

IMPLICAÇÕES ODONTOLÓGICAS DO EMPREGO DOS BISFOSFONATOS: OSTEONECROSE NO COMPLEXO ÓSSEO MAXILO-MANDIBULAR.

DENTAL IMPLICATIONS OF THE USE OF BISPHOSPHONATES: OSTEONECROSIS IN THE MAXILLO-MANDIBULAR BONE COMPLEX.

Sérgio Spezzia*

*Cirurgião Dentista e Mestre em Ciências pela Escola Paulista de Medicina – Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência - Autor responsável:
Email: sergio.spezzia@unifesp.br

Resumo

Objetivo: O objetivo deste artigo foi averiguar como o emprego dos bisfosfonatos pode ser capaz de ocasionar osteonecrose na região da maxila e da mandíbula.

Fontes dos Dados: Realizou-se estudo de revisão bibliográfica com busca nas bases bibliográficas: PubMed, LILACS, Google Acadêmico de estudos e artigos acerca das manifestações bucais de osteonecrose, advindas do emprego dos bisfosfonatos pelos pacientes em decorrência de prescrição médica.

Síntese dos Dados: Na região do Sistema Estomatognático a osteonecrose proveniente da utilização dos bisfosfonatos instala-se comumente na maxila e/ou na mandíbula.

Conclusões: O uso dos bisfosfonatos é capaz de gerar benefícios consideráveis para o paciente doente, sendo viável através do seu emprego a obtenção de melhores condições e qualidade de vida, visando o enfrentamento das doenças. A osteonecrose

ocasiona dor, desconforto e muito sofrimento aos indivíduos acometidos e sabe-se que o tratamento realizado é demorado, portanto, medidas preventivas devem ser adotadas, evitando a ocorrência dessa doença, bem como das suas possíveis complicações.

Palavras-chave: Prevenção de Doenças. Reabsorção Óssea. Difosfonatos. Osteonecrose. Qualidade de Vida.

Abstract

Objective: The objective of this article was to investigate how the use of bisphosphonates may be capable of causing osteonecrosis in the maxilla and mandible regions.

Data Sources: A bibliographic review was carried out with a search in the bibliographic databases: PubMed, LILACS, Google Scholar of studies and articles about oral manifestations of osteonecrosis, arising from the use of bisphosphonates by patients due to medical prescription.

Synthesis of data: In the stomatognathic system, osteonecrosis resulting from the use

Enviado: julho de 2019
Revisado: setembro de 2019
Aceito: outubro de 2019

of bisphosphonates is commonly installed in the maxilla and / or the mandible.

Conclusions: The use of bisphosphonates is capable of generating considerable benefits for the sick patient, being viable to obtain better conditions and quality of life, aiming at coping with the diseases. Osteonecrosis causes pain, discomfort and much suffering

to the affected individuals and it is known that the treatment is delayed, therefore, preventive measures should be adopted, avoiding the occurrence of this disease, as well as its possible complications.

Keywords: Disease Prevention. Bone Resorption. Diphosphonates. Osteonecrosis. Quality of Life.

INTRODUÇÃO

A administração dos bisfosfonatos tem ocorrido por todo o globo para tratamento em Oncologia e de doenças ósseas, devido tornar-se viável com sua utilização uma performance de inibição osteoclástica eficaz^{40,14,15,25}.

Bisfosfonatos são medicamentos que atuam na prevenção e na terapêutica das desordens acerca dos processos de remodelagem óssea. Eles agem como agentes anti-reabsortivos, ligando-se aos cristais de hidroxapatita da superfície óssea, aglomerando-se no tecido ósseo. A ação desses medicamentos ocorre preferencialmente em localidades com grande formação e reabsorção óssea. A atividade osteoclástica é suprimida por intermédio da ação dos bisfosfonatos, o que decrescerá o ritmo da remodelação óssea e propiciará aumento de mineralização da matriz. A administração médica dos bisfosfonatos procede por via oral ou intravenosa. Nesse contexto, deve-se escolher individualmente, conforme as características de cada qual paciente, o tipo de bisfosfonato que será utilizado, a via de administração e o período em que o medicamento será empregado. Deve-se ater ao fato de que bisfosfonatos podem influir no metabolismo ósseo por aproximadamente 10 anos depois do término dos procedimentos médicos⁴⁰.

Divide-se os bisfosfonatos em dois grupos, considerando-se a presença ou não do nitrogênio, sendo designados por aminados ou nitrogenados (alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoleidônico, ibandronato) e não aminados ou não nitrogenados (etidronato). Relacionado à geração, os bisfosfonatos possuem três gerações: primeira, segunda e terceira gerações. A primeira

geração ou de não nitrogenados é formada por clodronato e etidronato. A segunda geração ou de nitrogenados é composta por pamidronato, alendronato e risedronato. A terceira geração constitui uma geração nova utilizada por sua potência satisfatória em doenças com metástases, é o caso do ácido zoledrônico³⁵.

Osmecanismos de ação dos bisfosfonatos ocorrem por intermédio de mecanismos ligados a atividade antiangiogênica e antiosteoclástica. Eles envolvem diminuição do turnover ósseo e inibição da atuação osteoclástica, promovendo redução da reabsorção óssea; modificação no processo de remodelação óssea fisiológica; ação antiangiogênica e apoptose dos osteoclastos. Nesse contexto, a reabsorção óssea é minimizada sob forma dose-dependente, o que é evidenciado pela inibição do recrutamento e pela apoptose dos osteoclastos, concomitantemente incrementando a ação osteoblástica formadora. Ao passo que ocorre diminuição da atuação osteoclástica decorre inibição da liberação de fatores de crescimento^{11,30,36}.

O decréscimo de reabsorção óssea, advém da ação dos compostos não nitrogenados dos bisfosfonatos que liberam metabólitos detentores de toxicidade para os osteoclastos, ocasionando sua morte. Já os componentes nitrogenados agem bloqueando a diferenciação dos osteoclastos, ao mesmo tempo, incrementando a produção de fator de inibição de osteoclastos pelos osteoblastos, promovendo queda na reabsorção óssea³³.

O uso dos bisfosfonatos permite inibição da reabsorção óssea em doenças ósseas, como: osteoporose, osteogênese imperfeita, mieloma múltiplo, doença de Paget, e em patologias com metástases ósseas, envolvendo carcinomas de mama, próstata, pulmão e rim⁴⁰.

Osteonecrose configura morte ou necrose avascular do tecido ósseo instituída em decorrência de modificações no fluxo sanguíneo, que advém de influência de fatores sistêmicos e locais, dentre esses fatores, citam-se: processos infecciosos virais, bacterianos e fúngicos; ocorrência de traumas; emprego de alguns medicamentos e agressões químicas e físicas, entre outros ^{8,17,26,29}.

Os bisfosfonatos constituem fármacos que podem ocasionar a osteonecrose, comprometendo o fluxo sanguíneo e causando escassa oxigenação em tecido ósseo, devido propriedades anti-angiogênicas intrínsecas do fármaco, portanto deve-se evitar o seu uso indevidamente, uma vez que sabe-se que a osteonecrose causa desconforto e pode causar dor para os indivíduos acometidos, além disso o tratamento realizado para osteonecrose constitui um tratamento demorado e dispendioso ^{8,17,29}.

Relacionado aos possíveis fatores de risco que levam a osteonecrose, devido ação dos bisfosfonatos, têm-se o emprego de corticosteroides; administração de quimioterápicos; hábito do tabagismo; etilismo; idade superior aos 65 anos; prescrição do medicamento por período superior a três anos e higienização bucal precária ^{16,23}.

Existem alguns outros medicamentos antineoplásicos, como vinorelbina, paclitaxel, capecitabina e bevacizumab, que podem ser usados conjuntamente aos bisfosfonatos, que agem elevando o risco potencial para acometimento por osteonecrose ^{2,4,12,13,43}.

Na região do Sistema Estomatognático a osteonecrose proveniente da utilização dos bisfosfonatos instala-se comumente na maxila e/ou na mandíbula. Comumente a osteonecrose acomete a mandíbula, geralmente em sua porção posterior e face lingual. O aspecto clínico de osteonecrose maxilo-mandibular apresenta uma zona de exposição óssea com coloração amarelada, isenta de sintomatologia dolorosa, e que é situada na região da maxila ou da mandíbula. Na zona maxilo-mandibular existe predisposição a instalação de osteonecrose, advindo de algumas características presentes, envolvendo rápida renovação óssea. A predileção pelo acometimento da osteonecrose na mandíbula deve-se a algumas características do osso mandibular que mostra-se denso com

vascularização terminal, além disso quando existir ação dos bisfosfonatos nessa área, seu efeito angiogênico propicia uma redução ainda maior da vascularização presente ^{3,5,22,27,31}.

Exames radiográficos como ortopantomografia, radiografia panorâmica e tomografia computadorizada são utilizados para identificação da osteonecrose, além disso pode-se optar pelo uso de exames imagiológicos, visando obter possivelmente diagnóstico precoce de osteonecrose, englobando a cintilografia e a tomografia por emissão de pósitrons^{19,42}.

O objetivo deste artigo foi averiguar como o emprego dos bisfosfonatos pode ser capaz de ocasionar osteonecrose na região da maxila e da mandíbula.

MÉTODO

Realizou-se estudo de revisão bibliográfica com busca nas bases bibliográficas: PubMed, Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Google Acadêmico de estudos e artigos acerca das manifestações bucais de osteonecrose, advindas do emprego dos bisfosfonatos pelos pacientes em decorrência de prescrição médica²⁰. No Google Acadêmico a expressão de busca utilizada foi: osteonecrose and bisfosfonatos and odontologia and saúde bucal and 2018 and 2017 and 2016 and 2015 and 2014 e encontrou-se aproximadamente 32 resultados. No LILACS empregou-se a expressão de busca: osteonecrose and bisfosfonatos and odontologia e obteve-se 18 registros. No PubMed utilizou-se a expressão de busca: bisphosphonates and osteonecrosis and dentistry and oral health and oncology e encontrou-se 52 resultados.

Incluiu-se artigos publicados em periódicos nacionais e internacionais nos idiomas inglês e português.

Excluiu-se artigos que não possuíam conteúdo concernente com o pesquisado.

REVISÃO DE LITERATURA

A etiopatogenia da osteonecrose pode ser considerada indeterminada. Relacionado a osteonecrose mandibular em decorrência do emprego dos bisfosfonatos, esta pode advir de algumas hipóteses, envolvendo microtrauma;

supressão da imunidade; deficiência de vitamina D; processo de remodelação óssea modificado; supressão da reabsorção óssea; inibição da angiogênese, entre outras³⁸. Existem alguns fatores que podem influir no aparecimento da osteonecrose, são eles: uso dos bisfosfonatos de forma conjunta com outros medicamentos; tipo, via de uso e período de emprego dos bisfosfonatos e o feitiço de procedimentos odontológicos invasivos. A patologia sistêmica que levou a administração dos bisfosfonatos não possui muita importância na etiopatogenia da osteonecrose, quando comparada a fatores como tipo, dose e tempo de utilização dos medicamentos³⁷.

Sabe-se que em determinadas situações a osteonecrose possui aparecimento espontâneo em locais onde existe uma mucosa de recobrimento muito fina. O emprego dos bisfosfonatos por si só pode ocasionar osteonecrose sob forma espontânea em pequena parcela dos indivíduos que o utilizam, entretanto, comumente o aparecimento da osteonecrose somente procede quando o uso dos bisfosfonatos ocorrer concomitantemente a procedimentos dentários invasivos^{21,33}.

Geralmente a osteonecrose origina-se em decorrência de processos infecciosos ou de fatores traumáticos que geram rompimento da mucosa bucal, instalando-se na sequência exposição da área localmente, infecção e acarretando necrose a nível ósseo. Alguns procedimentos odontológicos invasivos realizados concomitantemente ao uso dos bisfosfonatos originam a osteonecrose, são eles: cirurgias; exodontias; colocação de enxertos ósseos; instalação de implantes osseointegrados; traumas provocados pelo uso de próteses dentárias mal adaptadas⁴⁰.

No ato da execução de procedimentos dentários invasivos em boca e quando ocorrer a presença de infecção, tornam-se fundamentais os processos de reparação e de remodelação óssea. Indivíduos usuários de bisfosfonatos não possuem processo de regeneração óssea suficiente nessas circunstâncias e alguns fatores agindo conjuntamente, englobando trauma, reparação óssea, hipovascularização e infecção podem ocasionar osteonecrose^{21,33,39}.

Em decorrência do acometimento por osteonecrose oriundo de condutas odontológicas, requer-se adoção de medidas, visando previamente a administração dos

bisfosfonatos a adequação do meio bucal, nesse contexto a higienização bucal correta e vigorosa por intermédio de escovação dental e uso do fio e/ou fita dental por parte dos pacientes, detém papel complementar e relevante⁴⁰.

Previamente e preventivamente alguns cuidados são realizados anteriormente ao início do emprego da droga, e nesse contexto, os procedimentos odontológicos almejarão eliminar possíveis focos de infecção para que não ocorram eventuais complicações que necessitem de intervenções odontológicas no transcorrer do consumo dos bisfosfonatos, o que potencialmente pode gerar osteonecrose⁴⁰.

O diagnóstico da osteonecrose é essencialmente clínico e encontra-se fundamentado na história médica dos pacientes e na execução do exame clínico. Indivíduos portadores de osteonecrose possuem exposição óssea necrótica onde durante certo período de semanas, meses ou anos, inexistente sintomatologia. Manifestações sintomatológicas passam a incidir ao passo que verifica-se a iniciação de processos inflamatórios e infecciosos. Entre os sinais e sintomas oriundos da osteonecrose, inicialmente averigua-se presença de sintomatologia dolorosa profunda a nível ósseo; mobilidade dental; infecção e presença de exsudato purulento; inchaço na área acometida; edema nos tecidos moles; fístulas extra orais e exposição óssea necrótica na maxila ou mandíbula apresentando coloração branco-amarelada^{6,9,28}.

O estabelecimento de um diagnóstico diferencial entre a osteonecrose maxilomandibular e entre outras patologias é fundamental para adequação das medidas a serem adotadas. No feitiço do diagnóstico diferencial da osteonecrose deve-se certificar-se de que algumas outras doenças não estão presentes, são elas: osteomielite; alveolite; osteorradionecrose, doença gengival ulceronecrosante, dentre outras¹.

Segundo a Sociedade Americana de Investigação Óssea e Mineral, (2007), o diagnóstico diferencial nesse mesmo contexto, deve procurar averiguar se não estão presentes outras doenças orais, como doenças periodontais, mucosite, sinusite, osteorradionecrose, disfunção temporomandibular e osteomielite, entre

outras¹⁸.

Existem algumas doenças, como diabetes, insuficiência renal, anemia e coagulopatias que quando estão presentes, agem elevando o risco potencial para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes usuários dos bisfosfonatos⁴³.

As pessoas usuárias dos bisfosfonatos podem apresentar prejuízo em sua qualidade de vida, uma vez que a osteonecrose pode provocar sintomatologia dolorosa severa, disfagia, dificuldade na ingestão dos alimentos e na realização da higienização bucal³².

Em conformidade com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), (2007), estabeleceu-se critérios para determinação da ocorrência de osteonecrose nos maxilares em decorrência do emprego dos bisfosfonatos, envolvendo evidência de tratamento anterior ou realizado presentemente com uso dos bisfosfonatos; área maxilo-facial apresentando exposição a nível ósseo persistente e por período superior ao de oito semanas; inexistência de condutas praticadas de Radioterapia na região maxilar^{34,40,3}.

Em suma, pode-se definir a existência da osteonecrose ao passo que possivelmente pacientes apresentarem exposição óssea bucal por período superior a 8 semanas sem vestígios de resposta cicatricial; forem usuários de inibidores de angiogênese e/ou medicação anti-reabsortiva, não havendo qualquer indício de prática da radioterapia nesses pacientes^{40,3}.

Segundo a AAOMS, osteonecroses podem ser agrupadas em três estágios, no estágio 1 instala-se osteonecrose dotada de área de exposição, entretanto com sinais de infecção inexistentes; estágio 2 onde constata-se osteonecrose e sinais de processo infeccioso e estágio 3 em que denota-se osteonecrose, exposição a nível ósseo, somadas a sinais de infecção, fístula e sequestro ósseo. O protocolo terapêutico estabelecido pela AAOMS preconiza consulta ao cirurgião dentista ao menos uma vez ao ano pelos pacientes usuários de bifosfonatos, no intuito de obter-se manutenção e controle da saúde bucal dos mesmos^{40,3}.

As terapias empregadas para tratamento da osteonecrose abrangem inúmeros protocolos, entretanto, o protocolo preventivo

detém papel de destaque, uma vez que com ele visa-se evitar agravantes ou complicações, nele realiza-se análise clínica e radiográfica dos pacientes previamente ao início da administração dos bisfosfonatos, no intuito de certificar-se da não existência de focos de infecção, além disso nesse mesmo protocolo preconiza-se orientar os pacientes acerca das possibilidades de ocorrência da osteonecrose, bem como acompanhamento odontológico em consultas periódicas, visando monitoramento de eventuais possíveis fatores traumáticos e averiguação do nível de metabolismo ósseo via teste telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX). Em indivíduos que possuem risco para apresentarem osteonecrose ou nos que já a possuem e necessitam ser tratados, a terapia preventiva almeja propiciar controle da sintomatologia dolorosa e dos processos infecciosos, concomitantemente possuindo finalidade de evitar o alastramento da osteonecrose para outras áreas nos pacientes doentes e a manutenção da qualidade de vida³³.

O tratamento disponível para osteonecrose possui algumas modalidades de realização que são consideradas conservadoras ou radicais, devendo ocorrer levando em consideração as evidências sistêmicas presentes e o estágio em que se encontra a osteonecrose dos pacientes acometidos. Pode-se utilizar para tratamento: ozonioterapia; câmara hiperbárica; ressecção; antibioticoterapia; debridamento cirúrgico local; laserterapia, sequestrectomia, entre outras opções⁷.

DISCUSSÃO

Os efeitos adversos dos fármacos devem ser considerados, estabelecendo-se conhecimento e conscientização acerca do papel desempenhado pelos mesmos ao optar-se por determinada prescrição, uma vez que reações adversas ocasionadas em decorrência tornam o tratamento dificultoso. Relacionado aos efeitos adversos oriundos dos bisfosfonatos, têm-se manifestação de náuseas, vômito, dispepsia e dor epigástrica ao fazer-se uso dos comprimidos orais, como o alendronato. Quando utiliza-se de bisfosfonatos injetados por via intravenosa pode ocorrer em indivíduos que já possuem

alguma manifestação anterior de disfunção renal, sintomas de insuficiência renal. Ainda decorrente da utilização intravenosa, no transcorrer da primeira administração podem ocorrer sintomas gripais; febre e arrepios. Bisfosfonatos intravenosos também detêm ação inibidora osteoclástica avantajada, o que pode acarretar diminuição nos níveis séricos de magnésio e de cálcio³⁰.

O emprego pediátrico dos bisfosfonatos deve ser restrito, uma vez que nesse período têm-se o crescimento esquelético⁴¹.

Obtêm-se alguns benefícios através da utilização dos bisfosfonatos quando houver metástases ósseas, tais como: redução na instalação de novas metástases; minimização da sintomatologia dolorosa decorrente da presença da metástase e redução das fraturas patológicas¹⁰.

Convém frisar que o conhecimento acerca das possíveis complicações que os bisfosfonatos podem causar poderia ser inserido na bula dos medicamentos.

Muito comumente os micro-organismos presentes nos ossos expostos são constituídos pelo *Actinomyces*, a *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*. No geral quando do feitiço da antibioticoterapia deve-se optar pelo uso da penicilina, que detém eficácia frente a todos esses micro-organismos²⁴.

Deve-se proceder a uma investigação minuciosa acerca dos reais motivos ou fatores que ocasionaram a osteonecrose, no intuito de realizar sua diferenciação dentre os inúmeros fatores que podem ter atuado.

Convém salientar que em idosos a osteonecrose dos maxilares detém papel de importância, uma vez que comumente essa é a faixa etária que vem a empregar os bisfosfonatos, além disso nessa idade existe maior probabilidade para ocorrerem problemas dentários, que podem traduzir-se em agravantes, caso seja necessário realizar procedimentos odontológicos no transcorrer do emprego dos medicamentos¹.

O atendimento fornecido aos pacientes portadores de osteonecrose deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar composta basicamente por médicos reumatologistas, oncologistas, endocrinologistas, e por cirurgiões dentistas, estomatologistas, periodontistas e cirurgiões bucomaxilofaciais.

Sabe-se que comumente depara-se com osteonecrose maxilar ou mandibular, advindo de uso terapêutico dos bisfosfonatos por longo período e da dose empregada para tratamento médico. Observa-se também relação entre o período de administração dos bisfosfonatos e a extensão de exposição óssea das osteonecroses.

CONCLUSÕES

O uso dos bisfosfonatos é capaz de gerar benefícios consideráveis para o paciente doente, sendo viável através do seu emprego a obtenção de melhores condições e qualidade de vida, visando o enfrentamento das doenças.

A osteonecrose ocasiona dor, desconforto e muito sofrimento aos indivíduos acometidos e sabe-se que o tratamento realizado é demorado, portanto, medidas preventivas devem ser adotadas, evitando a ocorrência dessa doença, bem como das suas possíveis complicações.

REFERÊNCIAS

1. Aiex LS, Juarez MV, Milena AP. Osteonecrose mandibular relacionada com bifosfonatos orais em paciente idosa polimedicada. *Rev Bras Medicina da Família e da Comunidade*, 2015; 10(36):1- 7.
2. Alsalleeh F, Keippel J, Adams L, Bavitz B. Bisphosphonate associated osteonecrosis of jaw reoccurrence after methotrexate therapy: a case report. *J Endod*, 2014; 40(9):1505-7.
3. AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS (AAOMS). Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67 (1): 2-12.
4. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 3ª edição, São Paulo: Artes Médicas, 2014.
5. Barin LM, et al. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso dos Bisfosfonatos – uma revisão de literatura. *Rev Odontol Univ São Paulo*, 2016; 28(2):126-34.
6. Bixofis RB, Sassi LM, Patussi C, Pereira da Silva WP, Zaninotti RTS, Schussel JL. Implications of the use of bisphosphonates in dental treatment – experience of the service of oral and maxillofacial surgery, Erasto Gaertner Hospital, Curitiba, Brazil. RSBO,

2013;10(4):335-42.

7. Chuengue ECU, Rodrigues G. Osteonecrose dos Maxilares em Pacientes Tratados com Bisfosfonatos: uma patologia secundária. Saberes, Rolim de Moura, 2018; 8(2).

8. Clemente TEF. Análise Dos Achados Radiográficos Associados à Osteonecrose Em Maxilares Por Bisfosfonatos. [Monografia]. (Graduação em Odontologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Departamento de Odontologia. Natal-RN, 2016.

9. Derocy CFJ, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. R Periodontia, 2007; 17: 24-30.

10. do Nascimento PVL, Cruz DSM, Gil LF, Júnior NL, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. Rev Cir traumatol buco-maxilo-fac, 2012; 12(1): 33-42.

11. Duque MGB, Ribeiro AS, Burzlaff JB, Silveira VS, Tonietto L, Calcagnotto T. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. RFO, Passo Fundo, 2017;22(3):368-73.

12. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. J Clin Oncol, 2008; 26:4037-8.

13. Fusco V, Bedogni A, Addeo A, Campisi G. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study? Support Care Cancer, 2017; 25(2):345-9.

14. Hoff PMG. Tratado de Oncologia, 1ª edição, São Paulo – SP: Atheneu, 2013.

15. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. Rio de Janeiro: Inca, 2011.

16. Izquierdo CM, de Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico-revisão de literatura. RFO UPF, 2011; 16(3): 347-52.

17. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. J Bone Miner Res, 2015; 30(1):3-23.

18. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al.

Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res, 2007;22:1479-91.

19. Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Muller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? Dentomaxillofac Radiol, 2016, 45(5):1-7.

20. Marconi MA, Lakatos EM. Fundamentos de metodologia científica. 8ª edição. São Paulo – SP: Atlas, 2017.

21. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. Cancer, 2005; 104(1):83–93.

22. Moraes SLC, et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. Rev Bras Odontol, 2013; 70(2):9-114.

23. Mourão CFAB, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. Rev Bras Cir Cabeça Pescoço, 2013; 42(2):113-7.

24. Naik NH, Russo TA. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. Clin Infect Dis, 2009; 49(11):1729–32.

25. Nunes V, Lopes B, Lordani RXF, Aves 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: 20-7.

26. Nunes LF. Cirurgias dento-alveolares em pacientes em uso de bisfosfonatos: Revisão sistemática da literatura. [Trabalho de conclusão de curso]. (graduação em Odontologia) – Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

27. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. Br Dent J, 2015; 219:203-7.

28. Pereira YCL, Nascimento GC. The use of bisphosphonates in dental clinic: a review of the last five years. Braz Dent Sci, 2013;16(2):13-20.

29. Pillon F, Soueidan A. Biphosphonates

et ostéonécrose des mâchoires. Actualités Pharmaceutiques, 2014; 47(535):48–50.

30. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmacologia. 5a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.

31. Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015; 19(17):3309-17.

32. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Filipe ID, Grando LJ. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. Braz J Otorhinolaryngol, 2018; 84(1): 102-8.

33. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Dent Clin North Am, 2008; 52(1):111–28.

34. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. J Oral Maxillofac Surg, 2009; 35:119-30.

35. Russell RGR. Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. Pediatrics, 2011; 119(2):150-62.

36. Santini D, Vespasiani GU, Vicenzi, B, Picardi A, Vazaturo F, La Cesa A, et al. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. Ann Oncol. 2003;14:1468-76.

37. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. Rev Bras Hematol Hemoter 2008; 30(6):501-4.

38. Salvatore L, Thomas B, Fantasia J, Aghaloo T, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. J Oral Maxillofac Surg 2014; 72(10):1938-56.

39. Saussez S, Filleul O, Loeb I. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale, 2008; 109(6):367– 73.

40. Spezzia S. Manifestações ósseas bucais da osteoporose. Rev Ciênc Méd, 2017; 26(2):67-76.

41. Spezzia S. A Osteoporose na Infância

e na Adolescência. Ensaios Cienc Biol Agrar Saúde, 2017; 21(3):142-7.

42. Torres RS, Chen CS, Leroux BG, Hollender LG, Lloid M, Drew SP, et al. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015; 119(5):584-92.

43. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66:625-31.