

OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: um novo desafio para a odontologia.

Jorge Abel Flores*
Felipe Wenher Flores**
Pâmela guthel Diesel**
Rodrigo Franco Trevisan***
Vítor Massoli Guarda***

RESUMO

Bifosfonatos são fármacos análogos do pirofosfato endógeno, possuindo o efeito de regulador sobre a calcificação e a reabsorção óssea. São usados no tratamento de patologias osteolíticas como a osteoporose, a doença de Paget, o mieloma múltiplo e as metástases ósseas. Recentemente, foi identificado um efeito colateral do uso prolongado desse medicamento. Pacientes sob terapia com bifosfonatos apresentavam regiões de exposição óssea necrótica na cavidade bucal de difícil controle e tratamento. Essas lesões eram na maior parte das vezes precedidas de procedimentos cirúrgicos odontológicos. Ainda não existe um consenso em relação ao melhor tipo de tratamento. Antibióticos, bochechos com clorexidina 0,12%, debridamentos e até ressecções ósseas são relatados na literatura, mas as taxas de sucesso ainda se apresentam baixas. Por apresentar essa dificuldade de tratamento, o foco na prevenção deve ser fundamental. Cabe ao cirurgião-dentista, ao identificar um paciente de risco, orientá-lo quanto aos cuidados que sua situação inflige e elaborar um plano de tratamento adequado, reduzindo os riscos de provocar uma lesão de osteonecrose nos maxilares.

PALAVRAS-CHAVE: Osteonecrose. Bifosfonatos. Pamidronato. Zoledronato. Odontologia.

ABSTRACT

Bisphosphonates are analogues of pyrophosphate endogenous, having the effect of regulating the calcification and bone resorption. They are used in the treatment of osteolytic disorders such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and bone metastases. Recently was identified a side effect of prolonged use of this drug. Patients treated with bisphosphonates showed necrotic regions of exposed bone in the oral cavity with difficult control and treatment. These lesions were the most part preceded by dental surgical procedures. There is still no consensus on the best type of treatment. Antibiotics, mouthwashes using chlorhexidine 0,12%, debridement and even bone resections are reported in the literature, but the success rates remain low. At presenting this difficulty of treatment, the focus on prevention should be essential. It is up to the dentist, identify a patient's risk, advise you as to the care that inflicts your situation and devise a proper treatment plan, reducing the risk of causing an injury of osteonecrosis of the jaws.

*Doutorado em Odontologia (Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo Facial) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Professor Associado da Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

**Mestrados em Ciências Odontológicas pelo curso de Odontologia, pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM

***Graduados em Odontologia pela Universidade Federal de Santa Maria – UFSM.

KEYWORDS: Osteonecrosis. Bisphosphonates. Pamidronate. Zoledronate. Dentistry.

INTRODUÇÃO

Bifosfonatos (BFs) são medicamentos análogos do pirofosfato endógeno em que o oxigênio central é trocado por um carbono, mantendo a capacidade de atuar no mecanismo de reabsorção do tecido ósseo (RODAN; RESZKA, 2002). Atualmente são utilizados no tratamento de diversas patologias ósseas como: osteoporose, doença de Paget e segundo as diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO), os BFs são considerados o tratamento padrão na terapêutica de mieloma múltiplo e de metástases osteolíticas, ocorrências comuns em neoplasias de pulmão, mama e próstata (HILLNER *et al.*, 2000; RUGGIERO *et al.*, 2004).

Seu mecanismo de ação na terapêutica dessas doenças ainda não está bem esclarecido, mas se tem conhecimento que consiste em sua capacidade de induzir, de forma direta ou indireta, a apoptose dos osteoclastos ou inativá-los inibindo sua função de reabsorção e, portanto a redução da densidade óssea (RODAN; RESZKA, 2002; PICARDO; LEVY; REY, 2011).

Entretanto, tem sido relatado na literatura o acometimento de lesões de osteonecrose maxilar em pacientes que fazem uso de bifosfonatos por tempo prolongado. A maioria desses casos ocorre após intervenções odontológicas, principalmente as extrações dentárias (MARX, 2003; VIDAL; BENITEZ; TORRES, 2006).

A associação entre essa classe de medicamentos e a ocorrência de necrose óssea pós-tratamento odontológico apresenta um risco à saúde do paciente e, portanto, deve ser analisada pelo cirurgião-dentista em conjunto com o médico responsável, para que possam escolher o melhor momento para a execução do tratamento dentário e as medidas que devem ser tomadas para reduzir os riscos e melhorar o prognóstico do caso (MIGLIORATI *et al.*, 2005; SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2010).

O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão de literatura que aponte as principais questões quanto às intervenções odontológicas em paciente que fazem uso crônico de bifosfonatos, considerando as precauções pré e transoperatórias e o acompanhamento pós-operatório para evitar o acometimento de osteonecrose nos ossos gnáticos.

REVISÃO DE LITERATURA

Bifosfonatos (BFs) são medicamentos equivalentes sintéticos ao pirofosfato endógeno, um regulador fisiológico da calcificação e da reabsorção óssea. Sua ação deve-se à grande semelhança estrutural com este composto, havendo apenas a troca do oxigênio de ligação por um carbono entre as cadeias laterais. Esse carbono proporciona ligações de maior estabilidade que o oxigênio, atribuindo ao bifosfonato resistência à hidrólise que é sofrida no trato gastrointestinal quando o fármaco é ingerido, diferente do pirofosfato administrado *in vivo* que acaba sofrendo degradação por via oral (RODAN; RESZKA, 2002; SHAHI, 2005; NUNES *et al.*, 2010).

Seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, porém se tem conhecimento que ele deposita-se em superfícies de exposição mineral, onde fica até ser absorvido pelos osteoclastos. Essa meia-vida é bastante longa, podendo durar de meses até anos. Após absorvido, parece agir na ruptura do citoesqueleto ou no desaparecimento da borda vilosa do osteoclasto, área celular responsável pela reabsorção óssea. Essas ações causam direta ou indiretamente a apoptose das células osteolíticas, inibindo a remodelação e aumentando a densidade óssea e consequentemente a força esquelética. Essa melhora na qualidade mineral proporciona uma redução no acometimento de fraturas (RODAN; RESZKA, 2002; PICARDO; LEVY; REY, 2011; VIDAL; MEDINA; TORRES, 2011).

O efeito colateral que estaria relacionado à ocorrência de osteonecrose se deve ao seu potencial antiangiogênico pelo fato de reduzir os níveis circulantes de fator de crescimento endotelial vascular (WOOD *et al.*, 2002; SANTINI *et al.*, 2003).

Mesmo com seu mecanismo de ação compreendido apenas parcialmente, os BFs vêm sendo utilizados no tratamento de várias doenças osteolíticas como a

osteoporose, Doença de Paget, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo e em metástases ósseas, ocorrências comuns principalmente em casos de tumores de mama, próstata e pulmão (HILLNER *et al.*, 2000; ERVITI, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; VIDAL; BENITEZ; TORRES, 2006; NARAZAKI *et al.*, 2006; GRIZ; COLARES; BANDEIRA, 2006).

Martini *et al.* (2009), estudando a osteoporose diagnosticada no Brasil, encontraram um total de 4,4% de prevalência em uma população pesquisada de 54.369 indivíduos. Pinheiro *et al.* (2010), também no Brasil, em 2.420 pessoas, relataram a ocorrência de osteoporose em 6% da amostra. Nos Estados Unidos, o alendronato foi aprovado como medicamento no tratamento da osteoporose em 1995, e desde então novos bifosfonatos vem sendo estudados e utilizados. Atualmente, os BFs já são os fármacos mais comumente prescritos para a terapêutica da osteoporose nos EUA (WAALEN, 2010).

São considerados os medicamentos de 1º escolha no tratamento da Doença de Paget, patologia caracterizada pelo aumento da remodelação óssea, causando anormalidades da arquitetura esquelética (GRIZ; COLARES; BANDEIRA, 2006)

Narazaki *et al.* (2006) em um estudo retrospectivo descreveram 112 pacientes com metástase óssea que foram tratados no Hospital das Clínicas em São Paulo pela ocorrência de fraturas ósseas. Em relação aos tumores primários, 29 eram de mama, 16 de próstata e 15 de pulmão, totalizando 53,5% do total de metástases apenas nesses três tipos de tumores. Dos 112 pacientes, 41 % foram tratados apenas clinicamente com imobilizações e/ou radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e/ou bifosfonatos e os outros 59% receberam tratamentos clínicos e cirúrgicos associados. O uso de bifosfonatos por pacientes com metástases osteolíticas tem se mostrado frequente, principalmente quando existem riscos de problemas maiores, como as fraturas ósseas (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Foi em 2003 que Marx, publicou o primeiro relato científico do aparecimento de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos. Dos 36 casos avaliados com a patologia, 24 faziam uso de pamidronato, 6 de zoledronato e 6 começaram o tratamento com pamidronato e depois trocaram para zoledronato. Os pacientes faziam uso de outros medicamentos, mas apenas os bifosfonatos eram comuns a

todos. A indicação de uso desses fármacos deveu-se a: 18 casos de mieloma múltiplo, 17 para metástase de câncer de mama e 1 para osteoporose. 29 lesões apareceram na mandíbula, 5 na maxila e 2 em ambos. Em 28 casos a extração dentária apareceu como fator desencadeante enquanto nos outros 8 a lesão desenvolveu-se espontaneamente. Marx relaciona o aparecimento dessas lesões espontâneas a pouca espessura da mucosa na região lingual posterior da mandíbula, local onde se encontram as 8 lesões sem história de extração dentária.

Ruggiero *et al.* (2004) apresentaram a maior série de casos encontrada na literatura. Dos 63 indivíduos observados, 44% apresentavam história de mieloma múltiplo, 32% câncer de mama, 13% osteoporose, 5% câncer de próstata e 6% outras patologias. Havia 40 lesões ósseas na mandíbula e 24 na maxila (um dos pacientes apresentava lesões em ambas as arcadas). A grande incidência de osteonecrose nos ossos maxilares foi atribuída às características do meio bucal, como a presença de bactérias associadas a lesões, traumas e doenças periodontais facilitando a formação de um processo infeccioso. 54 casos (86%) apresentavam osso exposto no local onde havia sido feita uma extração dentária e 9 não possuíam história de procedimento dento alveolar anterior. Do total de pacientes analisados, 57% faziam uso de pamidronato, 31% de zoledronato e 12% de outros bifosfonatos. Os tratamentos realizados variaram com a complexidade e o tamanho das lesões. Debridamento ósseo sob anestesia local foi tentado, porém na maioria dos casos não apresentou sucesso. 45 casos foram tratados com sequestrectomia (remoção do osso necrótico sequestrado), 10 mandibulectomias, 6 maxilectomias. 2 pacientes receberam 30 sessões de 1 hora de oxigenoterapia hiperbárica, no entanto não apresentaram melhora e provavelmente precisariam de uma ressecção óssea segmentar.

Em 2008, Estilo *et al.* após uma análise de 35 casos de osteonecrose associada aos bifosfonatos elaboraram uma lista com as características clínicas, radiográficas e histológicas semelhantes entre as lesões. Clinicamente foi observada a exposição de tecido ósseo não vital, assintomático à sondagem, circundado por tecido mole eritematoso e edemaciado, sinais comuns de inflamação. As queixas mais comuns eram dor e/ou dormência na área afetada, inchaço dos tecidos mole,

drenagem e mobilidade dentária quando a lesão se encontrava próxima aos elementos dentais. Na análise radiográfica, os achados eram de trabeculado ósseo relativamente normal, algumas áreas radiolúcidas difusas indicando cicatrização óssea incompleta nos locais que sofreram cirurgias dentárias anteriores. Algumas áreas de lesões muitas vezes apresentavam resultados normais em radiografias panorâmicas. Foram feitas biópsias em 13 pacientes que revelaram uma flora bacteriana predominante de *Actinomyces*. Apesar dos espécimes ósseos estarem com aspecto irregular e aparência de *comido pelas traças*, geralmente não era observada a presença de osteoclastos.

Derocy *et al.* (2007) apresentaram uma tabela com os principais bifosfonatos comercializados no Brasil, com seus nomes comerciais e outras características.

Tabela1: Características dos bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro

Características dos bifosfonatos disponíveis no mercado brasileiro				
GENÉRICO	COMERCIAL	INDICAÇÕES	POTÊNCIA*	VIA
Etidronato	Didronel	Doença de Paget	1x	IV
Tiludronato	Skelid	Doença de Paget	10x	Oral
Clodronato	Bonefos	Neoplasias	10x	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	Paget/Neoplasias	100x	IV
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleveron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Osteofar Bonalen Endronax Minusorb	Paget/Osteoporose	500x	Oral
Ibandronato	Bondronat Boniva	Osteoporose	1000x	IV/Oral
Risedronato	Actonel	Osteoporose	2000x	Oral
Zoledronato	Zometa Aclasta	Paget/Neoplasias	10000x	IV

IV=Intravenoso*Potência Relativa ao Etidronato
Fonte: Tabela adaptada de Derocy et al. (2007)

Em 2009, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) publicou uma definição para a distinção da osteonecrose causada por bifosfonatos de outras condições ósseas patológicas:

1. Tratamento prévio ou atual com bifosfonatos.
2. Exposição óssea na região maxilofacial que persista por mais de 8 semanas e
3. Ausência de história anterior de radioterapia nos maxilares.

As lesões foram classificadas de acordo com sua complexidade e formas de tratamento foram propostas para cada estágio.

Os tratamentos variam entre colutórios antimicrobianos como a clorexidina 0,12%, antibioticoterapia, debridamentos até ressecções ósseas.

As penicilinas tem se mostrado eficientes contra a maioria das bactérias encontradas nas lesões. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina podem ser usados em pacientes alérgicos e culturas antimicrobianas devem ser feitas para ajustar o tratamento, principalmente nos casos refratários, onde a associação medicamentosa pode ser necessária (RUGGIERO *et al.*, 2009).

As medidas preventivas se constituem no melhor plano de ação para a redução das chances de manifestação da osteonecrose associada aos bifosfonatos. Todos os pacientes deveriam fazer uma revisão odontológica antes de começar um tratamento prolongado com bifosfonatos ou ainda durante os 3 primeiros meses de terapia, onde as chances de desenvolver osteonecrose são menores. O objetivo dessa revisão dentária seria o mesmo dos pacientes antes de iniciar uma terapia contra o câncer: remover possíveis sítios de infecção para manter a saúde oral do paciente. Também se torna muito importante esclarecer ao paciente e sua família os sinais e sintomas precoces da osteonecrose e adequá-lo em um cronograma de visitas periódicas para um melhor acompanhamento pelo dentista (MIGLIORATI *et al.*, 2005; MARX *et al.*, 2005; BAGÁN *et al.*, 2007; PICARDO; LEVY; REY, 2011).

Quando a patologia já está desenvolvida os cuidados dentários devem continuar, ainda que isto exija maior cautela. A rotina restauradora continuará normalmente, usando anestésias locais; raspagem periodontal pode ser feita, desde que da maneira menos traumática possível; evitar extrações dentárias e outras

cirurgias invasivas, e quando for imprescindível, acompanhar o paciente até que ocorra o fechamento da lesão. Bochechos com clorexidina 0,12% duas vezes ao dia por 15 dias e antibioticoterapia com amoxicilina sozinha ou associada à clindamicina também são indicados nesses casos (BAGÁN *et al.*, 2007). A endodontia pode ser realizada quando necessária e próteses móveis devem ser reavaliadas para a necessidade de serem revestidas com um produto macio para reduzir a pressão exercida e o trauma sobre os tecidos moles (MIGLIORATI *et al.*, 2005; MARX *et al.*, 2005; PICARDO; LEVY; REY, 2011).

Não está comprovado que a interrupção do uso de bifosfonatos por alguns meses possa ter algum efeito sobre a cicatrização dos tecidos necróticos da cavidade oral. Essa possibilidade deve ser discutida com o médico do paciente e avaliada entre seus riscos e benefícios. A meia-vida do bifosfonato no osso é longa, chegando a durar anos, portanto uma interrupção por poucos meses sobre o uso não faria tanta diferença no composto que já está incorporado ao tecido esquelético, porém existe a hipótese que poderia reduzir a atividade antiangiogênico ajudando na cicatrização tecidual da lesão (MIGLIORATI *et al.*, 2005; MARX *et al.*, 2005; WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006; VIDAL; MEDINA; TORRES, 2011).

DISCUSSÃO

Na série de 36 casos de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos publicada por Marx em 2003, 67% dos pacientes faziam uso de pamidronato e 33% de zoledronato. Características semelhantes foram achadas por Ruggiero *et al.* (2004) em que dos 63 casos observados, 57% estava presente o pamidronato e 31% o zoledronato. Apesar da maior prevalência de osteonecrose associada ao pamidronato, deve-se observar que se trata de um medicamento mais receitado que o zoledronato, o qual por sua vez possui uma potência 100 vezes maior e, portanto mais estudos são necessários sobre esta questão (DEROCY; CASADO; BARBOZA, 2007).

A localização preferencial da patologia necrótica parece ser unânime entre os autores. Marx (2003) encontrou 84%, Ruggiero *et al.* (2004) 64%, Bamias *et al.* (2005) 82% e Estilo *et al.* (2008) 62% de ocorrência no osso mandibular. Essa

prevalência pode estar associada ao menor provimento sanguíneo que a mandíbula recebe em comparação à maxila, tornando-a mais susceptível a infecção e necrose.

A execução de procedimentos odontológicos aparece como o principal fator desencadeante das lesões encontradas. A extração dentária está presente na história dental dos pacientes em 78% dos casos segundo Marx (2003) e 85% segundo Ruggiero *et al.* (2004). Outros pesquisadores, como Bamias *et al.* (2005) e Estilo *et al.* (2008) relataram esse mesmo fator em 76% e 60% dos pacientes estudados, respectivamente. O aparecimento de lesões espontâneas pode estar associado a traumas decorrentes da presença de próteses móveis e regiões da mucosa bucal de menor espessura (MARX, 2003).

Há uma concordância entre os autores quanto às formas de prevenção da osteonecrose. O encaminhamento pelo médico para o cirurgião-dentista de todos os pacientes que irão entrar em um plano de tratamento que envolva a administração prolongada de bifosfonatos para uma revisão odontológica é um fator que deve se transformar em rotina. Em pacientes que já fazem uso de bifosfonatos e precisarem de atendimento odontológico deve-se evitar ao máximo as cirurgias e quando forem estritamente necessárias, entrar com protocolo de antibióticos, bochechos com clorexidina e acompanhamento minucioso do pós-operatório (MIGLIORATI *et al.*, 2005; MARX *et al.*, 2005; BAGÁN *et al.*, 2007).

Apesar de haver certa semelhança entre as propostas de tratamento das lesões iniciais, a maior divergência se concentra nos casos mais avançados. A Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais indica estratégias de tratamento de acordo com o estágio em que a lesão se encontra. Essas estratégias variam desde apenas bochechos com clorexidina, bochechos associados à terapia com antibióticos e debridamentos e em casos adiantados a ressecção óssea é recomendada (RUGGIERO *et al.*, 2009). Bamias *et al.* (2005) acreditam que apenas o uso da clorexidina, de antibióticos e no máximo um debridamento para remover as bordas ósseas mais cortantes das lesões deve ser executado. Ele afirma que os defeitos ósseos são na maioria das vezes permanentes. Picardo *et al.* (2011) não recomendam cirurgias para não estender a área de exposição e debilitar mais o osso afetado. Marx *et al.* (2005), tem uma opinião semelhante e afirma que o

melhor é focar o tratamento na redução da dor e prevenção da progressão da lesão. Segundo ele, o paciente pode viver com um pouco de osso exposto na cavidade bucal. A oxigenoterapia hiperbárica não tem demonstrado ser um meio eficiente de tratamento para a osteonecrose associada aos bifosfonatos (RUGGIERO *et al.*, 2004; MARX *et al.*, 2005; BAMIAS *et al.*, 2005; RIPAMONTI *et al.*, 2009).

Novas terapias estão sendo testadas, entre elas a aplicação de baixas doses de hormônio paratireoideiano administrado para pacientes que fazem uso de bifosfonatos para osteoporose e desenvolveram osteonecrose. Mais pesquisas sobre essa opção terapêutica e sobre sua eficiência também nos casos de uso de BFs para metástases ósseas são necessárias (HARPER; FUNG, 2007). Curi *et al.* (2007) recentemente relataram três casos onde foram realizados a ressecção do osso necrótico e aplicação tópica de plasma rico em plaquetas na cavidade remanescente. Após acompanhamento de 6 meses foi observada a completa cura do sítio cirúrgico, mostrando resultados promissores. O mesmo sucesso foi relatado por Adornato *et al.* (2007), onde se alcançou 10 resultados positivos em 12 pacientes tratados com ressecção óssea e fator de crescimento derivado de plaquetas, sendo uma alternativa útil às estratégias existentes e que deve ser considerada em estudo futuros.

A maioria dos autores não recomenda a interrupção no tratamento com o bifosfonato para que sejam feitos os procedimentos odontológicos invasivos, pela meia-vida longa que o medicamento apresenta quando incorporado ao tecido esquelético (MIGLIORATI *et al.*, 2005; MARX *et al.*, 2005; WOO; HELLSTEIN; KALMAR, 2006; VIDAL; MEDINA; TORREZ, 2011).

Por fim, cabe ressaltar que a maior parte das informações existentes na literatura científica se baseia em sequências de casos clínicos. Ainda não existem ensaios clínicos randomizados publicados sobre o assunto.

CONCLUSÃO

Apesar de haver divergências teóricas quanto ao mecanismo de ação dos bifosfonatos, quanto à dinâmica do medicamento que aumenta o risco para osteonecrose e quanto às formas adequadas de tratamento, há uma concordância

entre os autores através do foco na prevenção. Os bifosfonatos são medicamentos essenciais no tratamento de diversas patologias ósseas severas e por isso muitas vezes não é possível interferir no plano de tratamento médico em que o paciente está inserido. Por isso, é dever do cirurgião-dentista, tanto o clínico geral quanto o especialista, observar os casos em que se trata de um paciente em tratamento com bifosfonato, comunicá-lo dos riscos de certas intervenções odontológicas e os cuidados que ele deve ter (incluindo o autoexame como rotina e a atenção aos sintomas que possam aparecer) e elaborar um plano de tratamento adequado às necessidades e segurança do paciente. Indivíduos que fazem uso de bifosfonato não representam uma rara exceção no consultório odontológico, sua presença é pertinente e o cirurgião-dentista deve estar apto a atendê-lo da melhor maneira possível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

RODAN, G.A.; RESZKA, A.A.. **Biphosphonate mechanism of action**. Curr Mol Med 2002; 6: 571-577.

HILLNER, B.E.; INGLE, J.N.; BERENSON, J.R.; JANJAN, N.A.; ALBAIN, K.S.; LIPTON, A. et al.. **American Society of Clinical Oncology guideline** on the role of biphosphonates in breast câncer. J Clin Oncol 2000; 18: 1378-1391.

RUGGIERO, S.L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T.J.; ENGROFF, S.L.. **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of biphosphonates: a review of 63 cases**. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-534.

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

MARX, R.E.. Pamidronate (AREDIA) and zoledronate (ZOMETA) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg** 2003; 61: 1115-1118.

VIDAL, M.A.; BENITEZ, B.; TORRES, L.M.. Revisión de las implicaciones clínicas del ácido zoledrónico em el tratamiento del dolor. **Rev Soc Esp del Dolor** 2006; 13: 553-560.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.A.; WOO, S.B.. **Managing the care of patients with biphosphonate-associated**

osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. J Am Dent Assoc 2005; 136: 1658-1668.

SAMPAIO, F.C.; VELOSO, H.H.P.; BARBOSA, D.N.. Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. **Revista Faculdade de Odontologia** Porto Alegre 2010; 51: 31-38.

SHAHI, P.K.; DE LA ESPADA, V.D.M.. **Bifosfonatos em oncología.** An Med Interna (Madrid) 2005; 22: 544-547. Disponível em: <http://scielo.isciii.es/pdf/ami/v22n11/revision.pdf>

NUNES, V.; LOPES, B.; LORDANI, R.X.F.; ALVES, J.; ROCHA, R.; MACHADO, W. et al.. Uso de bifosfonatos em pacientes com Câncer e sua associação com osteonecrose dos ossos maxilares - Uma revisão de literatura. **R Periodontia** 2010; 20: 20-27.

VÍDAL, M.A.; MEDINA, C.; TORRES, L.M.. Seguridad de los bifosfonatos. **Revista Soc Esp Dolor** 2011; 1: 43-55.

WOOD, J.; BONJEAN, K.; RUETZ, S.; BELLAHCÈNE, A.; DEVY, L.; FOIDART, J.M. et al.. **Novel antiangiogenic effects of the biphosphonates compound zoledronic acid.** J Pharmacol Exp Ther 2002; 302: 1055-1061.

SANTINI, D.; VINCENZI, B.; DICUONZO, G.; AVVISATI, G.; MASSACESI, C.; BATTISTONII, F. et al.. **Clin Cancer Res** 2003; 9: 2893-2897.

ERVITI, J.. **Utilización de fármacos para la osteoporosis.** An Sist Sanit Navar 2003; 26: 107-121.

NARAZAKI, D.K.; ALVERGA, N.C.C.; BAPTISTA, A.M.; CAIERO, M.T.; CAMARGO, O.P.. **Prognostic factors in pathologic fractures secondary to metastatic tumors.** Clinics 2006; 61: 313-320.

GRIZ, L.; COLARES, V.; BANDEIRA, F.. **Tratamento da doença de Paget óssea:** Importância do ácido zoledrônico. Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50: 845-851.

MARTINI, L.A.; MOURA, E.C.; SANTOS, L.C.; MALTA, D.C.; PINHEIRO, M.M.. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Revista Saúde Pública** 2009; 43: 107-116.

PINHEIRO, M.M.; CICONELLI, R.M.; JACQUES, N.O.; GENARO, O.S.; MARTINI, L.A.; FERRAZ, M.B.. O impacto da osteoporose no Brasil: dados regionais das fraturas em homens e mulheres adultos – The Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). **Revista Bras Reumatol** 2010; 50: 113-127.

WAALEN, J.. Current and emerging therapies for the treatment of osteoporosis. **J Exp Pharmacol** 2010; 2: 121-134.

ESTILO, C.L.; VAN, P.C.H.; WILLIAMS, T.; BOHLE, G.C.; LWIN, P.T.; ZHOU, Q. et al.. **Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy**. *The Oncologist* 2008; 13: 911-920.

DEROCY, C.F.J.; CASADO, P.L.; BARBOZA, E.S.P.. **Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia**. *R Periodontia* 2007; 17: 24-30.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; ASSAEL, L.A.; LANDESBURG, R.; MARX, R.E.; MEHROTRA, B.. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – 2009 Update. **Aust Endod J** 2009; 35: 119-130.

MARX, R.E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V.. Bisphosphonate-induced exposed bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. **J Oral Maxillofac Surg** 2005; 63: 1567-1575.

BAGÁN, J.; BLADE, J.; COZAR, J.M.; CONSTELA, M.; SANZ, R.G.; VEIGA, F.G. et al.. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal** 2007; 12: 336-340.

WOO, S.B.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R.. **Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws**. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.

BAMIAS, A.; KASTRITIS, E.; BAMIA, C.; MOULOPOULOS, L.A.; MELAKOPOULOS, I.; BOZAS, G. et al.. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. **J Clin Oncol** 2005; 23: 8580-8587.

RIPAMONTI, C.I.; MANIEZZO, M.; CAMPA, T.; FAGNONI, E.; BRUNELLI, C.; SAIBENE, G. et al.. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the national cancer institute of Milan. **Annals of Oncology** 2009; 20: 137-145.

HARPER, R.P.; FUNG, E.. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: Possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65: 573-580.

CURI, M.M.; CASSOLIN, G.S.I.; KOGA, D.H.; ARAÚJO, S.R.; FEHER, O.; SANTOS, M.O. et al.. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: Report of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65: 349-355.

ADORNATO, M.C.; MORCOS, I.; ROZANSKI, J.. The treatment of biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. **J Am Dent Assoc** 2007; 138: 971-977.