

**UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ**

**Letícia Gonçalves Galvão**

**Rafaella Porto de Moura**

**USO DE BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A  
OSTEONECROSE DOS MAXILARES: revisão de literatura**

**Taubaté-SP**

**2019**

**UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ**

**Letícia Gonçalves Galvão**

**Rafaella Porto de Moura**

**USO DE BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A  
OSTEONECROSE DOS MAXILARES: revisão de literatura**

Trabalho de Graduação, apresentado  
ao Departamento de Odontologia da  
Universidade de Taubaté como parte  
dos requisitos para obtenção do título  
de bacharel em Odontologia

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino  
de Moura Santos

**Taubaté-SP**

**2019**

**SIBi - Sistema Integrado de Bibliotecas / UNITAU**

G182u Galvão, Letícia Gonçalves  
Uso de bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: revisão de literatura / Letícia Gonçalves Galvão, Rafaella Porto de Moura. – 2019.  
34f.

Monografia (graduação) – Universidade de Taubaté, Departamento de Odontologia, 2019.  
Orientação: Prof. Me Alexandre Cursino de Moura Santos, Departamento de Odontologia.

1. Bisfosfonatos. 2. Maxilares. 3. Osteonecrose. 5. Remodelação óssea. I. Moura, Rafaella Porto de. II. Universidade de Taubaté. III. Título.

CDD 615.5

**Letícia Gonçalves Galvão**

**Rafaella Porto de Moura**

**USO DE BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS  
MAXILARES: revisão de literatura**

Trabalho de Graduação, apresentado ao Departamento de Odontologia da Universidade de Taubaté como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Odontologia

Orientação: Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos

Data: 27/11/2019

Resultado: APROVADO

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Me. Alexandre Cursino de Moura Santos Universidade de Taubaté

Assinatura:

Prof. Carlos Eduardo Dias Colombo Universidade de Taubaté

Assinatura:

Prof. Mario Celso Pellogia Universidade de Taubaté

Assinatura:

Dedico esse trabalho aos meus pais e aos meus avós, que me deram suporte pra chegar até aqui. Em especial, ao meu avô Geraldo Ferreira Gonçalves (in memoriam), com todo amor.

Letícia Gonçalves Galvão

Com carinho dedico esse trabalho a  
toda minha família, principalmente aos  
meus pais, que me deram todo o suporte  
para chegar até aqui. Obrigada por tudo.

Rafaella Porto de Moura

## **AGRADECIMENTOS**

Sermos Cirurgiãs-dentistas é um sonho realizado por nós e pela nossa família.

Agradecemos primeiramente a Deus, por nos dar saúde, força e sabedoria para termos chegado até aqui.

Aos nossos pais, que sempre se dedicaram para nos dar o melhor, que confiaram, nos incentivaram e nos educaram para sermos o que somos hoje.

Aos nossos parentes próximos que acompanharam e acreditaram na nossa capacidade.

Aos nossos companheiros Patrick Faria e Marcello Barrico, pela paciência de sempre escutar nossos desabafos durante toda essa jornada.

A todos os nossos colegas que sempre estiveram presentes quando precisamos.

Ao nosso orientador, Prof Me. Alexandre Cursino, pelo espaço concedido para nos dar suporte e por ter compartilhado seus conhecimentos para que este trabalho fosse concluído.

A todos os professores da Universidade, que contribuíram para nos tornamos profissionais.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

## RESUMO

Bisfosfonatos são uma classe de fármacos usados em doenças, como osteoporose e neoplasias malignas que afetam os ossos. A osteonecrose é uma complicação que causa a falência de determinada região óssea, podendo surgir a partir de uma intervenção odontológica mais invasiva, como cirurgias na maxila ou mandíbula, em pacientes que fazem ou já fizeram o uso desses medicamentos. O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica sobre a osteonecrose após uso de bisfosfonatos, abordando aspectos clínicos e terapêuticos. Com base nos artigos revisados, verificou-se que a osteonecrose pode surgir depois de procedimentos odontológicos, tais como cirurgias, implantes e instalação de prótese. A complicação pode ter como principal aspecto clínico a presença de ulcerações na mucosa oral com exposição do osso subjacente, sendo bastante dolorosa. Além disso, foi observado que na maioria dos casos o uso de bisfosfonatos foi feito por via intravenosa, por conta da sua maior absorção quando comparada com a via oral; essa via mais utilizada possui maior relação com a osteonecrose. Até o presente, não foi determinado um recurso totalmente eficaz para a sua cura. O que os autores mais propõem é o protocolo de prevenção. Outrossim, eles ressaltam a importância do conhecimento por parte do médico e do cirurgião-dentista sobre os riscos que o medicamento traz, para que o médico possa encaminhar o paciente para o cirurgião-dentista e este esteja apto a decidir pelo melhor tratamento a fazer. Somado a isso, é fundamental que o paciente seja devidamente informado da situação pelos profissionais, para que haja a necessária colaboração entre médico, cirurgião-dentista e paciente.

**Palavras-chave:** Bisfosfonatos. Osteonecrose. Maxilares. Remodelação óssea.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
<b>2 PROPOSIÇÃO</b>	<b>12</b>
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b>	<b>13</b>
<b>4 DISCUSSÃO</b>	<b>25</b>
<b>5 CONCLUSÃO</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>29</b>

# 1 INTRODUÇÃO

Bisfosfonato (BF) é uma classe de fármaco utilizada para doenças ósseo-degenerativas, como a osteoporose. Esse medicamento tem alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, causando aumento do mineral ósseo, podendo necrosar o osso da maxila e/ou mandíbula, acarretando então a osteonecrose quando associado com um tratamento odontológico invasivo que manipule as estruturas ósseas. A osteonecrose associada com o uso de bisfosfonatos (OAB) caracteriza-se por uma lesão na maxila e/ou mandíbula geralmente ulcerada, dolorosa e de difícil reparação (COSTA et al., 2019).

Marx et al. (2003) foram os primeiros a relatar casos dessa associação: 36 casos de pacientes que apresentaram efeitos adversos com o uso de bisfosfonatos e os associaram ao aparecimento de OAB nos maxilares. Após o relato, muitos outros surgiram, trazendo consigo as dúvidas e discussões sobre a causa e o tratamento eficaz.

A doença foi percebida em pacientes que fizeram ou fazem uso de medicamentos da classe dos BF depois de procedimentos bucais invasivos, como cirurgias e implantes. Diante de diversos estudos sobre a patologia, foi observado que a grande maioria dos pacientes dos casos relatados fez uso do medicamento por via intravenosa (BARBOSA et al., 2016).

O protocolo proposto pela Associação Americana de Cirurgia e Traumatologia Bucal-Maxilo-Facial (AACTBMF) é uma das poucas alternativas mais eficazes para a prevenção da patologia, mas não para sua cura. O protocolo recomenda, por exemplo, a escolha, para os pacientes que usam medicamentos da classe dos BF, de tratamentos odontológicos menos invasivos, por parte dos profissionais. Não existe nenhum tratamento totalmente eficaz para a patologia, a qual é pouco conhecida e estudada pelos profissionais, sendo esta a causa da grande dificuldade (SOUSA et al., 2018).

Quando existe boa interação entre os profissionais e respeito ao protocolo de prevenção, o paciente tem grandes chances de não desenvolver a doença. Isso envolve o relato de que o paciente começará ou acabou de começar a ingestão de bisfosfonatos e, a partir disso, os profissionais da saúde podem encaminhá-lo para os tratamentos invasivos antes do possível efeito do medicamento, para que não

haja necessidade de tais procedimentos quando o uso do medicamento já for de longa data (FERREIRA et al., 2017).

Diante da importância da prevenção da osteonecrose após uso dos bisfosfonatos, torna-se de extrema relevância a revisão de literatura sobre esse tema, relatando diferentes casos e apontando qual a melhor conduta tanto para a prevenção, quanto para o tratamento.

## **2 PROPOSIÇÃO**

O objetivo deste trabalho foi revisar a literatura científica pertinente sobre a osteonecrose dos maxilares durante ou após uso de bisfosfonatos, abordando aspectos clínicos e terapêuticos.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

Paz et al. (2014) estudaram sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, a partir de acervos relatando diagnóstico e outros mecanismos que relacionam o uso de tais medicamentos e a doença. Biblioteca Virtual em Saúde, Cochrane Library, Medline e Scielo foram vias de acesso para os materiais utilizados para a pesquisa, envolvendo casos clínicos, estudo em animais e revisão sistemática. Os autores encontraram que em estudos em animais foi relatado o aparecimento de áreas ósseas necrosadas e dificuldade de cicatrização, o que pode ser explicado por intercorrências na angiogênese e na remodelação óssea devido ao uso do medicamento. O acervo de revisão mostrou que osteonecrose possui uma relação maior com pacientes oncológicos, mas em pacientes com osteoporose não há muitas evidências sobre essa relação. Concluíram que há relação entre o uso prolongado de bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares, porém não se pode afirmar que seja uma relação causa-efeito, pois não há comprovação científica dos mecanismos de aparecimento da doença.

Zanata et al. (2014) realizaram estudo sobre a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos de sódio em pacientes com mieloma múltiplo. O objetivo principal do estudo foi a divulgação das complicações que podem se dar em pacientes que utilizam esses medicamentos para tratamento da doença, a partir de um acompanhamento em um paciente que sofreu extrações dentárias múltiplas. Após as extrações realizadas no paciente, houve complicação e sintomatologia declarada por ele; o exame clínico mostrou necrose óssea e como tratamento foi instituída a interrupção do bisfosfonato com a realização de medidas higiênicas e logo em seguida cirúrgicas para remoção da área necrosada. Durante o acompanhamento, observou-se que houve cicatrização do local e cura da osteonecrose. Os autores concluíram que é de extrema importância que o paciente em tratamento esteja ciente sobre a necessidade de uma boa higiene e avaliações frequentes pelo cirurgião-dentista para o correto diagnóstico e tratamento favorável com chances maiores na regressão da doença. Além disso, também é fundamental um exame bucal e o tratamento curativo, se necessário, antes do início do tratamento com os bisfosfonatos, com vistas à saúde bucal.

Mallmann (2015), mediante revisão de literatura, pesquisou sobre a correlação entre o uso dos bisfosfonatos orais e a confiabilidade do exame CTX (marcador sérico de supressão óssea) para prever risco de osteonecrose dos maxilares, com objetivo de buscar respostas sobre a efetividade do CTX em prever o risco de osteonecrose ligada ao uso de bisfosfonato. Diante de casos de osteonecrose desenvolvida por uso de bisfosfonatos, na maioria das vezes usados para tratar osteoporose, surgiu um exame chamado CTX (morningfastingserum C-terminal telopeptide), o qual se propõe a avaliar o grau de supressão de turnover ósseo e o risco de o paciente desenvolver osteonecrose. O sucesso de tal exame ainda é uma dúvida para os profissionais da saúde e estudantes. Até o presente estudo, a total eficácia do exame não está comprovada, e seu uso deve ser correlacionado com outros cuidados, sendo então uma ferramenta de auxílio. Concluiu que o CTX não deve ser utilizado de maneira isolada pelo profissional e sua solicitação deve levar em conta o custo-benefício; outrossim, o autor explica que a melhor maneira de evitar-se a osteonecrose dos maxilares é fazendo uma boa anamnese, investigando o histórico tanto odontológico como médico de paciente, além de seus hábitos, idade e todas as outras informações solicitadas no protocolo, a fim de prevenir e evitar qualquer intercorrência.

Aiex et al. (2015) relataram um caso clínico de osteonecrose mandibular relacionada com bifosfonatos orais em uma paciente idosa polimedicada, tendo como objetivo apresentar as características da doença e a melhor conduta a ser tomada. O estudo relata o caso de uma mulher espanhola, de 83 anos de idade, a qual passou em 2009 a fazer uso de diversos medicamentos, dentre eles o ácido ibandrônico da classe do bisfosfonato, quando diagnosticada, por radiografia dorso-lombar, de escoliose, espondiloartrose e osteopenia severa lombar e moderada na bacia; a paciente também fazia uso de outros medicamentos para controle de doenças de fatores de risco cardiovascular. Em 2010, relatou ao seu médico dor na gengiva e abscesso maxilar inferior direito; foi tratada, sem sucesso, com antibióticos orais. Em 2011, houve uma nova avaliação, na qual constatou-se exposição óssea do corpo mandibular direito com ulcerações e inflamações. Foram então solicitados exames, os quais resultaram no diagnóstico de osteonecrose mandibular provocada por bisfosfonatos orais. Os autores ressaltam que a osteonecrose provocada pelo uso de bisfosfonatos, principalmente em mulheres, é de grande prevalência e que é de suma importância o correto diagnóstico antes de ser feito qualquer tratamento. A

terapia para osteoporose deve ser individualizada e cautelosa, para que a indicação do bisfosfonato seja seguida do conhecimento sobre os riscos e benefícios do fármaco. Concluíram que é importante o conhecimento dos prós e contras do fármaco para que seja utilizado de maneira correta, e que diante de qualquer suspeita de osteonecrose deve-se suspender o uso do medicamento, principalmente em casos de pacientes idosos, nos quais a doença prevalece.

Forte e Frascino (2016) realizaram uma revisão de literatura sobre interação dos bisfosfonatos na cirurgia odontológica, tendo como objetivo revisar aspectos importantes sobre as complicações e recomendar formas de prevenção e tratamento. Com base no levantamento bibliográfico, observou-se que os pacientes que recebem altas doses de bisfosfonatos por um período mensal e superior a três anos, e principalmente através de via intravenosa por conta da maior taxa de absorção pelo organismo, foram os mais propícios a desenvolverem a osteonecrose. Observou-se também que as lesões de osteonecrose dos maxilares apresentam uma maior incidência na região mandibular, quando comparadas com as da região maxilar, ocorrendo em 60% dos casos após cirurgias orais, como as exodontias. Os pacientes tratados com ácido zoledrônico (classe de medicamento dos bisfosfonatos) apresentaram chances de ocorrência para o desenvolvimento da osteonecrose de 9,5 a mais em relação aos pacientes tratados somente com pamidronato (também da classe dos bisfosfonatos), ambos administrados por via intravenosa. Desta forma, o desenvolvimento da doença depende da dose cumulativa, da potência dos bisfosfonatos e do grau que essas drogas possuem para inibição da taxa de reabsorção e remodelação óssea. Os autores concluíram, então, que a prevenção para tal complicação se dá pelo diagnóstico feito pelos profissionais por meio do estudo de sinais e sintomas, e pela procura da melhor alternativa de tratamento, como os preventivos, podendo ser eles restauradores e periodontais, proposto como tratamento de prevenção para infecção secundária, evitando procedimentos invasivos que possam acarretar maior complicação. É importante que o paciente tenha acompanhamento frequente pelo médico da área e cirurgia-dentista, a fim de minimizar qualquer ocorrência.

Tavares et al. (2016) realizaram revisão de literatura para uma avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. O objetivo do trabalho foi identificar os aspectos que envolvem a doença com relação ao uso desses medicamentos como, por exemplo, pessoas que fazem tratamento de

neoplasias malignas ósseas, doença de Paget e osteoporose. Com a utilização de artigos científicos de 2006 até 2016 pesquisados no PUBMED e SciELO, os autores observaram que a utilização de bisfosfonatos por via intravenosa tem causado mais osteonecrose do que por via oral; como exemplo foi citado o zoledronato, medicamento para displasias ósseas por via intravenosa que tem um potencial muito maior, portanto o risco é aumentado. Também foram descritas opções de tratamento com bochechos, antibióticos e recepção cirúrgica, além de terapias que ainda precisam ser estudadas para o tratamento. Concluíram que diante da vasta indicação para uso de bisfosfonatos é necessário que haja uma intensa prevenção da doença por meio de estudos dos efeitos adversos do medicamento, já que o tratamento não leva à cura.

Barbosa et al. (2016) realizaram revisão de literatura sobre osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos. Considerando-se a dificuldade do manejo de pacientes que fazem uso desse medicamento e a importância da lesão, os autores objetivaram a busca de informações sobre os efeitos dos bisfosfonatos no tecido ósseo e sua associação com a osteonecrose, em artigos na língua inglesa, com os descritores: Bisphosphonates; Osteonecrosis; Bisphosphonaterelatedosteonecrosis, pesquisados na base de dados MEDLINE. A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares em pacientes expostos a bisfosfonatos nitrogenados foi descrita pela primeira vez em 2003, por Marx. A partir de então, apareceram vários outros relatos, e foi observado que a grande maioria deles ocorreu em pacientes que fizeram uso do medicamento por via intravenosa. No estudo foram observados casos referentes à osteonecrose pelo uso de alendronato, havendo informações sobre período de administração do medicamento, lesão maxilar, lesão mandibular e a doença original. Os resultados foram estruturados de forma a juntar informações dos artigos, e, diante da coleta de informações, observaram que a doença ocorria na maioria das vezes no sexo feminino e em pessoas submetidas a procedimento dento-alveolar recente, em um período médio de 4 a 11 anos, sendo este o período de administração antes do aparecimento da doença. Quanto à doença original, observou-se que 77,8% dos pacientes tinham sido diagnosticados com osteoporose, e os restantes 22,2% tinham osteopenia. Em 94,4% dos casos foram observadas apenas as lesões individuais, enquanto em 5,6% dos casos foram detectadas lesões no osso maxilar e na mandíbula; a maioria das lesões eram áreas de osso necrótico exposto inferior a 2 cm, com pouco sangramento e pouca sensibilidade dolorosa.

Concluíram, então, que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos é uma lesão sem tratamento eficaz para o seu controle, e com crescente frequência nos tempos atuais. É de extrema importância que os profissionais de saúde se familiarizem com esta nova condição e com os critérios de conduta para o uso dos bisfosfonatos, tendo como alternativa o protocolo proposto pela Associação Americana de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Mattis et al. (2016) realizaram um estudo sobre a perda tardia de um implante devido à osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. O objetivo foi mostrar que pode haver complicações após a reabilitação de implantes em pacientes que utilizam esses medicamentos, com base em um caso clínico de um paciente com implante unitário no incisivo central há um ano e meio, que desenvolveu osteonecrose tardia. Observou-se que não houve melhora após a pausa no bisfosfonato, tampouco mediante a instituição de antibioticoterapia, e uso de analgésicos e de solução de clorexidina topicamente. Perante tal dificuldade, realizou-se uma intervenção cirúrgica e descontaminação através da terapia fotodinâmica (PDT) e assim houve uma melhora na atividade dos osteoclastos; como consequência foi feita a remoção do implante por apresentar mobilidade. Após toda a intervenção, os tecidos apresentaram melhora. Concluíram que é necessária rigorosa anamnese para indicar um procedimento cirúrgico de implantes em um paciente que faz tratamento com bisfosfonatos, e que, apesar dos estudos que já comprovam que a via endovenosa possui mais riscos de desenvolvimento da osteonecrose, devem-se realizar mais estudos em busca de tratamento efetivo e para diminuir o aparecimento da doença em pacientes que precisam de reabilitação com implantes.

Costa et al. (2016) revisaram a literatura sobre o uso de bisfosfonatos e sua relação com a odontogeriatria, através de estudos sobre como os bisfosfanatos agem e qual o procedimento perante pacientes idosos que fazem uso deles. Os métodos usados foram um levantamento bibliográfico nas plataformas eletrônicas Medline, SciELO, e Lilacs, usando as palavras-chave "bifosfonatos", "odontologia geriátrica" e "prevenção". A vasta pesquisa realizada mostrou que o envelhecimento populacional traz consigo diversas dificuldades; uma delas é o aparecimento de certas doenças, dentre elas as ósseas, como a osteoporose. Por causa dela é que o paciente na maioria das vezes passa a fazer uso de medicamentos contendo bisfosfonatos, ficando exposto então a riscos pelo uso destes quando submetidos a tratamentos odontológicos mais invasivos, sendo as áreas mais susceptíveis a

maxila e mandíbula. A forma de administração de maior prevalência da doença é a endovenosa, podendo acarretar em osteonecrose se não tomados os devidos cuidados. Concluíram que, para prevenção da complicação, é preciso uma anamnese bem detalhada e a escolha do tratamento mais adequado visando à prevenção da complicação, além da atenção também dos outros profissionais da área da saúde, como os endocrinologistas e oncologistas, os quais podem planejar um método de prevenção antes que seja feito o uso do bisfosfonatos. Diante de tal enfermidade, o cirurgião-dentista assume papel importante na reabilitação das alterações bucais decorrentes do uso de bisfosfonatos.

Sousa (2016) apresentou uma revisão de literatura sobre o papel do cirurgião-dentista frente ao uso de bisfosfonatos, cujo objetivo foi orientar o cirurgião-dentista quanto à importância do acompanhamento do paciente antes de começar o tratamento com bisfosfonato e também depois de já iniciado, utilizando informações a partir de levantamento bibliográfico pelas bases de dados Pubmed e CAPES. Os bisfosfonatos são fármacos orais ou intravenosos usados para tratar doenças como osteoporose e até mesmo câncer, e seu uso traz consigo o risco de desenvolvimento de osteonecrose, caso o paciente não tenha uma condição bucal adequada e seja submetido a procedimentos orais invasivos, muitas vezes sem o conhecimento por parte do profissional da saúde e paciente. O tratamento da doença é possível, podendo aliviar os sinais e sintomas através de antibioticoterapia e colutórios com clorexidina 0,12%; mas em alguns casos não se obtém sucesso através destas alternativas, tendo então que submeter o paciente a outros meios. Diante disso, é importante que o cirurgião-dentista e os demais profissionais da saúde presentes no caso saibam da importância do acompanhamento de um paciente a quem foi proposto usar medicamentos da classe dos bisfosfonatos, para que os focos de infecções sejam eliminados antes do uso da droga, sendo este o melhor protocolo a seguir até então. Além disso, são fundamentais a boa orientação de higiene bucal e o constante comparecimento do paciente ao consultório antes e depois de iniciado o tratamento, para o acompanhamento multidisciplinar.

Pinto et al. (2017) relataram um caso clínico de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. Tal associação pode ocorrer após procedimentos cirúrgicos odontológicos ou, menos comumente, após o uso de próteses apoiadas na fina mucosa de revestimento ósseo da cavidade bucal. Foi estudado o caso de um paciente do gênero masculino, de 64 anos, tratado pela

equipe de Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial (CTBMF) e Estomatologia do Hospital Municipal Odilon Behrens (HMOB), que fez uso de ácido zoledrônico, fármaco da classe dos bisfosfonatos, para tratamento de metástase óssea de câncer de próstata, evoluindo com osteonecrose mandibular. Foi feita uma abordagem cirúrgica em cada lado da mandíbula e as intervenções ocorreram conforme planejadas. Durante os controles de um e dois meses, foram realizadas irrigações com a mesma solução fisiológica utilizada na abordagem cirúrgica, tendo sido observada uma diminuição progressiva das áreas ósseas expostas. Nas próximas vezes em que foram feitos acompanhamentos, foi constatada a total cobertura por mucosa das áreas ósseas expostas. O paciente foi orientado a fazer retornos semestrais, evitar a utilização da PPR e realizar uma avaliação do CTx (fragmentos de colágeno que são liberados durante a remodelação e renovação óssea). Após um ano de controle, não houve recidiva da doença. Conclui-se que o uso dos bisfosfanatos pode trazer grandes problemas aos pacientes e a área odontológica possui grande dificuldade para tratar desses casos. A dificuldade de alcançar sucesso no tratamento da osteonecrose reforça a importância da sua prevenção pela observação do protocolo, levando em conta que todas as pendências odontológicas devem ser tratadas antes do uso do medicamento e o cirurgião-dentista deve orientar sobre a conduta da higiene bucal e a eliminação de focos infecciosos, bem como sobre o uso das próteses mucossuportadas.

Lima et al. (2017) realizaram um estudo sobre a microbiologia bucal nos pacientes com osteonecrose induzida por bisfosfonatos. O objetivo principal foi encontrar uma relação entre a doença e microrganismos específicos em publicações de 2013 a 2015 nas bases Medline/Pubmed, com as palavras “osteonecrosis”, “jaw” e “microorganisms”. Observaram que o microrganismo *Actinomyces* spp foi o mais encontrado nas pesquisas, porém a biologia molecular mostrou algumas bactérias diversificadas que estariam associadas à osteonecrose. Concluíram que ainda devem ser realizados mais estudos para uma classificação mais abrangente e específica por conta das variações encontradas.

Santos (2017) revisou a literatura sobre as implicações dos bisfosfonatos na ortodontia, a fim de analisar a atuação biológica desses medicamentos e entender as complicações que os relacionam com a ortodontia. Para tanto, o autor utilizou artigos em português, espanhol e inglês, dos anos de 1981 e 2016, do banco de dados Pubmed, Bireme e Scielo. Observou que, segundo alguns autores, a

utilização do alendronato não causa complicações na movimentação dentária; já em outra pesquisa, revelou-se que pacientes que receberam o uso desses medicamentos tiveram diminuição no movimento dos dentes. Também foi apontado que em estudos radiográficos observa-se uma diminuição progressiva da movimentação ortodôntica; em relação a essas informações deve ser levado em consideração o nível de invasividade nos pacientes. O autor concluiu que com os medicamentos orais ainda não há evidências suficientes de alteração no metabolismo ósseo, porém o cirurgião-dentista deve ser minucioso na anamnese e estar informado sobre os riscos que esses medicamentos podem trazer para analisar e se possível intervir no tratamento ortodôntico.

Ferreira et al. (2017) tiveram como objetivo revisar literaturas sobre o uso de bisfosfonatos por idosos para discutir as informações do medicamento e os cuidados que os cirurgiões-dentistas devem ter para prevenir esses pacientes de doenças, como a osteonecrose. Como base em artigos e dissertações, foi feita uma busca de bibliografias utilizando as denominações “bisfosfonatos”, “idosos” e “odontologia”. As referências pesquisadas evidenciaram que os bisfosfonatos têm uma ação inibidora que impede a reabsorção e remodelação óssea, podendo resultar em complicações sérias devido ao seu uso, como a osteonecrose. Diante disso, existe um protocolo de cuidados odontológicos que devem ser tomados antes ou em seguida ao uso desses medicamentos, como a avaliação pelo cirurgião-dentista com vistas à eliminação de focos infecciosos. Concluíram que, em decorrência do aumento da utilização desses medicamentos, o cirurgião-dentista tem grande importância na prevenção e no tratamento das doenças relacionadas ao uso dos bisfosfonatos, principalmente a osteonecrose dos maxilares, considerando uma anamnese e um exame clínico completo para elaboração do tratamento e dos cuidados a serem tomados.

Scariot (2018) revisou a literatura sobre bisfosfonatos e suas implicações nos procedimentos odontológicos, em publicações nas bases de dados MedLine, SciELO e Pubmed, com 242 referências, das quais foram selecionadas 11, para revisão e análise crítica. Obteve como resultado que a maioria dos casos de reabsorção óssea, dor, perda de implante e ressecção apical óssea está relacionada com a via intravenosa administrada por mais de três anos. O tratamento mais proposto, na maior porcentagem dos casos, foi a antibioticoterapia associada à laserterapia, cirurgia e solução antisséptica. Concluiu que o bisfosfonato quando

administrado em pacientes submetidos a cirurgias tem grande intercorrência no aparecimento de osteonecrose; a maioria dos casos de osteonecrose acontece nas cirurgias de implantes e exodontias; os mais predispostos ao risco quando relacionados com os bisfosfonatos são os pacientes fumantes, portadores de diabetes, portadores de doenças periodontais, etilistas e aqueles com uma higiene bucal precária. Além disso, os portadores de doenças tumorais pareceram apresentar maior risco de osteonecrose. O autor esclarece que a melhor maneira para evitar este tipo de enfermidade ligada ao uso do bisfosfonato é tratando e orientando os pacientes antes da administração da droga.

Chuengue e Rodrigues (2018) fizeram uma revisão de literatura sobre osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bisfosfonatos, através de um levantamento bibliográfico utilizando plataformas *online* como LILACS e SCIELO, com palavras-chave em espanhol, inglês e português, sendo elas "bisfosfonatos", "osteonecrose", "metástase" e "neoplasia maligna". Foram avaliados nove artigos com relatos sobre a patologia. O trabalho teve como objetivo estudar a patologia causada por bisfosfonatos, patologia esta considerada secundária, e procuraram saber os causadores dela, através de informações de como o fármaco age no corpo, e suas características tanto imaginológicas quanto clínicas, além de revisarem a melhor conduta a ser tomada diante da ocorrência da osteonecrose. A análise dos nove artigos escolhidos sobre a ocorrência da osteoporose demonstrou que a maior frequência foi no gênero feminino, por volta dos 68 anos; o tipo de bisfosfonato mais mencionado foi o ácido zoledrônico, mais comumente utilizado por via endovenosa; a maioria dos casos ocorreu em mandíbula e esteve relacionado à exodontia, ou má e incorreta higienização bucal; quanto aos sinais e sintomas, quase sempre observaram-se dores, ulcerações, edema, exposição do osso necrótico e secreções purulentas; entre as características e a classificação, constatou-se que a maioria estava em estágio dois, sendo este o penúltimo estágio característico dos sintomas citados anteriormente; e por fim os tratamentos mais propostos foram os não cirúrgicos. Os autores advertem que é indispensável a atenção do cirurgião-dentista para uma criteriosa avaliação da saúde oral do paciente e orientação quanto à correta higienização bucal, antes de ele começar o tratamento com bisfosfonatos, a fim de que complicações sejam evitadas.

Sousa et al. (2018) realizaram uma revisão de literatura sobre o Protocolo de Atendimento Odontológico de Paciente em Tratamento com Bisfosfonatos, que são

medicamentos que inibem a reabsorção óssea. O estudo teve como base as recomendações da Academia Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial e também outros trabalhos pertinentes ao tema em questão. Relatou-se a extrema importância do alerta dos riscos dos bisfosfonatos para os usuários desses medicamentos, tomando-se os devidos cuidados para prevenir uma possível osteonecrose que pode ser desenvolvida pelo uso destes. Portanto, é relevante o protocolo de atendimento odontológico para que a osteonecrose seja prevenida, através da comunicação entre médico, cirurgião-dentista e paciente, principalmente em pacientes que possuem um risco maior, uma vez que o assunto na maioria das vezes não é de grande conhecimento por parte destes. Considerando pacientes usuários de bisfosfonatos e de diferentes grupos de riscos, como pacientes em tratamento de neoplasias e osteoporose, concluiu-se que, apesar dos riscos da doença nos maxilares, se houver os devidos cuidados com base no protocolo, é possível que seja realizado tratamento odontológico nesses pacientes.

Luciano e Dominguet (2018) realizaram uma pesquisa sobre a osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonatos, que são medicamentos para tratamento de múltiplas doenças, os quais interferem no metabolismo ósseo podendo causar essa necrose óssea. O objetivo do trabalho foi revisar literaturas sobre o tema ressaltando causas, diagnósticos, prevenção, tratamento e seus riscos na odontologia. PubMed, revistas e Google Acadêmico foram fontes de buscas onde foram encontrados os artigos. Observou-se que o bisfosfonato é uma das principais causas da osteonecrose; devido ao seu uso prolongado, pode haver um grande risco; existe também uma relação com a sua via de administração, sendo que a via intravenosa possui mais riscos. Por não existir um tratamento definitivo da doença, a anamnese cuidadosa e bem feita é fundamental, pois pode prevenir o seu aparecimento. Concluíram que é de extrema importância a prevenção da osteonecrose e que o tratamento paliativo para a não progressão da doença é fundamental.

Costa et al. (2019) realizaram um estudo sobre a análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos, tendo como objetivo verificar o conhecimento e a conduta dos profissionais médicos atuantes no município de Montes Claros, Minas Gerais, em relação à prevenção da osteonecrose dos maxilares associada ao uso do bisfosfonatos (ONMAB). Foram incluídos médicos especialistas de três áreas da

medicina que prescrevem bisfosfonatos (BF) com maior frequência: geriatria, oncologia e ortopedia. A coleta de dados envolveu a aplicação de um questionário estruturado dividido em tabela 1 e 2. A tabela 1 com perguntas relacionadas ao conhecimento e à conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares; a tabela 2 investigativa da relação entre a conduta de encaminhar previamente o paciente ao cirurgião-dentista, por gênero do profissional e especialidade médica. Participaram deste estudo 30 profissionais e, apesar de 90% relatarem possuir conhecimento acerca da ONMAB, apenas 30% encaminham o paciente ao cirurgião-dentista antes de iniciarem a terapia com BF, sendo o índice menor de encaminhamento na área de ortopedia. Curiosamente, foi observado que profissionais mulheres estão mais relacionadas à atitude preventiva quando comparadas aos homens, podendo ser explicação a questão de que a especialidade ortopedia é a que apresentou menor percentual de encaminhamento e por ser uma especialidade majoritariamente masculina, ou até mesmo por questão de maior cuidado das mulheres em relação à saúde coletiva. Concluíram, então, que a conduta preventiva está relacionada ao tipo de especialidade e com o gênero do profissional, e que é preciso que os médicos saibam da importância do encaminhamento do paciente ao dentista antes de iniciar o tratamento com BF.

Antero et al. (2019) publicaram uma revisão de literatura sobre a prevenção da osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos em pacientes portadores do vírus da Imunodeficiência Humana, com o objetivo de identificar meios de tratamento e prevenção para, a partir disso, propor um protocolo odontológico preventivo para pacientes com Imunodeficiência Humana e AIDS. Foi utilizado como método uma revisão de literatura com artigos buscados na base de dados PUBMED e SciELO, também livros e trabalhos científicos dos últimos dez anos, em português e inglês. A expectativa de vida dos portadores do HIV vem crescendo; com isto, enfermidades como osteoporose começam a surgir, tendo os pacientes que fazer uso de medicamentos da classe dos bisfosfonatos, trazendo consigo o risco de osteonecrose dos maxilares. Assim, o proposto protocolo preventivo do trabalho concentrou-se em três grupos de pacientes portadores das enfermidades já citadas, sendo eles: pacientes com osteoporose diagnosticada que ainda não iniciaram tratamento com bisfosfonatos (protocolo 1), pacientes sob risco para desenvolvimento de osteonecrose (protocolo 2) e pacientes no estágio zero (protocolo 3). Os pacientes do grupo 1 foram considerados os ideais para aplicação

do protocolo, portanto as chances de sucesso após a aplicação do protocolo 2 e 3 foram menores quando comparadas ao protocolo 1. As etapas do protocolo são relativamente simples, como anamnese e plano de tratamento, mas exigem conhecimento técnico-científico por parte do cirurgião-dentista e aplicação da técnica de laser terapia, o que pode dificultar a implantação deste no Sistema Único de Saúde (SUS). Os autores concluíram que, pelo fato de o Ministério da Saúde ser o responsável pela publicação do protocolo criado, é importante o trabalho multidisciplinar e integrado entre as equipes da área de saúde – médicos e cirurgiões-dentistas – para que se garanta ao paciente maior longevidade, instituindo-se a prevenção e o tratamento de forma correta.

## 4 DISCUSSÃO

Diante dos estudos realizados pela revisão de literatura, tem-se que: Paz et al. (2014), Sousa et al. (2018) e Luciano e Dominguete (2018) concordam que há uma relação entre o uso de bisfosfonatos com o risco de desenvolvimento da osteonecrose.

Forte e Frascino (2016), Barbosa et al. (2016), Mattis et al. (2016), Sousa (2016) e Costa et al. (2016), Scariot (2018) e Chuengue e Rodrigues (2018), afirmam que a maior chance de aparecimento da osteonecrose está em procedimentos orais invasivos, como cirurgias. Paz et al. (2014) acrescentam que esse fato pode ser explicado por uma interferência na angiogênese e na remodelação óssea por conta do uso dos bisfosfonatos.

Mattis et al. (2016) advertem que a reabilitação oral com implantes em pacientes que fazem o uso desses medicamentos carrega consigo um grande risco de desenvolvimento de osteonecrose, por ser um procedimento invasivo e como consequência pode haver a perda do implante, assim como Scariot (2018) também relata.

Santos (2017) aponta que a utilização do bisfosfonatos pode se relacionar à diminuição da movimentação ortodôntica durante um tratamento, apesar de não haver evidências suficientes, porém explica que isso depende do grau de invasividade da ortodontia no paciente.

Mattis et al. (2016), Costa et al. (2016), Forte e Frascino (2016), Tavares et al. (2016), Scariot (2018), Chuengue e Rodrigues (2018) e Luciano e Dominguete (2018) constataram que a via de administração intravenosa é a mais frequente nos casos de osteonecrose relacionada à medicação em relação às demais vias. A incidência da patologia é mais frequente em mulheres do que em homens, e em idosos do que em jovens, o que pode ser explicado pelo fato de o idoso ter maior predisposição a doenças que necessitam do uso do medicamento, como a osteoporose, como explicam Aiex et al. (2015), Barbosa et al. (2016), Ferreira et al. (2017) e Chuengue e Rodrigues (2018). Ainda Chuengue e Rodrigues (2018) relatam que a idade média é de 68 anos para intercorrência da doença. Paz et al. (2014) esclarecem que a incidência da osteonecrose é maior em pacientes oncológicos.

Forte e Frascino (2016) concluem que na mandíbula há mais ocorrência da doença em relação à maxila. Chuengue e Rodrigues (2018) afirmam que a lesão tem característica dolosa, ulcerada, com edema, secreção e exposição do osso necrótico.

Devido à maior longevidade dos pacientes portadores de HIV, Antero et al. (2019) afirmam que o uso de bisfosnatos por conta de doenças ósseas que podem ser adquiridas com o envelhecimento também aumenta. Com isso, cresce o risco de desenvolvimento da osteonecrose, caso tais pacientes venham a se submeter a tratamentos odontológicos invasivos.

Lima et al. (2017) observaram que o principal microrganismo encontrado na osteonecrose foi o *Actinomyces* spp, mas a biologia molecular concluiu que existem outras bactérias relacionadas à doença; assim, não há como classificar os microrganismos específicos da doença, precisando então de estudos mais abrangentes sobre essa relação.

Forte e Frascino (2016), Tavares et al. (2016), Costa et al. (2016), Sousa (2016) concluem que para que a patologia seja prevenida é necessário conhecimento por parte dos profissionais da saúde, tanto o médico quanto o cirurgião-dentista, sobre os riscos que o uso do medicamento traz ao paciente. Sousa (2016), Forte e Frascino (2016), Sousa et al. (2018) e Antero et al. (2019) enfatizam a importância do trabalho em equipe multidisciplinar para a prevenção da osteonecrose, além da necessidade da visita do paciente ao cirurgião-dentista antes de iniciar o tratamento com o uso de bisfosfonatos, para que focos de possíveis infecções sejam eliminados, sendo este o melhor preventivo até então, diante da opinião de Sousa (2016) e Pinto et al. (2017). Já Costa et al. (2019) observaram que profissionais mulheres estão mais inclinadas à atitude preventiva quando comparadas aos homens.

Mallmann (2015) através de seu estudo sobre a confiabilidade do exame CTX (marcador sérico de reabsorção óssea) diante da patologia, concluiu que o exame não deve ser usado isoladamente e sim como ferramenta de auxílio por não ser um exame totalmente confiável até o presente estudo. Mallmann (2015), Mattiset al. (2016), Costa et al. (2016), Santos (2017) e Ferreira et al. (2017) concordam que uma anamnese bem detalhada é fonte de diagnóstico e prevenção da osteonecrose relacionada com o uso de bisfosfonatos. Barbosa et al. (2016), Ferreira et al. (2017) e Sousa et al. (2018) apontam o protocolo preventivo proposto pela Associação

Americana de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial como eficiente na prevenção da osteonecrose quando relacionada ao uso de bisfosfonatos.

Barbosa et al. (2016), Pinto et al. (2017) e Luciano e Domingue (2018) concordam que até então não há um tratamento totalmente eficaz da patologia. Já Sousa (2016) e Tavares et al. (2016) afirmam que é possível o tratamento com antibioticoterapia e bochechos, ou através de outros meios quando não se obtém sucesso diante destes.

Forte e Frascino (2016) asseveram que a melhor alternativa de tratamento são os preventivos, como os restauradores e periodontais, para que não ocorra uma infecção secundária que possa acarretar maior complicação.

Scariot (2018) mostrou em sua pesquisa que o tratamento mais proposto na maior porcentagem dos casos foi o de antibioticoterapia associada à laserterapia, cirurgia e uso de solução antisséptica.

Zanata et al. (2014), Sousa (2016) e Pinto et al. (2017) concluem que boa higiene bucal e frequentes visitas ao cirurgião-dentista são cuidados que levam à prevenção da osteonecrose e podem contribuir para o sucesso do tratamento da osteonecrose em paciente usuário de bisfosfonatos.

## 5 CONCLUSÃO

Os pacientes que fazem uso de medicamento da classe dos bisfosfonatos correm risco de desenvolvimento da osteonecrose, quando submetidos a procedimentos odontológicos invasivos, como cirurgias. Até o presente estudo, não há um tratamento totalmente eficaz para a patologia e a ênfase está na prevenção da doença. Destarte, é indispensável o conhecimento da patologia, dos seus riscos e cuidados, especialmente a prevenção, por parte tanto do cirurgião-dentista, quanto do médico que acompanha o caso, assim como por parte do paciente. Dentre os aspectos preventivos, destacam-se o protocolo desenvolvido pela Associação Americana de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, as visitas ao cirurgião-dentista antes de iniciar o tratamento com bisfosfonatos para remoção dos focos infecciosos, e os cuidados com a higiene oral.

## REFERÊNCIAS

- Paz FJS, Paiva THS, Barbosa KGN. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *Clípe Odonto* 2014; 6(1): 59-68. Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%2013.pdf>.
- Zanata A, Felin GC, Bona MC, Sawasaki R, Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Rev. Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial* 2014; 55(2): 115-120. Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%2014.pdf>.
- Mallmann BS. Avaliação da correlação entre o uso dos bisfosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/147175/000998558.pdf?sequence>
- Aiex LS, Jimenez MVJ, Milena AP. Osteonecrose mandibular relacionada com bisfosfonatos orais em paciente idosa polimedicada. *Rev. Bras. Med. Fam. Comunidade* 2015; 10(36): 1-7. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/878613/748-7354-1-pb.pdf>
- Barbosa IS, Machado AL, Santos ILL, Barbosa LA, Lima NNM, Jardim JF. Osteonecrose Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos. *Jornada Odontológica dos Acadêmicos da Católica* 2016; 2(2). Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/joac/article/view/1722>.
- Forte ACCBA, Frascino AVM. Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica. *Atas de Ciências da Saúde* 2016; 4(1): 12-22. Disponível em: <http://www.revistaseletronicas.fmu.br/index.php/ACIS/article/view/1069>.
- Tavares HH, Almeida JS, Mourão CF, Meira R, Ribeiro J. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Rev. Ciência Atual* 2016; 8(2): 2-11. Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%208.pdf>.
- Mattis F, Gomes FV, Mayer L. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. *Rev. da ACBO* 2016; 5(1). Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%203.pdf>.
- Costa MS, Freitas VF, Silva MG, Moura MTAC, Macedo RAF. O uso de bisfosfonatos e sua relação com a odontogeriatrics. In: I Congresso Nacional de Envelhecimento Humano 2016; Natal. Disponível em: [http://www.editorarealize.com.br/revistas/cneh/trabalhos/TRABALHO\\_EV054\\_M D4\\_SA6\\_ID695\\_10102016124221.pdf](http://www.editorarealize.com.br/revistas/cneh/trabalhos/TRABALHO_EV054_M D4_SA6_ID695_10102016124221.pdf).

Sousa JZ. O papel do cirurgião-dentista frente ao uso de bisfosfonatos. [Trabalho de Conclusão de Curso]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2016.

Disponível

em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2016/JÉSSICA%20ZAMONELLI.pdf>.

Ferreira GE, Pereira CGM, Pereira GD, Sá GR, Alves LSA, Oliveira E et. al. Uso de bifosfonatos em idosos: complicações e condutas em odontologia. *Rev. Intercâmbio* 2017; v. X, ISSN - 2176-669X, p. 137-153. Disponível em:

<http://www.intercambio.unimontes.br/index.php/intercambio/article/view/207>.

Pinto AAC, Macedo LM, Moreira LIR, Alves JFCS, Lacerda JCT. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Facial* 2017; 17(1): 40-45. Disponível em:

<http://www.revistacirurgiabmf.com/2017/01/Artigos/08ArtigocasoclinicoOsteonecrose.pdf>.

Lima BKSL, Branco SJSC, Fontes VC, Pinheiro AJMCR, Hass V, Lima LG et. al. Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos. *Rev. Investig. Bioméd.* 2017; 9(2): 181-191. Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%2019.pdf>.

Santos RLX. Bisfosfonatos e suas implicações na ortodontia: revisão de literatura.

*Odontol. Clín.-Cient.* 2017; 16(2): 85-91. Disponível em: [http://cro-pe.org.br/site/adm\\_syscomm/publicacao/foto/130.pdf#page=17](http://cro-pe.org.br/site/adm_syscomm/publicacao/foto/130.pdf#page=17).

Sousa AS, Almeida VP, Taira J, SAVEDRA LF, Rodrigues IV, Giro G. Protocolo de Atendimento Odontológico de Pacientes em Tratamento com Bisfosfonatos. *Rev. Saúde* 2018; 12(1-2): 54-61. Disponível em:

<http://revistas.ung.br/index.php/saude/article/view/3278>.

Scariot R. Bisfosfonatos e implicações em odontologia: revisão e análise crítica da literatura [Trabalho de Conclusão de Curso]. Passo Fundo: Faculdade Meridional; 2018. Disponível

em: [https://www.imed.edu.br/Uploads/ROBERTA%20SCARIOT%20-%20Odonto%202018\(2\).pdf](https://www.imed.edu.br/Uploads/ROBERTA%20SCARIOT%20-%20Odonto%202018(2).pdf).

Chuengue EKV, Rodrigues G. Osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com bisfosfonatos: uma patologia secundária. *Rev. Saberes da Fac de São Paulo* 2018; 8(2). Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%2016.pdf>.

Luciano DMA, Dominguete MHL. Osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bisfosfonato. *Rev. da Universidade Vale do Rio Verde* 2018; 16(1): 1-12. Disponível em: <file:///E:/TCC/artigos%20de%20escolha/artigo%2011.pdf>

Costa LLR, Mendes TM, Santos LS, Mendes PHC. Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. *Rev. da Univ Vale do Rio Verde* 2019; 17(1): 1-8. Disponível em:

[http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/4981/pdf\\_891](http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/4981/pdf_891).

Antero SAF, Oliveira LZ, Ramos MEB, Israel MS. Prevenção da osteonecrose dos

maxilares por bisfosfonatos em pacientes do vírus da imunodeficiência humana. *Rev. Ciência Atual* 2019; 13(1): 2-18. Disponível em:  
file:///C:/Users/letic/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge\_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/365-1096-1-PB%20(1).pdf.

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial desta obra por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citadas as fontes.

Letícia Gonçalves Galvão

Rafaella Porto de Moura

Taubaté, novembro de 2019.