo analisar uma série de pacientes que desenvolveram OAB e adequar um protocolo de tratamento para vários estágios da doença. Foram analisados 14 prontuários de pacientes com OAB dentro da Universidade Federal do Paraná e do Hospital XV, a partir do ano de 2006. Foram analisados: idade, sexo, patologia base, o medicamento, a localização da lesão e o grau da lesão. Os dados coletados foram colocados em envelopes e catalogados em números de ordem crescentes, em identificação do sujeito. Dos 14 indivíduos, 8 (58%) pacientes eram do gênero feminino e 6 (42%) do gênero masculino, a idade variou de 55 a 81 anos, com uma média de 69,8, a doença de base com maior incidência foi a osteoporose seguida do câncer de próstata, mieloma, câncer de mama e artrite reumatóide. A mandíbula foi o osso mais acometido pela OAB (64,2%), a maxila isolada (14,2%) e a maxila associada a mandíbula (21,4%). A maioria dos pacientes foi tratada com antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12%. Em um (7,1%) caso foi necessária a ressecção cirúrgica parcial da mandíbula, e, em outro caso (7,1%), fez-se o debridamento cirúrgico. Assim, concluíram que o uso crônico de medicamento da classe dos Bfs pode levar a OAB de causa ainda desconhecida, a mandíbula é o osso da face mais acometido e as formas de tratamento variam para o grau de evolução da OAB, mas na maioria dos casos o tratamento com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12% é o de escolha, pelo fato de ser mais conservador, e esses pacientes estarem com a saúde sistêmica comprometida.

Brozoski et al. em 2012, apresentaram uma revisão sobre OAB, enfocando sua etiopatogenia e as formas reportadas de tratamento. A OAB foi conceituada em 2007 pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* como sendo caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou receberam Bfs sistematicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. Até o momento, a etiopatogenia da OAB permanece incerta, alguns fatores predisponentes para o desenvolvimento de OAB são citados

na literatura, incluindo tipo, via de administração e tempo de uso do Bfs, administração concomitante de outros fármacos (principalmente corticosteróide, quimioterápicos e estrógeno), bem como a realização de procedimentos cirúrgicos intrabucais. Fármacos como a talidomida ou o bevacizumabe, têm sido sugeridos como fatores que podem predispor ou aumentar o risco do desenvolvimento da OAB. A via de administração do Bfs pode ser associada a ocorrência da OAB, pacientes que utilizam a via endovenosa apresentam prevalência entre 1%-10%, enquanto os que empregam a via oral uma prevalência entre 0,00007%-0,04%. Na maioria das vezes os pacientes apresentam exposição óssea necrótica, variando de poucos milímetros a áreas maiores, podendo permanecer assintomático por semanas, meses ou anos. Frequentemente, a lesão torna-se sintomática quando ocorre inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes, e em 60% dos casos é referida dor no local de exposição óssea. Como opções de tratamento das lesões de OAB, lembramos o controle da dor, antibioticoterapia, uso de enxaguantes bucais, suspensão do Bfs, terapia em câmara hiperbárica, laserterapia e desbridamento cirúrgico. Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico, ou seja, a prevenção é, sempre a melhor opção. O teste do CTx (Telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de OAB. Com isso concluíram que estudos experimentais “in vitro”, “in vivo” e clínicos são necessários para que se possa compreender melhor o desenvolvimento da OAB. Resultados de pesquisa futuras poderão contribuir para o delineamento de protocolos de prevenção e de tratamento adequados para os pacientes.

Bispo em 2013, teve como objetivo realizar uma revisão sobre os aspectos relacionados com a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia medicamentosa com Bfs, por via endovenosa e oral, e o insucesso no prognóstico de implantes osseointegrados nesses pacientes. Em 1995, relataram um caso de paciente com terapia com Bfs que perderam 5 implantes mandibulares, sendo os primeiros relatos correlacionados a implantodontia. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* publicaram diretrizes os profissionais da área da saúde, tais diretrizes se baseiam na adoção de medidas preventivas, dadas as complicações causadas no complexo maxilo-facial pela terapêutica com Bfs. Pacientes que serão submetidos à reabilitação com implantes osseointegrados devem ser orientados sobre a execução de tratamento de emergência não invasivos, antecipadamente;

estabilidade de quaisquer afecções bucais; evitar traumas ou procedimentos invasivos antes do início da terapia com bifosfonatos; evitar procedimentos invasivos como a colocação de implantes, caso necessário interromper 3 meses antes da intervenção e 3 meses depois com consentimento do médico que prescreve a terapia medicamentosa e promover próteses sobre implantes adaptadas e reembasadas evitando traumatismo. Assim concluiu que o minucioso acompanhamento desses pacientes junto ao médico que prescreve o Bfs faz do cirurgião dentista particularmente do implantodontista, sério formador de opinião quanto aos riscos, diminutos, porém realistas, da osteonecrose.

Moraes et al. em 2013, tiveram como objetivo expor a importância da identificação dos pacientes que fazem uso dos Bfs contribuindo assim para o adequado conhecimento sobre os riscos de complicações que acometem esses pacientes. Desde o desenvolvimento dos Bfs estes fármacos foram amplamente utilizados, em meados de 2001, surgiram diversos relatos de pacientes que apresentavam sinais sugestivos de osteomielite recorrente, com seqüestro ósseo e drenagem de secreção purulenta, sendo comum a esses pacientes o uso prévio de Bfs seguido de exodontias. Os pacientes foram diagnosticados posteriormente e classificados como portadores de OAB uma doença de evolução lenta e contínua, o que significa um desfecho imprevisível, pela grande possibilidade de mutilações impostas pela condição e pelas limitações dos tratamentos cirúrgicos, algumas outras complicações estão relacionadas com o uso dos Bfs. Uma alteração cardíaca de extrema importância que deve ser investigada nos pacientes que fazem uso do Acido Zoledrônico (Zometa®) é a fibrilação atrial que pode ser observada nos pacientes, nas fases de pré, trans e pós-operatório. Alguns exames de imagem auxiliam no diagnóstico, assim como exames laboratoriais como o da dosagem do marcador específico da reabsorção óssea, o CTX, é um exame de alta sensibilidade, mas de baixa especificidade. Os valores laboratoriais normais de CTX são de 300-600 pg/ml, valores de CTX menores do que 100 pg/ml apontam para um alto risco de OIB, valores entre 100 e 150 pg/ml sinalizam risco moderado e valores acima de 150 pg/ml representam baixo risco. Portanto, a intervenção cirúrgica só deve ser indicada aos pacientes com valores séricos maiores que 150 pg/ml. A utilização de Bfs deve ter como premissa uma adequada interface com profissional da área odontológica, evitando ao máximo expor o paciente a riscos de ocorrência de OAB após início do tratamento com Bfs. Os Bfs de emprego por via endovenosa estão mais relacionados aos eventos de OAB. Finalmente, deve-se ter em mente que todos os profissionais de saúde têm responsabilidade legal sobre as conseqüências de uma

anamnese incompleta, principalmente quando o resultado pode traduzir efeitos devastadores para os pacientes.

Daniel e Bernardi em 2014, analisaram através da revisão de literatura as possíveis contra-indicações para instalação de implante dentários em pacientes que utilizam Bfs orais. Foi realizada uma revisão de literatura com os artigos indexados nas bases de dados Pubmed, Medline e Scielo. A literatura correspondente foi incluída no período entre 2003 a 2012. Foram excluídos os artigos em que o uso do Bfs não estava relacionado ao implante dentário, foram confeccionadas tabelas somente com artigos de pesquisa (estudo em animais e humanos), que serviram de aprofundamento da discussão, a fim de responder ao objetivo da pesquisa. Os artigos foram divididos por tipo: ensaio de coorte, estudos observacionais e relato de caso. Concluíram que os Bfs orais apresentam menores complicações do que os endovenosos, mas que ainda há relatos na literatura, com isso os pacientes que são candidatos a instalação de implantes dentários, devem ser bem informados sobre o risco e benefícios do seu tratamento, obedecer aos protocolos sugeridos e assinar o termo de consentimento livre informado.

Paz et al. em 2014, realizaram uma revisão de literatura acerca da OAB, enfatizando o diagnóstico, mecanismo envolvidos nesta associação, bem como os estudos publicados na literatura (estudos envolvendo animais, relato de caso(s) e revisão sistemática). A revisão foi realizada por meio de uma busca entre o período de 2005 até 2011 nas seguintes bases de dados: Scielo, Medline, Cochrame Library, Biblioteca virtual em saúde. O diagnóstico OAB se faz a partir da história médica e dentária de cada paciente, observando os sinais e sintomas. A OAB pode ser classificada em cinco estádios, de acordo com a condição clínica em que se encontra.

Estádio da OAB	Descrição Clínica
Em Risco	Ausência de evidencia clínica de osso necrótico
Estádio 0	Ausência de evidencia clínica de osso necrótico. <u>Sintomas</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Odontalgia não explicável por causa odontogênica;</li> <li>2. Dor difusa, dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para região da ATM;</li> <li>3. Dor no seio maxilar que pode estar</li> </ol>

	<p>associada a inflamação e espessamento da membrana do seio maxilar;</p> <p>4. Função neurosensorial alterada</p> <p><u>Achados clínicos</u></p> <p><u>1.</u> Perda de dentes sem causa identificável;</p> <p><u>2.</u> Fistula periodontal/periapical sem causa identificável;</p> <p><u>Achados radiográficos</u></p> <p>1. Perda/reabsorção de osso alveolar não relacionada com doença periodontal crônica- osso imaturo denso e persistência de osso não remodelado nos alvéolos onde foram efetuadas extrações.</p> <p>2. Espessamento do ligamento periodontal.</p> <p>3. Canal alveolar inferior de dimensões reduzidas.</p>
Estadio 1	Osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos, sem evidencia de infecção.
Estadio 2	Osso exposto e necrótico associado a infecção com evidencia 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, sei maxilar e osso zigomático do maxilar) tendo como resultado fraturas patológicas, fistulas extra orais, comunicação oro-antrais ou oro-sinusais ou osteólise que se estende para o bordo inferior da mandíbula ou para o pavimento do seio maxilar.

Os Bfs podem ser utilizados em duas formas de administração, via oral e endovenosa. Por via oral são utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, além da doença de paget e da osteogênese imperfeita da infância. A endovenosa usada em pacientes com hipercalcemia associada à mielomas múltiplos e tumores sólidos como metástase óssea (câncer da mama, próstata e pulmão) sendo esta forma relacionada com o aparecimento de osteonecrose. É preciso estar atento para realizar o diagnóstico diferencial da OAB, uma vez que existem algumas condições que apresentam exposição óssea, mas não estão associadas ao uso de Bfs. Assim puderam concluir que existe uma grande evidencia científica para uma relação verdadeira entre o uso prolongado de Bfs e o surgimento de OAB. Contudo, ainda não está

provado se é uma relação de causa-efeito, uma vez que os mecanismos que levam ao aparecimento de OAB em humanos ainda não foram provados cientificamente.

#### 4. DISCUSSÃO

Os Bfs são uma nova classe de medicamentos de eficácia comprovada na prevenção e tratamento de diversas patologias ósseas, como a doença de Paget, hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas decorrentes de mieloma múltiplo, fraturas patológicas, osteoporose, metástase ósseas associadas a tumores de tecidos moles como câncer de mama e câncer de próstata ou pulmões. Existem duas vias de administração para os Bfs, endovenoso ou via oral. Os Bfs endovenoso é mais utilizado em casos de câncer de mama, câncer de próstata, já o de administração via oral em casos de osteoporose, sendo o alendornato o mais comum para essa doença. Pacientes que fazem uso desse medicamento e precisam de algum tipo de intervenção cirúrgica odontológica devem estar alerta do risco que correm de desenvolver uma OAB. (CARVALHO et al. 2010 e JUNIOR et al. 2007)

Segundo Pereira et al. (2009) e Scarpa et al. (2010), Coelho, Gomes e Fernandes (2010), Pedrosa (2010), pacientes que fazem a administração por via endovenosa correm maior risco de desenvolver a osteonecrose, Bezeruska et al. (2012), Moraes et al. (2013) e Daniel e Bernardi (2014) afirmaram que realmente quem faz uso de Bfs por via endovenosa corre mais risco de desenvolver a osteonecrose, mas não afasta o risco naqueles pacientes que fazem a administração por via oral. Scarpa et al. (2010) e Paz et al. (2014), viram que há uma relação verdadeira entre o uso prolongado de Bfs e o surgimento de osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula, conduto ainda não está provado se é uma relação de causa e efeito, uma vez que os mecanismos que levam ao aparecimento dessa doença ainda não foram provados cientificamente.

Carvalho et al. (2010) e Izquierdo, Oliveira, Weber (2011), viram que os protocolos de indicação clínica desse medicamento, ainda deve ser mais estudados para verificar a sua utilização efetiva como coadjuvante nos tratamentos cirúrgicos maxilofaciais. Brozoski et al. (2012) e Bispo (2013), Coelho, Gomes e Fernandes (2010), Bonacina et al. (2011) concordam que a comunicação entre o médico que realiza a prescrição do Bfs com o cirurgião dentista do paciente é de extrema importância, assim como uma abordagem interdisciplinar para estabelecer um protocolo de tratamento adequado para a osteonecrose. Brozoski et al. (2012) ainda afirma que o cirurgião- dentista, em particular o implantodontista, é um sério formador de opinião quanto aos riscos diminutos, porém realistas, da osteonecrose potencializada por tais drogas. Picardo et al. (2011), aponta que o médico que faz a prescrição do Bfs deve apresentar para o paciente o risco eminente de osteonecrose e encaminhar o mesmo para uma

consulta com o cirurgião dentista para a prevenção e o controle da higienização bucal. Caso a doença já esteja estabelecida o cirurgião dentista deve ser procurado para o controle da infecção, para que não haja mais focos de osteonecrose. Segundo Bispo (2013) estudos experimentais *in vitro*, *in vivo* e clínicos são necessários para que se possa compreender melhor o desenvolvimento da osteonecrose associada ao bifosfonato. E que o resultado de pesquisas futuras poderá contribuir para um melhor diagnóstico, melhor protocolo de prevenção e de tratamento para os pacientes. Martins et al. (2009), aponta que estudos prospectivos poderão aprimorar as medidas terapêuticas e preventivas.

Teixeira e Moreira (2011), Junior et al. (2007) concordam que como ainda não existem medidas terapêuticas eficazes no tratamento da osteonecrose associada ao bifosfonato. A prevenção ainda é a melhor opção no enfrentamento desta doença de grave patologia. Scarpa et al. (2010) e Bezeruska et al. (2012) recomendam tratamentos com antibióticos e bochechos com clorexidina 0,12%, pelo fato de serem mais conservadores, e por esses pacientes estarem com a saúde sistêmica comprometida, sendo então essas as principais condutas na prevenção e diminuição da progressão do osso necrótico, controle da infecção e alívio da dor. Romeo et al. (2011), sugeriram a terapia em laser de baixa intensidade, disse que pode ser uma técnica válida para apoiar o tratamento da dor relacionada à osteonecrose relacionada ao bifosfonato. Pereira et al. (2009) que em casos onde o procedimento cirúrgico é necessário deve se optar por cirurgias pouco traumáticas e prescrever antibióticos profiláticos em tais procedimentos e ainda observar os cuidados de cicatrização das feridas operatórias.

Flichy-Fernández et al. (2009) disseram que, todos os pacientes tratados com Bfs têm o risco de perder os implantes e o risco de sofrer uma necrose óssea da área onde foi realizada a cirurgia, e por isso precisam dar um termo de consentimento livre antes da cirurgia de implante dental ou de qualquer outra cirurgia dento-alveolar para o paciente. Já Javed e Almas (2010) discordam, mostraram que a incidência de insucesso do implante foi mínima em pacientes que faz uso de Bfs orais e intravenosos, que os implantes dentários em doentes que fazem uso de bifosfonatos podem osseointegrar e permanecer funcionalmente estável.

## 5. CONCLUSÃO

- Independente da via de administração, pacientes que fazem uso regular do Bfs apresentam risco de desenvolver osteonecrose, mas com maior incidência no uso endovenoso.
- O diagnóstico da OAB se dá por uma criteriosa anamnese, uma vez que pode ser confundida com pequenas lesões orais.
- A melhor conduta para a osteonecrose continua sendo a prevenção e, uma vez que a diagnosticada o tratamento de escolha é a antibioticoterapia, bochechos com clorexidina a 0,12% e em alguns casos mais severos o debridamento cirúrgico da lesão.

## REFERÊNCIAS

BEZERUSKA, C. et al. Osteonecrose maxilo-mandibulares relacionadas á utilização de bisfosfonatos. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Mxilo-Fac.**, v.12, n.1, p.109-114, jan/mar. 2012.

BISPO, L. B.; Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. **Rev. Bras. Odontol.**, v.70, n.2, p.196-201, jul/dez. 2013.

BONACINA, R. et al. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. **J Can Dent Assoc.**, v.7, n.14, p.1-7, 2011.

BROZOSKI, M.A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Reumatol.**, v.2, n.52, p.260-270, 2012.

CARVALHO, P. S. P. et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. **RFO**, v.15, n.2, p.183-189, maio/ago. 2010.

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. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**. V.51, n.3, p.185-191, 2010.

DANIEL, G. C. A.; BERARDI, F. H. Osteonecrose associada ao uso de bifosfonato oral e o risco da perda de implante. **ImplanteNews**, v.11, n.2, p.225-230, 2014.

FLICHY- FERNÁNDEZ. A. J. et al. Biphosphonaes and dental implants: Current problems. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. v. 14, n. 7, p.355-360, jul. 2009.

IZQUIERDO C. M.; OLIVEIRA M. G.; WEBER J. B. B. Terapêutica com bifosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura. **RFO**. V. 16, n.3, p. 347 – 352, set/dez. 2011.

JAVED. F. e ALMAS. K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: A literature review. **J Periodontol.** n.81, p. 479-484, 2010.

JUNIOR C. D.F.; CASADO, P. L.; BARBOZA, E. S. P. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **R. Periodontia**, v.17, n.4, p.24-30, dez 2007.

MARTINS, M. A. T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosnatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v.31, n.1, p.41-46, 2009.

MORAES, S. L. C. et al. Risco e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bifosfonatos. **Ver. Bras. Odontol**, v. 70, n. 2, p. 114 – 119, jul/ dez. 2013

PAZ, F. J. S.; PAIVA, T. H. S.; BARBOSA, K. G. N. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **ClipeOdonto-UNITAU.** v.6, n.1, p.59-68, 2014.

PEDROSA. C. M. M. Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos. **Dissertação de Mestrado integrado em medicina.** Universidade do Porto, Porto, Portugal, 2010.

PEREIRA, F. A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosnatos. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v.38, n.4, p.283-286, out/nov /dez 2009.

PICARDO. S.; LEVY. D. E.; REY. E.; Osteonecrosis maxilar: una problemática onco-odontológica. **Revista de La Asociación Médica Argentina.** V.124, n.1, p.26-31, 2011

ROMEO, U. et al. Observation of pain control in patients with biphosphonate- induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. **Photomedicine and Laser Surgery.** V.29, n. 7, p. 447-452, 2011.

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

TEIXEIRA, N. N.S.; MOREIRA, G. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia - revisão de literatura. **Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v40, n.4, p214-217, 2011.