## Caso Clínico

# Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos

Surgical treatment for bisphosphonate-induced maxillary osteonecrosis: case reports

> Adriele Pereira de Jesus\* Francisnei Santos Sousa Filho\*\* Juliana Andrade Cardoso\*\* Antonio Varela Cancio\*\*\*\* Cinthia Coelho Simões \*\*\*\*\*\* Jener Gonçalves de Farias\*\*\*\*\*\*

#### Resumo

Introdução: os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados no tratamento de doenças osteolíticas, tais como mieloma múltiplo, osteoporose e doença de Paget. Uma complicação tardia dessa medicação é a osteonecrose em ossos maxilares. Esta é definida como desenvolvimento de osso necrótico na cavidade bucal de paciente em tratamento atual ou prévio com bisfosfonato, após sofrer algum procedimento cirúrgico bucal invasivo, sem ter realizado radioterapia. Objetivo: descrever, por meio de relatos de casos, a opção de técnica cirúrgica para tratamento da osteonecrose por bisfosfonatos. Materiais e método: em todos os casos relatados, a terapêutica cirúrgica contou com osteotomia e remoção cirúrgica do sequestro ósseo, debridamento, irrigação com soro fisiológico e sutura contínua simples. Resultados: o controle clínico pós--operatório evidenciou boa cicatrização, melhora considerável da lesão e reepitelização significativa, em curto e longo período. Conclusão: os pacientes devem passar por um criterioso exame odontológico, antes do uso desses medicamentos. Nenhum tratamento cirúrgico invasivo deve ser realizado durante a terapia com esses fármacos.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Cirurgia bucal. Osteonecrose. Osteonecrose associada aos bisfosfonatos.

http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790

Graduando em Odontologia pela FAS/Unime, Lauro de Freitas, Bahia.

Cirurgiã-dentista pela Faculdade Unime de Ciências Agrárias e da Saúde (FAS/Unime), Lauro de Freitas, Bahia.

Especialista em Estomatologia pela FAS/Unime, Lauro de Freitas, Bahia. Mestre em Estomatologia Clínica pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Professora do Curso de Odontologia da FAS/Unime, Lauro de Freitas, Bahia. Professora do Curso de Odontologia da Uninassau Salvador e Uninassau Lauro de Freitas, Bahia.

Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF) pela Universidade de Pernambuco, Faculdade de Odontologia de Pernambuco (FOP-UPE). Mestre em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal da Bahia. Doutorando em Biotecnologia na Universidade Estadual de Feira de Santana. Staff do Serviço de CTBMF do Hospital Clériston Andrade - Sesab.

Doutora em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas pelo Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia (ICS-UFBA), Salvador, Bahia. Professora do Curso de Odontologia da FÁS/Unime, Lauro de Freitas, Bahia. Professora do Curso de Odontologia da Uninassau Salvador, Bahia, Brasil.
Mestre em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela FOP-UPE. Doutor em Estomatologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB). Professor Titular

da Universidade Estadual de Feira de Santana. Professor do Curso de Odontologia da FAS/Unime.

## Introdução

Os bisfosfonatos são análogos do pirosfosfato que inibem a mineralização do osso, reduzem a renovação óssea de forma dose-dependente, inibindo o recrutamento, promovem suicídio celular dos osteoclastos e, de forma indireta, estimulam as atividades dos osteoblastos<sup>1</sup>.

Essa classe medicamentosa tem sido amplamente empregada no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose, osteopenia, doença de Paget, na prevenção de metástases ósseas de mieloma múltiplo e tumores de mama e próstata<sup>2,3</sup>.

Apesar dos benefícios dos bisfosfonatos, uma complicação de difícil manejo decorrente desse uso é a osteonecrose. Esta é uma condição irreversível, na qual o tecido ósseo não sofre remodelação e necrosa, mesmo o paciente não apresentando histórico de radioterapia em cabeça e pescoço<sup>3</sup>.

A osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas de pacientes sob terapia de bisfosfonatos que foram submetidos a procedimentos odontológicos invasivos ou em casos de infecções secundárias e traumatismos<sup>4</sup>.

Dessa forma, o presente artigo tem como objetivo apresentar três casos clínicos de osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de bisfosfonatos, com cura por meio de tratamento cirúrgico, descrevendo as suas características clínicas, histopatológicas e imaginológicas.

## Casos clínicos

#### Caso 1

Paciente do sexo feminino, faioderma, 63 anos, foi encaminhada pela Assistência Multidisciplinar em Oncologia (AMO) à disciplina de Propedêutica Cirúrgica 2, da União Metropolitana para o Desenvolvimento de Educação e Cultura (Unime), Lauro de Freitas, em outubro de 2013, onde foi atendida após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

A paciente havia sido submetida à exodontia da unidade 46 há 6 meses e não apresentava reparação tecidual total na região. Na história médica pregressa, foi relatado carcinoma basocelular de ombro esquerdo com margem comprometida, reabordado cirurgicamente, além de hipotireoidismo, nefrectomia, diverticulite sintomática, hérnia de hiato e mieloma múltiplo com estadiamento III-A. Para o mieloma múltiplo, em janeiro de 2010, a paciente foi tratada inicialmente com 32 ciclos de Velcade a cada 5 dias, durante 6 meses. Na mesma data, iniciou tratamento com Zometa a cada 28 dias, durante 2 anos e 4 meses. Após o início da terapia com bisfosfonatos, foi realizada exodontia, não apresentando reparação tecidual total da região após 6 meses do procedimento. Diante da suspeita de osteonecrose, o uso do Zometa foi suspenso.

No exame físico intrabucal, observou-se lesão com tecido de granulação hiperplasiado e com secreção purulenta. Foi requisitada uma radiografia periapical, pela qual foi possível observar ausência de formação óssea no alvéolo após um ano e meio do procedimento cirúrgico e presença de um septo inter-radicular acima do rebordo alveolar (Figura 1 – A e B).

Foi aplicada anestesia local pela técnica infiltrativa, logo em seguida foi realizada incisão do tecido mole hiperplasiado, tendo acesso ao sequestro ósseo, o qual foi removido com uso de alveolótomos e brocas cirúrgicas de alta rotação, seguindo-se com irrigação com soro fisiológico e sutura. Foram prescritos os medicamentos Dipirona sódica e Nimesulida por 3 dias, além de Amoxicilina por 7 dias (Figura 1 – C).

O exame histopatológico evidenciou tecido ósseo necrótico, com áreas de reabsorção e ausência de células em suas lacunas (Figura 1-D). O controle clínico pós-operatório evidenciou boa cicatrização, observou-se melhora considerável da lesão e reepitelização significativa pelo período de um ano e um mês (Figura 1-E e F).

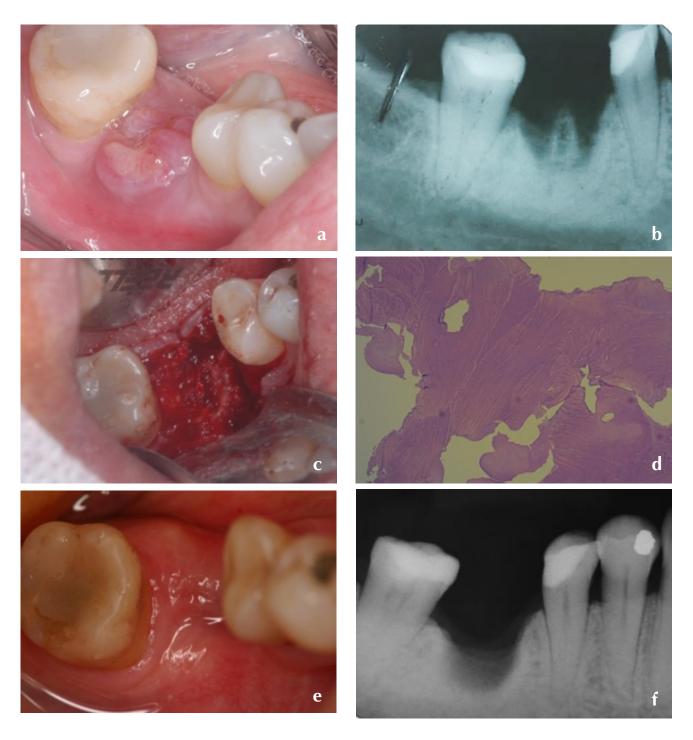


Figura 1 – A) Vista do exame físico intrabucal, evidenciando lesão com tecido de granulação hiperplasiado e com secreção purulenta; B) Radiografia periapical: observa-se ausência de formação óssea no alvéolo após um ano e meio do procedimento cirúrgico e presença de septo inter-radicular acima do rebordo alveolar; C) Aspecto transcirúrgico: observa-se a presença de osso necrótico; D) Exame histopatológico: evidência de tecido ósseo necrótico, com áreas de reabsorção e ausência de células em suas lacunas; E) Aspecto intrabucal pós-operatório, com completa cicatrização e reepitelização; F) Radiografia periapical de controle pós-operatório após 45 dias do procedimento cirúrgico.

Fonte: autores.

#### Caso 2

Paciente do sexo masculino, faioderma, 83 anos, apresentou-se ao Curso de Extensão em Cirurgia Bucal da Unime, encaminhado pelo oncologista devido à presença de sequestro ósseo unilateral em mandíbula.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o paciente informou que o surgimento da lesão ocorreu há um ano e houve aumento de tamanho, apresentando-se no momento com sintomatologia dolorosa e secreção purulenta eventual. Na história médica pregressa, foi constatado câncer de próstata, tratado por um período de dez anos, com uso de bisfosfonato intravenoso, Zometa 4 mg, a cada 28 dias, associado à radioterapia, tendo sido o paciente submetido à exodontia da unidade 47 durante esse tratamento.

No exame físico intrabucal, verificou-se exposição do osso necrótico infectado, ausência de secreção na referida região e aumento de volume da mucosa jugal da área associada. O exame radiográfico panorâmico evidenciou imagem de sequestro ósseo fracamente radiopaco em corpo e ramo da mandíbula do lado direito, próximo ao alvéolo dentário (Figura 2 – A e B). Os exa-

mes complementares hematológicos situaram-se dentro dos valores de referência e, após o contato com a oncologista do paciente, procedeu-se o tratamento cirúrgico a partir da seguinte sequência: anestesia local por bloqueio alveolar inferior, lingual e bucal, incisão reta desde o triângulo retro molar até o 2º pré-molar inferior direito, descolamento do retalho total vestibular e lingual, osteotomia e remoção cirúrgica do sequestro ósseo, debridamento, irrigação com soro fisiológico e sutura contínua simples (Figura 2 – C e D).

O protocolo farmacológico contou com antibioticoterapia pré-operatória de 2 gramas de Cefalexina (Keflex) 1 hora antes do procedimento, manutenção da antibioticoterapia por 15 dias com Cefalexina 500 mg, de 6/6 horas, e Dipirona sódica pós-operatória, por 4 dias.

O exame anatomopatológico (Figura 2 – E) revelou fragmentos de massa do tecido ósseo lamelar desvitalizado, com espaços medulares preenchidos por tecido necrótico e regiões de hemorragia antiga, sendo confirmada a suspeita de osteonecrose.

O paciente realizou consultas periódicas de 6 em 6 meses e, após 5 anos, apresentou boa cicatrização, com melhora considerável da lesão e reepitelização significativa (Figura 2-F).

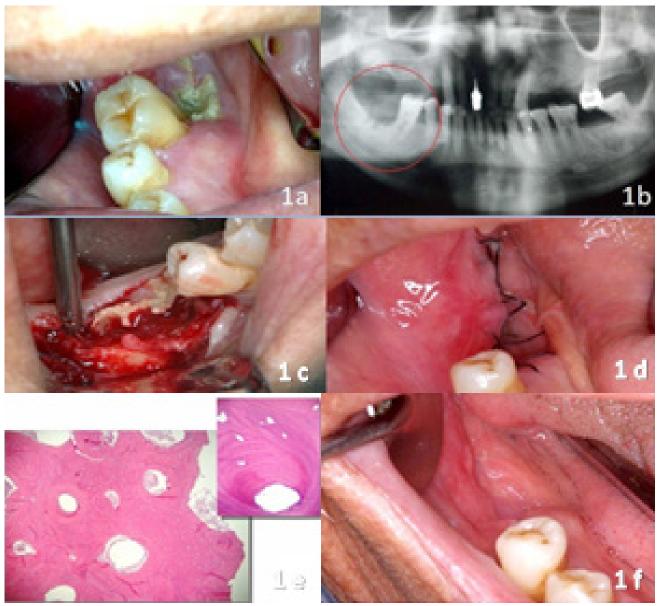


Figura 2 – A) Vista intrabucal com exposição do osso necrótico infectado; B) Radiografia panorâmica evidenciando imagem de sequestro ósseo fracamente radiopaco em corpo e ramo da mandíbula do lado direito; C) Aspecto transcirúrgico da remoção do sequestro ósseo; D) Sutura contínua simples realizada; E) Exame anatomopatológico revelando fragmentos de massa do tecido ósseo lamelar desvitalizado, com espaços medulares preenchidos por tecido necrótico e regiões de hemorragia antiga; F) Aspecto intrabucal pós-operatório evidenciando reepitelização significativa com boa cicatrização.

Fonte: autores.

#### Caso 3

Paciente do sexo feminino, faioderma, 65 anos, compareceu à disciplina de Propedêutica Cirúrgica 2 da Unime, em agosto de 2011. Encaminhada pelo oncologista devido à presença de sequestro ósseo unilateral em mandíbula.

Quando questionada sobre a história médica pregressa, a paciente relatou câncer de mama tratado por um período de 3 anos com bisfosfonato intravenoso Zometa, a cada 20 dias. Durante o tratamento, a paciente foi submetida à exodontia da unidade dentária 35.

Após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, procedeu-se com o exame físico intrabucal, no qual se verificou exposição de osso necrótico infectado, com presença de secreção na referida região e aumento de volume da mucosa jugal da área associada (Figura 3 – A). O exame radiográfico panorâmico evidenciou ima-

gem de sequestro ósseo em mandíbula na região edêntula (Figura 3 – B).

Foi realizada anestesia local pela técnica de bloqueio regional do nervo alveolar inferior. O sequestro ósseo foi removido com uso de alveolótomos e também de brocas cirúrgicas de alta rotação. Verificou-se a necessidade de remover as unidades 34 e 36, devido à área necrosada. Em seguida, foi realizada irrigação do alvéolo com soro fisiológico e,

posteriormente, sutura (Figura 3 – C a E). Para o pós-operatório, foi realizada prescrição medicamentosa de Cefalexina, Dipirona sódica e Nimesulida.

O controle clínico pós-operatório evidenciou ótima cicatrização (Figura 3 – F), observou-se melhora considerável da lesão e reepitelização significativa. Durante o período de 3 anos, o paciente foi proservado, realizando consultas periódicas a cada 6 meses.



Figura 3 – A) Vista intrabucal inicial evidenciando exposição de osso necrótico infectado, com presença de secreção e aumento de volume da mucosa jugal da área; B) Exame radiográfico panorâmico: imagem de sequestro ósseo em mandíbula na região edêntula; C) Aspecto transcirúrgico com remoção do sequestro ósseo; D) Dentes extraídos e sequestro ósseo removido; E) Pós-operatório imediato com sutura realizada; F) Vista intrabucal do pós-operatório tardio evidenciando ótima cicatrização.

## Discussão

Os bisfosfonatos fazem parte de uma classe de medicamentos capazes de modificar a história natural de neoplasias malignas que podem provocar metástases ósseas, como o mieloma múltiplo, cânceres de próstata e de mama. Podem também modular o metabolismo ósseo em enfermidades como osteoporose e doença de Paget, tornando-se uma terapia padrão para esses pacientes<sup>5,6</sup>. Fato esse ratificado pelos três casos em questão, uma vez que os pacientes realizaram tratamento com esse grupo farmacológico.

Os bisfosfonatos agem inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, gerando alterações citoesqueléticas, reduzindo significantemente a capacidade reabsortiva dos osteoclastos e induzindo-os à apoptose, tendo como resultado a diminuição da taxa remodeladora e reabsortiva, além de estimularem a atividade osteoblástica<sup>7</sup>. A osteonecrose associada aos bisfosfonatos é definida pela Associação Americana dos Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) como: "[...] tecido ósseo exposto na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas em pacientes em tratamento atual ou prévio com bisfosfonato, que não apresentam histórico de radioterapia de cabeça e pescoço"<sup>8</sup>.

Uma vez que a mandíbula e a maxila possuem um grande suprimento sanguíneo em comparação a outros ossos do corpo e devido ao seu rápido poder de renovação, à alta rotatividade óssea por causa dos dentes e a uma presente remodelação óssea diária em torno dos ligamentos periodontais, os bisfosfonatos concentram-se muito nesses ossos. Logo, o osso exposto é resultado direto da ação dessas drogas sobre a remodelação e reposição óssea<sup>5,9</sup>.

A incidência e a gravidade da osteonecrose associada ao uso de medicamentos estão diretamente relacionadas com a dose, o modo de administração e a duração do tratamento. O desenvolvimento dessa lesão é tipicamente observado em pacientes com uso de bisfosfonatos de alta potência, alta dose de nitrogênio e administrado por via intravenosa<sup>10</sup>, corroborando os casos relatados, em que os pacientes fizeram uso de Zometa.

Alguns estudos mostraram que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos parece estar mais relacionada à administração intravenosa, com aplicação mensal, por um período maior que três anos. Porém, os muitos pacientes em tratamento de osteoporose que usam os bisfosfonatos por via bucal por um longo período podem apresentar o desenvolvimento dessa lesão, já que o tempo de uso é um dos fatores de risco<sup>11</sup>.

A exodontia constitui o fator local mais prevalente entre os portadores dessa complicação<sup>12</sup>, sendo também a infecção, a inflamação, a irritação e o trauma na mucosa derivados de dispositivos orais mal ajustados possíveis responsáveis por desencadear osteonecrose<sup>13,14</sup>.

Compreende-se que quimioterapia, terapia com eritropoietina, hemodiálise, hipotireoidismo, corticoterapia e diabetes mellitus são condições que, em associação com a terapia de bisfosfonatos, aumentam o risco de desenvolvimento da osteonecrose<sup>13</sup>, assim como idade, hábitos de fumar, obesidade e doenças da cavidade bucal são fatores favoráveis.

Nota-se que a osteonecrose associada a medicamentos também pode ocorrer espontaneamente, mesmo sem qualquer infecção ou tratamento dentário pré-existente, assim, é importante levar em consideração esse risco ao submeter esses pacientes ao tratamento odontológico<sup>15</sup>.

Clinicamente, observam-se ulcerações na mucosa bucal com exposição do osso subjacente, e o paciente pode se queixar de dor, parestesia e dificuldade mastigatória, levando a uma acentuada diminuição da qualidade de vida<sup>8-16</sup>. O aspecto radiográfico dessa condição pode apresentar esclerose óssea difusa, presença de sequestro, reação periosteal e fístula bucossinusal, assim como áreas radiolúcidas difusas. Radiografias panorâmicas podem detectar lesões osteolíticas, com envolvimento de cortical óssea<sup>17</sup>.

Os pacientes devem ser encaminhados a um cirurgião-dentista para uma avaliação criteriosa, com o objetivo de descartar e tratar qualquer doença dental antes do início da terapia antirreabsortiva, assim como instruções sobre modificações dietéticas devem ser realizadas com a finalidade de reduzir a ingestão de alimentos cariogênicos. Um tempo de aproximadamente um mês ou mais deve ser fornecido para o cirurgião-dentista completar o tratamento de condições

agudas, bem como para colocar em prática um plano de higiene bucal preventiva. Entende-se que o manejo de qualquer condição odontológica crônica pode ser iniciado concomitantemente enquanto gerencia os problemas agudos<sup>10</sup>. Nos casos relatados, os pacientes não passaram por essa avaliação, tendo realizado tratamentos invasivos após iniciada a terapia com bisfosfonatos.

O tratamento da osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos apresenta múltiplas abordagens. Na literatura, os protocolos utilizados incluem bochechos diários com clorexidina a 0,12% e acompanhamento regular do paciente; terapia antimicrobiana baseada em cultura e antibiograma e debridamento cirúrgico. Há também abordagens mais radicais, com ressecções e reconstruções primárias ou secundárias, que deve ser restrita aos casos mais avançados, quando há a presença de fratura patológica, fístula extrabucal e osteólise, estendendo-se à borda da mandíbula ou ao seio maxilar<sup>18</sup>. Limitações, insucessos e desvantagens das terapêuticas mais conservadoras fizeram com que os cirurgiões-dentistas buscassem o método cirúrgico, a fim de evidenciar resultados clínicos mais satisfatórios e positivos.

A terapêutica cirúrgica com debridamento foi a utilizada para os pacientes em questão, obtendo resultados satisfatórios. Nos casos clínicos descritos, a remoção do osso necrosado mostrou uma boa resposta com reparo tecidual. Outra vantagem observada em relação ao tratamento conservador foi uma maior rapidez de resolução do problema, com resultados bastante aceitáveis, proporcionando ótima cicatrização em rebordo alveolar<sup>19</sup>, aspecto ratificado nos casos clínicos relatados.

É de suma importância que o cirurgião-dentista realize a coleta das informações médicas a respeito da saúde do paciente, isso inclui uma análise completa de todos os diagnósticos, da história do tratamento e de suas possíveis complicações bucais associadas com esse tratamento. Cirurgias para eliminação de focos infecciosos instalados bem como cirurgias preventivas para evitar a necessidade de procedimentos dentais invasivos futuros devem ser realizadas se o início do tratamento com esses medicamentos puder ser postergado. É importante a manutenção

de uma ótima higiene bucal, e todos os pacientes devem ser informados da predisposição a um possível desenvolvimento de osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos<sup>3</sup>.

## Considerações finais

Todo paciente que for submetido à terapia com bisfosfonatos deve, previamente, ser avaliado por um cirurgião-dentista e passar por uma adequação do meio bucal, visto a dificuldade do tratamento da osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Atualmente, o tratamento dos pacientes portadores de osteonecrose induzida por bisfosfonatos tem sido bastante discutido, de modo que a abordagem cirúrgica se mostrou eficaz por apresentar uma boa resolução, com cicatrização e reepitelização. Os pacientes dos casos ora relatados foram acompanhados por longo período, sem apresentar sinal de recidiva das lesões.

### **Abstract**

Introduction: Bisphosphonates are a group of medications used to treat osteolytic diseases such as multiple myeloma, osteoporosis, and Paget's disease. A late complication of this medication is osteonecrosis in the maxillary bones. It is defined as the development of necrotic bone in the oral cavity of a patient under current or with previous treatment with bisphosphonate and subjected to some invasive oral surgical procedure without radiotherapy. Objective: This study aimed to describe, through case reports, the option of a surgical technique for the treatment of osteonecrosis with bisphosphonates. Materials and Method: In all cases reported, surgical therapy included osteotomy and surgical removal of bone sequestration, debridement, irrigation with saline solution, and simple continuous suture. Results: The postoperative clinical control revealed satisfactory healing, considerable lesion improvement, and significant shortand long-term re-epithelialization. Conclusion: Patients should be subjected to a careful dental examination before using these medications. No invasive surgical treatment should be performed during therapy with these drugs.

*Keywords*: Bisphosphonate-associated osteone-crosis. Osteonecrosis. Oral surgery. Bisphosphonates.

## Referências

- Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Gardner P. Farmacologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2011.
- Ribeiro RC, Vitorino NS, Freitas PHL de, Souza RCN. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos orais: relato de caso. Rev de Odontol da Unesp 2011; 40(5):264-7.
- Milani CM, Lobo M, Carrilho E, Souza JA, Machado MAN. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. Odonto 2012; 20(39):27-33.
- Forte ACCB, Frascino AVM. Interação dos bisfosfonatos na cirurgia odontológica. Atas de Ciência da Saúde 2016; 4(1):12-22.
- Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate-Associated Mandibular Osteonecrosis. American Journal of Neuroradiology 2006; 27:1096-7.
- Melo AC, Bastos M, Bastos MR, Loureiro AS, Araújo SS. Jaw osteonecrosis in a patient suffering from multiple myeloma pathology secondary to pamidronate therapy. Rev Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2005; 27(3):221-2.
- Passeri LA, Bértolo MB, Abuabara A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfatos. Rev Bras Reumatol 2011; 51(4):401-7.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Journal of Oral Maxillofacial Surgery 2007; 65(3):369-76.
- Preidl RHM, Ebker T, Raithel M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann F. Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. Bio Med Central Gastroenterology 2014; 14(6):1-6.
- Chan BH, Yee R, Puvanendran R, Ang SB. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: prevention and management. Singapore Medical Journal 2018; 59(2):70-5.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Australian Endodontic Journal 2009; 35(3):119-30.
- Regezi J, Sciubba J, Jordan R. Patologia oral: correlações clinico patológicas. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2014 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2014; 72(10):1938-56.
- 14. Yamagata K, Uchida F, Kanno N, Yanagawa T, Bukawa H. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Intech Open 2017. Disponível em URL: https://www.intechopen.com/books/osteonecrosis/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw.
- Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health Management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw. Br Dent J 2017; 222(12):930.
- Reiriz ABR, Torzi PDMD, Lovat CP. Bisphosphonates and osteonecrosis of the Jaw: a case report. Clinics 2008; 63(2):28-4.
- 17. Ruggiero SL, Dodson TB, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2004; 62(5):527-34.

- Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: uma patologia secundária grave. Arqui Med 2009; 23(5):181-5.
- Caldas JC, Pontes JRM, Antunes HS. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico. Rev Bras Cancerol 2009; 55(2):151-5.

#### Endereco para correspondência:

Juliana Andrade Cardoso SMF Villas Trade. Av. Praia de Itapoan, Qd.19, Lt.6, Loja 5, Vilas do Atlântico CEP 42700-000 – Lauro de Freitas, Bahia Telefone: (71) 99108-6718 E-mail: juliandradec@gmail.com

Recebido: 24/10/18. Aceito: 18/12/18.