

**OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS**

**MANDIBULAR OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATE USE IN
CANCER PATIENTS**

Adriele Martins da Silva, Rafael Fernandes Costa e Rayza de Lacerda Carvalho
Graduandos do Curso de Odontologia no Centro Universitário São José

Fernanda Nunes de Souza,
Doutora em Clínica Odontológica e Especialista em Prótese Dentária e DTM.

RESUMO

O presente trabalho aborda a osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes oncológicos, uma complicação severa e crescente decorrente do tratamento com esses fármacos. Os bisfosfonatos são amplamente utilizados na prática oncológica devido à sua eficácia na inibição da reabsorção óssea, atuando principalmente na contenção de metástases ósseas e na prevenção de fraturas. No entanto, sua ação prolongada pode comprometer a homeostase óssea, favorecendo o surgimento da osteonecrose dos maxilares, especialmente da mandíbula, devido à sua maior taxa de remodelação óssea e exposição à microbiota oral. O objetivo central deste estudo é analisar os benefícios terapêuticos dos bisfosfonatos no tratamento de metástases ósseas, bem como identificar os riscos e mecanismos relacionados ao desenvolvimento da osteonecrose, com foco nas implicações clínicas para a qualidade de vida dos pacientes oncológicos. A metodologia adotada consistiu em uma revisão de literatura científica atualizada, englobando estudos retrospectivos e análises clínicas sobre a ação farmacológica dos bisfosfonatos, os fatores de risco envolvidos, manifestações clínicas da osteonecrose e estratégias preventivas e terapêuticas. Os resultados apontam para a necessidade urgente de protocolos preventivos específicos, considerando fatores como tipo de fármaco, via de administração, tempo de uso e condições clínicas do paciente. Conclui-se que, embora os bisfosfonatos representem um avanço importante na terapêutica oncológica, seu uso exige vigilância rigorosa por parte dos profissionais de saúde, principalmente cirurgiões-dentistas, quanto à prevenção e manejo da osteonecrose. O aprofundamento dos estudos sobre o tema é essencial para o desenvolvimento de diretrizes clínicas mais eficazes e para a minimização dos impactos físicos, psicológicos e econômicos dessa condição nos pacientes acometidos.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Osteonecrose mandibular, Pacientes oncológicos.

ABSTRACT

This study addresses mandibular osteonecrosis associated with bisphosphonate use in cancer patients, a serious and increasingly common complication arising from the use of these drugs. Bisphosphonates are widely employed in oncology due to their effectiveness in inhibiting bone resorption, mainly helping to manage bone metastases and prevent fractures. However, prolonged use may disrupt bone homeostasis, increasing the risk of osteonecrosis of the jaws—particularly the mandible—due to its higher remodeling rate and greater exposure to the oral microbiota. The main objective of this study is to analyze the therapeutic benefits of bisphosphonates in the treatment of bone metastases and identify the risks and mechanisms involved in the development of osteonecrosis, focusing on the clinical implications for the quality of life of cancer patients. The methodology consisted of a literature review of recent scientific studies, including retrospective analyses and clinical evaluations on the pharmacological action of bisphosphonates, related risk factors, clinical manifestations of osteonecrosis, and preventive and therapeutic strategies. The findings highlight the urgent need for specific preventive protocols, taking into account factors such as the type of drug, administration route, duration of use, and the patient's overall health condition. It is concluded that, although bisphosphonates represent a significant advancement in oncology treatment, their use demands strict vigilance by healthcare professionals—especially dental surgeons—with regard to the prevention and management of osteonecrosis. Further research on the subject is essential for the development of more effective clinical guidelines and for minimizing the physical, psychological, and economic impacts of this condition on affected patients.

Keywords: Bisphosphonates, Mandibular osteonecrosis, Cancer patients.

INTRODUÇÃO

Desde 1960, os bisfosfonatos (BFs) são aplicados no tratamento de metástases ósseas, pois, os pacientes oncológicos apresentam complicações como dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal e hipercalcemia decorrentes da ativação das células osteoclásticas, ocasionando o aumento do tumor, mediante a reabsorção óssea (MARTINS; GIGLIO; PAVESI; LASCALA, 2009).

Dessa forma, esses fármacos agem como inibidores da reabsorção óssea, através da associação aos cristais de hidroxiapatita e deposição na matriz óssea mineralizada, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida dos portadores de metástases ósseas (IZQUIERDO; OLIVEIRA; WEBER, 2011).

Entretanto, apesar da eficácia terapêutica dos bisfosfonatos (BFs), esses medicamentos estão sendo relacionados a um importante efeito adverso: osteonecrose dos maxilares. Sendo que a osteonecrose é uma patologia definida pela morte do

tecido ósseo, não conseguindo exercer sua função reparadora e remodeladora frente a efeitos inflamatórios (DOTTO, 2011).

Com isso, ressalta-se que a osteonecrose acomete tanto a maxila quanto a mandíbula, porém, tem mais prevalência no osso mandíbula, visto que a mandíbula está mais exposta a microbiota oral e possui maior taxa de remodelação óssea (DOTTO, 2011).

Tendo como objetivo principal a análise da eficácia dos bisfosfonatos no tratamento de metástases ósseas e os riscos associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, com ênfase na compreensão dos mecanismos envolvidos e das implicações clínicas para os pacientes oncológicos.

Através de um estudo minucioso sobre o mecanismo de ação dos bisfosfonatos na inibição da reabsorção óssea, da identificação das manifestações clínicas da osteonecrose dos maxilares, do uso de estratégias de prevenção e tratamento dessa lesão bucal, da análise das suas implicações na qualidade de vida dos pacientes oncológicos e da importância da busca por alternativas terapêuticas para melhorar o manejo dessas complicações.

Diante disso, salienta-se que os bisfosfonatos são usados como mecanismos de ação para atuar em doenças que podem causar perda óssea, como o câncer metastático para os ossos e a osteoporose, agem inibindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos. Entretanto, seu uso prolongado pode ocasionar um desequilíbrio na homeostase óssea e favorecer a osteonecrose mandibular (BG. DURIE, M. KATZ, J. CROWLEY 2005).

Logo, a carência de dados sobre as melhores formas de tratamento e prevenção da osteonecrose mandibular em pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos impossibilita a formulação de diretrizes mais eficazes. É primordial, pesquisas técnicas com o intuito de desenvolver estratégias de manejo que diminuem o risco de osteonecrose e para identificar os pacientes mais suscetíveis à esta condição (MIGLIORATTI CA, CASIGLIA J, EPSTEIN J, JACOBSEN PL, SIEGEL MA, Woo SB, JADA 2006).

Dessa forma, a análise heurística sobre a osteonecrose mandibular deverá desenvolver novas informações que irão levar ao desenvolvimento de protocolos mais

eficazes para a utilização de bisfosfonatos, incluindo a modificação das doses, a duração do tratamento e a implementação de medidas preventivas (De SOUZA LA, MARI VFA, BORGES APN, ALVARENGA RL,2009).

Isso, contribuirá para a mitigação dos impactos da osteonecrose mandibular na qualidade de vida dos pacientes, por meio da identificação de métodos para reduzir a incidência e melhorar o tratamento da condição. Além do mais, ajudará na minimização dos custos associados a tratamentos de complicações graves e hospitalizações prolongadas. Podendo resultar em economias significativas para os sistemas de saúde e para os pacientes (De SOUZA LA, MARI VFA, BORGES APN, ALVARENGA RL,2009).

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Os percursos teóricos, metodológicos e analíticos desenvolvidos neste trabalho buscam entender o mecanismo de ação dos bisfosfonatos na inibição da reabsorção óssea e sua eficácia no tratamento de metástases ósseas. Diante disso, salienta-se que os bisfosfonatos (BP's) formam uma classe de substâncias químicas que agem como inibidores da reabsorção óssea, mediada pelos osteoclastos. Estes compostos são extensivamente utilizados no tratamento de várias doenças ósseas, destacando-se a doença de Paget, a hipercalcemia maligna, a osteoporose e a doença metastática e osteolítica (FERNANDES, LEITE, LANÇAS, 2005).

Os bifosfonatos são análogos do pirofosfato quimicamente e em sua afinidade com a hidroxiapatita do osso, nos quais:

a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1e R2). A cadeia longa R2 determina a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Assemelham-se ao pirofosfato ainda em sua ligação com a hidroxiapatita do osso (SAMPAIO, VELOSO, BARBOSA, 2011,pág 215).

A afinidade pela hidroxiapatita explica a específica ação farmacológica desses compostos sobre os tecidos minerais. Com efeito, são depositados onde o mineral ósseo é exposto aos líquidos circundantes, especialmente nos sítios de remodelação óssea.

Nos tecidos, a ação de todos os bifosfonatos ativos parece ser semelhante: redução da remodelação óssea (RODAN; FLEISCH, 1996).

Além da reabsorção, a formação óssea também é reduzida, como evidenciado por uma redução na superfície de neoformação. Como não há evidência de atividade osteoblástica reduzida em sítios de formação óssea individuais, conclui-se que a redução da superfície total de formação óssea é secundária à diminuição da reabsorção (RODAN, FLEISCH, RODAN, 1998).

Atualmente há a preocupação quanto ao uso dos bisfosfonatos (BFs) na necessidade de manipulação de tecidos gengivais e ósseos. Badros (2006) observou em pacientes com mieloma múltiplo (MM) tratados com BFs nove vezes maior propensão em desenvolver osteonecrose nos que fizeram extrações dentárias e aumento de 9% no risco de desenvolver osteonecrose a cada década de envelhecimento dos pacientes. Na correlação de osteonecrose e BFs, concluiu que cada ano vivido com o MM aumentou em 57% o risco de desenvolver osteonecrose.

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (ONMAB) se caracteriza clinicamente por exposições ósseas na região maxilofacial persistentes por mais de oito semanas, com história médica de uso de bisfosfonatos e sem história de radioterapia nos maxilares. A ONMAB pode ficar assintomática por várias semanas, meses ou anos. Alguns sinais e sintomas podem ser identificados antes do desenvolvimento clínico da ON tais como: dor, mobilidade dental, aumento de volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreção em boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica.

Vários fatores de risco para o desenvolvimento de ONMAB podem ser agrupados em fatores relacionados aos medicamentos, fatores locais, demográficos ou sistêmicos. Os fatores de risco relacionados com o medicamento incluem a potência particular de cada bisfosfonato, por exemplo, o zoledronato é mais potente que o pamidronato, que é mais potente que os bisfosfonatos orais. A administração endovenosa parece conferir um risco mais alto do que a administração oral. A duração da terapia é importante, sendo que, quanto mais longa maior o risco para o desenvolvimento de osteonecrose. Logo, segundo Bamias:

a incidência de ONMAB aumenta em 1,5% entre pacientes tratados por 4-12 meses e em 7,7% nos pacientes tratados com BFs durante 37 a 48 meses. A média de ocorrência de ONMAB nos pacientes em tratamento com ácido zoledrônico é de 16 meses, nos tratados com pamidronato é de 34 meses e com BFs orais de 54 meses.

Além disso, há outros fatores de risco associados como o tipo de câncer, diagnóstico concomitante de osteopenia ou osteoporose durante o diagnóstico do câncer, terapia com corticóides e outros quimioterápicos, diabetes, uso de álcool e tabaco.

Dentre os fatores locais foram descritos principalmente traumas cirúrgicos, como extração dentária (86% dos casos), pobre higiene oral, doenças infecciosas orais e trauma ocasionado por próteses removíveis (MARTINS, GIGLIO, PAVESI, LASCALA, 2009).

Com isso, o tratamento da ONMAB é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Assim, pensando nesta forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea. O protocolo preventivo deve incluir avaliação clínica e imagenológica oral antes do tratamento com BFs ser iniciado, para eliminar focos de infecção, seguido de consultas odontológicas periódicas para eliminar possíveis fatores traumáticos, monitoramento do nível do metabolismo ósseo pelo CTx e orientação dos pacientes quanto aos riscos de desenvolverem a ONMAB (LIN JH, 1999).

A maior parte dos estudos publicados são relatos de casos ou de série de casos, de forma retrospectiva, o que gera várias limitações na obtenção de informações nos trabalhos. As medidas terapêuticas e preventivas mais eficazes poderão ser analisadas de forma mais aprimorada através de estudos prospectivos. O protocolo é direcionado para cada caso dependendo do grau clínico da doença. O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia, cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica (MARTINS, GIGLIO, PAVESI, LASCALA, 2009).

Os pacientes com exposições ósseas assintomáticas podem ser tratados com irrigação com soluções antimicrobianas, como a clorexidina, rigoroso controle clínico e radiográfico, e uso de antibióticos sistêmicos, como penicilina ou clindamicina. Nos casos em que há sequestro ósseo sintomático indica-se a remoção do osso necrótico, com menor agressão tecidual possível tanto ao osso como para o tecido mole adjacente (MARTINS, GIGLIO, PAVESI, LASCALA, 2009).

Enquanto, os pacientes com drenagem em região sinusal e extensas áreas de exposição óssea ou grandes sequestros podem necessitar de procedimentos cirúrgicos mais extensos. Nos casos com drenagem de secreção purulenta, cultura e antibiograma devem ser realizados. Para muitos pacientes, a cicatrização completa pode nunca acontecer e eles terão que se resignar a viver com algum grau de exposição óssea. O tratamento pode limitar-se a promover analgesia e controlar a progressão da doença (MARTINS, GIGLIO, PAVESI, LASCALA, 2009).

De acordo com o autor Marx há um protocolo de tratamento para os pacientes que necessitam realizar procedimentos cirúrgicos bucais e fazem uso de BFs. Neste protocolo leva-se em consideração o tipo e duração da terapia com bisfosfonatos, a descontinuidade com bisfosfonatos e o monitoramento do CTx (C-telopeptide) no soro ou na urina no momento da consulta e após a cirurgia. Neste estudo, os pacientes são divididos em três categorias: em uso de BFs há mais de três anos; em uso de BFs há menos de três anos sem sinais clínicos ou radiográficos de fator de risco para ONMAB e em uso de BFs há menos de três anos com um ou mais fatores de risco detectados clínica ou radiograficamente.

O protocolo preventivo deve incluir: 1) avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BFs. 2) remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BFs; 3) rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose; 4) esclarecimento do paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose; 5) consultas frequentes ao cirurgião-dentista para avaliação das condições orais, controle de higiene, aplicação de flúor, monitoramento radiográfico, adaptação de próteses (a cada seis meses); 6) quando for necessário procedimento invasivo na boca, o caso deve ser discutido entre o oncologista

e o cirurgião-dentista; 7) monitoramento do tecido ósseo através do nível de CTx (MARX, 1975).

A ONMAB é uma importante complicação oral associada ao uso dos BFs que, apesar de ter sido descrita recentemente, já mostra vários casos relatados na literatura. Por exemplo, a necrose óssea tem mostrado um comportamento indolente, de difícil controle, podendo levar a exposição óssea crônica e quadros infecciosos persistentes. Desta forma, os cirurgiões-dentistas e médicos devem estar familiarizados com esta alteração e ter atenção especial no tratamento de todos os pacientes que fazem uso crônico dos BFs, tendo em vista que eles alteram o remodelamento e reparo ósseo. (LAM DK, 2007).

Apesar de vários trabalhos mostrarem uma baixa incidência da ONMAB, acredita-se que estes números poderão aumentar, visto que um número cada vez maior de pessoas usa esses medicamentos e que o efeito dos BFs é cumulativo e persistente no tecido ósseo. Até o presente momento, o maior número de casos relatados é em pacientes que fazem uso de BFs endovenosos, em protocolos de tratamento oncológico. Isso ocorre porque a potência relativa dos BFs usados é maior, entretanto, acredita-se que à medida que os pacientes utilizam os BFs orais por um longo período passarão a ter um risco maior de desenvolver ONMAB. Os BFs podem permanecer no osso por 12 anos após a terapia ter sido descontinuada. Essa propriedade dos BFs faz com que a ONMAB possa ocorrer mesmo após a interrupção do medicamento. Portanto, pacientes que fazem ou fizeram uso de BFs devem participar de um rigoroso protocolo de prevenção de ONMAB.

1. Mecanismo de ação dos bisfosfonatos na inibição da reabsorção óssea

Os bifosfonatos (BFS) são análogos sintéticos não metabólicos dos pirofosfatos, os quais são usados na indústria de cremes dentais com o intuito de reduzir a formação de cálculo através da inibição da precipitação do cálcio (BROZOSKI et al., 2021).

Ademais, os bifosfonatos possuem uma ponte de oxigênio, a qual é substituída por um carbono e configura duas cadeias principais (R1 e R2). Sendo que a cadeia longa R2 designa a característica antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico (LUIZA et al., 2016).

São classificados como aminobisfosfonatos devido a presença de nitrogênio na cadeia R2 e tem meia vida longa que dura meses a anos, visto que se aderem ao mineral do osso e permanecem até que o sítio ósseo em que se encontra seja reabsorvido (RODAN et al., 1998).

Ademais, os bifosfonatos atuam por meio de dois mecanismos de ação relacionados com a atividade antiosteoclástica e antiangiogênica, sendo eficazes no tratamento de doenças, como câncer, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteosclerose e displasia fibrosa (GUPTA et al., 2021).

Entretanto, o uso de fármacos se associa a reações adversas como problemas gastrointestinais, dores ósseas, musculares, articulares, e reações alérgicas. Ressalta-se também a relação com a osteonecrose dos maxilares ou osteonecrose associada aos bifosfonatos, a qual é uma reação adversa que ocasiona uma grande destruição tecidual nos ossos maxilares (KHOSLA et al., 2007).

Durante a penetração na membrana celular, os bisfosfonatos são limitados pela sua carga e volume, pois, uma vez absorvidos possuem uma grande afinidade pelo mineral ósseo. Com isso, ocorre a ligação com o cálcio presente nos cristais de hidroxiapatita, sendo que essa afinidade pela hidroxiapatita esclarece a ação farmacológica desses compostos sobre os tecidos minerais (TOUSSAINT et al., 2009).

Com efeito, o mecanismo do tecido ósseo é modificado, provocando a inibição da reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Tendo em vista que os BFs atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso (RODAN; FLEISCH, 1996).

Dessa forma, a redução da reabsorção óssea ocorre visto que os compostos nitrogenados dos BFs bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos e estimulam os osteoblastos a produzirem fator de inibição dos osteoclastos, culminando na diminuição da reabsorção óssea (BROZOSKI et al., 2021).

Além disso, a supressão da ação dos osteoclastos pode ocorrer através da inibição da enzima farnesil pirofosfato sintase (FPP sintase), a qual é uma enzima da via do mevalonato cuja inibição impede a função celular normal e sobrevivência dos osteoclastos (TOUSSAINT et al., 2009).

Além da reabsorção, os BFs ocasionam a redução da formação óssea, por meio da diminuição na superfície de neoformação. Sendo que essa delimitação da superfície total de formação óssea é secundária à diminuição da reabsorção, tendo em vista que não há evidência de atividade osteoblástica reduzida em sítios de formação óssea individuais (RODAN; FLEISCH, 1996).

Logo, a diminuição na reabsorção óssea não é seguida instantaneamente pela redução da formação óssea, pois, a formação em sítios de remodelação iniciadas antes do tratamento irá proceder até sua conclusão. Portanto, esse processo ocasiona um ganho relativamente rápido (de 4 a 6 meses) da massa óssea. Ademais, salienta-se que após a diminuição do volume de remodelação, o osso recém-formado terá menos chance de ser neoformado e mais tempo para completar sua mineralização (RODAN; FLEISCH, 1996).

2. A Incidência de Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de medicamentos em pacientes oncológicos

Um estudo retrospectivo multicêntrico de base populacional durante 20 anos de acompanhamento realizado na Áustria, revelou que a incidência de osteonecrose dos maxilares em pacientes com metástase óssea de câncer (Ca) de mama foi maior naqueles tratados com Denosumabe e Bifosfonatos (16,3%), quando comparados aos que foram submetidos somente ao Denosumabe (11,6%) e aqueles com terapia somente com bifosfonatos (2,8%) com relação ao tempo para o desenvolvimento da osteonecrose após o início do tratamento foi de 4,6 anos para os indivíduos tratados apenas com Denosumabe 5,1 anos com os tratados apenas com bifosfonatos e 8,4 para aqueles tratados com ambos consecutivamente. (Brunner C, Arvandi M, Marth C, Egle D, Baumgart F).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se então que os bisfosfonatos são usados como mecanismos de ação para atuar em doenças que podem causar perda óssea, como o câncer metastático para os ossos e a osteoporose, agindo na inibição da reabsorção óssea pelos osteoclastos. Entretanto, seu uso prolongado pode ocasionar um desequilíbrio na homeostase óssea e favorecer a osteonecrose mandibular (CROWLEY et al., 2005).

Além disso, a ausência de dados sobre as melhores formas de tratamento e prevenção da osteonecrose mandibular em pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos impossibilita a formulação de diretrizes mais eficazes. Logo é primordial, pesquisas técnicas com o intuito de desenvolver estratégias de manejo que diminuam o risco de osteonecrose e para identificar os pacientes mais suscetíveis à esta condição (JADA et al., 2006).

Dessa forma, a análise minuciosa sobre a osteonecrose mandibular evidencia novas informações que irão levar ao desenvolvimento de protocolos mais eficazes para a utilização de bisfosfonatos, incluindo a modificação das doses, a duração do tratamento e a implementação de medidas preventivas. Essa patologia pode ocasionar uma implicação significativa na qualidade de vida dos pacientes, ocasionando dor, dificuldade na alimentação e efeitos psicológicos negativos. A realização de estudos pode contribuir para a mitigação desses impactos ao identificar maneiras de reduzir a incidência e melhorar o tratamento da condição. (ALVARENGA et al., 2009).

Assim sendo, haverá melhorias no atendimento e no manejo da osteonecrose mandibular, visto que os estudos são capazes de ajudar a minimizar os custos associados a tratamentos de complicações graves e hospitalizações prolongadas. Podendo resultar em economias significativas para os sistemas de saúde e para os pacientes (SOUZA et al., 2009).

Portanto, salienta-se que o estudo da osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos é crucial para ocupar a ausência no conhecimento sobre a condição e para melhorar as práticas clínicas. As justificativas técnicas, profissionais, heurísticas e sociais para a realização desse tipo de pesquisa são evidentes e a cooperação da

qualificação para a prática clínica, para a formação profissional e para a sociedade é significativa. Este estudo pode levar a avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento da osteonecrose mandibular, beneficiando diretamente a saúde e o bem-estar dos pacientes oncológicos (SURG et al., 2007).

REFERÊNCIAS

1. DOTTO, Marcelo; DOTTO, Anderson. **Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso.** 2. ed. Rio Grande do Sul: RFO UPF, 2011.
2. MARTINS, Marco; GIGLIO, Auro; MARTINS, Manoela; PAVESI, Vanessa; LASCALE, César. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico.** 1. ed. São Paulo: Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, fev.2009.
3. IZQUIERDO, Cristina; OLIVEIRA, Marília; WEBER, João. **Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura.** vol.16. n.3. Rio Grande do Sul: RFO UPF, 2011.
4. MOTA, Tatiane. **Osteonecrose mandibular: sintomas e tratamento.** Revista ABRALE ON-LINE, Jan.2022.
5. ZANATA, Angélica; FELIN, Gabriela; BONA, Mayara; SAWAZAKI, Renato; CONTO, Ferdinando. **Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo.** Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial. vol.55. pag.115-120. abr-jun.2014.
6. NEVES, Inês; MORAIS, Antonio; MAGALHÃES, Adriana. **Osteonecrose da mandíbula associada aos bifosfonatos em doentes com cancro do pulmão.** Journal Pulmonology. vol.19. pag. 228-232. set-out.2013.