

# Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos

*Risks and complications to the facial bones after bisphosphonates use*

**Sylvio Luiz Costa de Moraes**

Chefe do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Crânio-Maxilo-Facial do Hospital São Francisco (RJ)

**Alexandre Maurity de Paula Afonso**

**Roberto Gomes dos Santos**

**Ricardo Pereira Mattos**

Membros do Serviço de Cirurgia e Traumatologia Crânio-Maxilo-Facial do Hospital São Francisco (RJ)

**Maiolino Thomaz Fonseca Oliveira**

**Darceny Zanetta-Barbosa**

Departamento de Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e Implantodontia da FO da Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

**Bruno Gomes Duarte**

Residente de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Federal de Bonsucesso (HFB), Rio de Janeiro, Brasil.

## RESUMO

A descoberta dos bisfosfonatos (BFs) como fármacos relacionados à inibição da reabsorção óssea os consagrou para o tratamento de pacientes portadores de osteoporose e de neoplasias com metástases ósseas, o que culminou com o seu uso ampliado. O presente trabalho tem por objetivo expor a importância da identificação dos pacientes que fazem uso dos BFs contribuindo assim para o adequado conhecimento sobre os riscos de complicações que acometem esses pacientes. O trabalho enfoca o emprego clínico dos BFs, os riscos que representam para os ossos da face, consideradas as suas características, bem como a importância de diagnosticar pacientes que fazem uso desses fármacos, a fim de orientá-los sobre o adequado tratamento odontológico a ser realizado, e desta forma contribuir para a redução da complicação que tem evolução imprevisível e consequências devastadoras para os pacientes.

Palavras-chave: cirurgia bucal; Odontologia; osteonecrose da arcada osseodentária associada aos bisfosfonatos; osteonecrose.

## ABSTRACT

The bisphosphonates (BFs) as a drug-related inhibition of bone resorption consecrates its to the treatment of patients with osteoporosis and cancer with bone metastases, which culminated with its expanded use. This study aims to explain the importance of identifying patients who make use of BFs thereby contributing to the adequate knowledge on risks related to these complications affecting patients. This study focuses on the clinical use of BFs, the risks it represents to the facial bones, considered its characteristics as well as the importance of diagnosing patients who use these drugs, in order to conduct them on the proper dental treatment to be held initially, and thus, to contribute to the reduction of complication that means an unforeseeable and devastating consequences for the patients.

Keywords: Oral Surgery; Dentistry; bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; osteonecrosis.

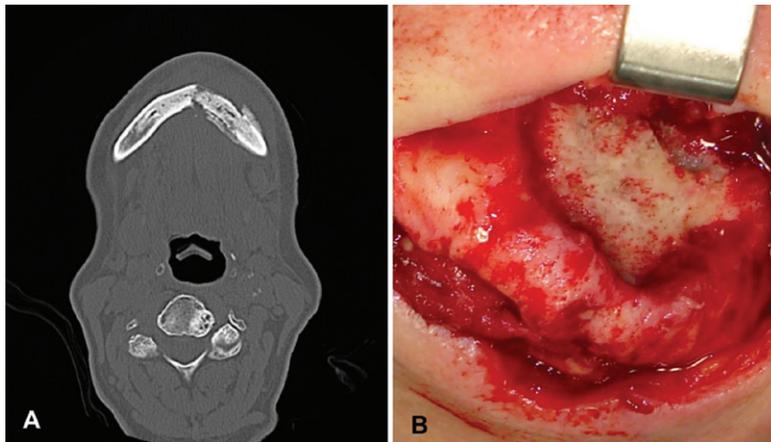
## Introdução

Entende-se por bisfosfonatos (BFs) os fármacos que possuem alta afinidade pela hidroxiapatita, sendo estes com atuação aos pirofosfatos (reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea) (1, 2). Em virtude dessas propriedades, os BFs são prescritos no tratamento de doenças que alteram o metabolismo ósseo (2, 3). A atuação dos BFs inicialmente ocorre pela inibição dos osteoclastos, ocorrendo também inibição dos osteoblastos (1). No entanto, a utilização desses fármacos pode estar relacionada com diversas complicações, sendo a Osteonecrose Induzida por Bisfosfonatos (OIB) uma complicação de extrema importância na prática de intervenções cruentas no complexo buco-maxilo-facial.

O diagnóstico de OIB, em geral, deve incluir três características: 1) paciente estar em tratamento atual com bisfosfonatos ou já ter feito uso do mesmo; 2) exposição de tecido ósseo na região crânio-maxilo-facial por mais de oito semanas e 3) paciente sem histórico de radioterapia na região dos maxilares (3).

Os efeitos colaterais dos BFs interferem no processo de remodelação óssea, portanto, todos os procedimentos dependentes desse processo passam a estar, no mínimo, alterados, senão comprometidos.

Frente a iminente possibilidade de OIB em pacientes que são submetidos a tratamentos médicos com o emprego de BFs, torna-se necessária a ênfase sobre o assunto com o objetivo de alertar os colegas da área de saúde para a necessidade da identificação desses pacientes no momento da anamnese, minimizando assim a morbidade consequente a procedimentos cruentos realizados nesses pacientes (Figura 1).



**Figura 1.** A- Tomografia Computadorizada em corte axial de paciente do gênero feminino, com história de Câncer de Mama, submetida a tratamento com Ácido Zoledrônico há 12 anos, evidenciando alteração de trabeculado ósseo da mandíbula (eburnificação)

B- Foto trans-operatória da mesma paciente, portadora de OIB manifesta 30 dias após exodontia de elemento no arco central da mandibular. Em destaque observa-se a coloração amarelada, correspondente ao osso desvitalizado

## Histórico

Nos anos 60, descobriu-se que o pirofosfato de cálcio apresentava-se como regulador fisiológico da calcificação e reabsorção óssea (1), presente na urina e no soro (1). Como desvantagem dessa substância, cita-se a sua inativação por enzimas da mucosa gastrointestinal (1), o que inviabiliza o seu uso por via oral (1).

Em meados de 1960, foram desenvolvidos os BFs, que são análogos aos pirofosfatos, sendo estes relacionados com a inibição da reabsorção óssea e

calcificação heterotrópica (1), esse composto diferencia-se do primeiro pela presença de uma molécula de Carbono (C) no lugar da molécula de Oxigênio (O<sub>2</sub>), o que é responsável pela maior afinidade dessas substâncias pelo tecido ósseo, de acordo com MARTINS (4).

Os BFs são as substâncias eleitas para o tratamento de pacientes portadores de doenças benignas ou condições que alteram o equilíbrio entre neoformação e reabsorção óssea e, ainda, empregados na prevenção das metástases de doenças malignas e outras situações recentemente descritas (1-3).

São derivados dos BFs o alendronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, zoledronato, clodronato, etidronato e tiludronato.

## Farmacologia e Mecanismo de Ação dos Bisfosfonatos

Do ponto de vista farmacológico, os BFs podem ser subdivididos em: 1) BFs nitrogenados (BFsN) e BFs não nitrogenados (BFsnN); 2) e em três gerações – estas relacionadas com a potência dos mesmos (7), cabendo lembrar que os de terceira geração são mais potentes do que os de segunda e estes, mais potentes do que os de primeira (5).

Os BFsN são representados por: alendronato, ibandronato, incadronato, olpadronato, pamidronato, risedronato e zoledronato. Dentre os BFsnN citam-se: clodronato, etidronato e tiludronato.

Com relação ao uso desses fármacos, os BFs podem ser empregados por via endovenosa (EV) ou por via oral (VO) (6), sendo os primeiros utilizados nos pacientes portadores de neoplasias malignas com metástases ósseas (ex: carcinoma de mama e próstata) e os segundos utilizados no tratamento de pacientes com osteopenia, osteoporose, doença de Paget (Figura 2), osteogênese imperfeita em crianças (6, 7).

O mecanismo de ação dos BFs é similar em todos os grupos, ou seja, esses fármacos são responsáveis por inibir o processo de descalcificação, uma vez que atuam inibindo os osteoclastos (que sofrem apoptose) (2). Como resultado da inibição da atuação dos osteoclastos, ocorre um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, uma vez que ocorre uma alteração também na ação dos osteoblastos, o que torna reservado o prognóstico de procedimentos que dependam do processo de neoformação e cicatrização óssea.

Ao compararmos os BFs, aqueles compostos por molécula de nitrogênio (BFsN), apresentam uma maior afinidade pelas moléculas de cálcio (Ca<sup>2+</sup>) circulantes ou presentes no tecido ósseo (8), sendo portanto, mais potentes.

Ainda do ponto de vista farmacológico, os BFs apresentam-se com meia vida curta, no plasma por poucas horas, porém os mesmos podem permanecer nos tecidos ósseos por aproximadamente 10 (dez) anos, ocorrendo a sua liberação nos casos onde ocorra trauma ósseo que gera reabsorção e neoformação óssea de acordo com LUZ (9).

## Emprego Clínico e Efeitos Adversos

O tratamento da osteoporose sempre permeou os estudos médicos. Os BFs, em virtude dos seus mecanismos de ação citados anteriormente, são largamente utilizados no tratamento de alterações no metabolismo ósseo (10).

Os BFs EV apresentam-se efetivos para a prevenção e redução da hipercalemia, metástases ósseas e fraturas, sendo amplamente utilizados em pacientes em tratamento de neoplasias, não exercendo influência sobre a lesão, apenas melhorando a qualidade de vida do paciente.

Desde o desenvolvimento dos BFs estes fármacos foram amplamente utilizados.

Em meados de 2001, surgiram diversos relatos de pacientes que apresentavam sinais sugestivos de osteomielite recorrente, com sequestros ósseos e drenagem de secreção purulenta, sendo comum a esses pacientes o uso prévio de BFs seguido de exodontias (7).

Os pacientes foram diagnosticados posteriormente e classificados como portadores de OIB (7). Esta é indubitavelmente a complicação mais comum.

No tocante à possibilidade de desenvolvimento de OIB, os BFs EV apresentam maiores riscos de ocorrência em virtude de sua maior potência quando comparados com os BFs VO, embora estes estejam vinculados a taxas de OIB, sendo esta complicação observada em pacientes que fazem uso dessa medicação por mais de 03 (três) anos (10).

O fato mais relevante é que a OIB tem evolução lenta e contínua, o que significa um desfecho imprevisível, pela grande possibilidade de mutilações impostas pela condição e pelas limitações dos tratamentos cirúrgicos.

De acordo com a literatura, algumas outras complicações estão relacionadas com o uso dos BFs. Uma alteração

cardíaca de extrema importância que deve ser investigada nos pacientes que fazem uso de Ácido Zoledrônico (Zometa®) é a Fibrilação Atrial que pode ser observada nos pacientes, nas fases de pré, trans e pós-operatório (11).

A utilização dos BFs também pode estar relacionada com complicações renais, distúrbios gastrointestinais (dor abdominal, vômito, esofagite), de acordo com MARTINS (4).

Quanto a OIB, essa pode ser classificada em 05 (cinco) estágios, de acordo com a tabela I.

**Tabela I.** Classificação dos estágios da OIB nos maxilares (adaptado de FANTASIA (8))

Estágio	Descrição
<b>De Risco</b>	Pacientes em tratamento com BFs, sem exposição óssea aparente, assintomáticos
<b>Estágio 0</b>	Ausência de exposições ósseas de alterações clínicas mas com alterações radiográficas
<b>Estágio 1</b>	Exposição óssea assintomática sem evidência de inflamação ou infecção
<b>Estágio 2</b>	Exposição de tecido necrótico associado a dor, eritema, inflamação e infecção com ou sem drenagem de secreção purulenta
<b>Estágio 3</b>	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, inflamação, infecção e com um mais sintomas: exposição óssea além do processo alveolar com fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oral ou buconasal, osteólise entendendo para base da mandíbula ou assoalho seio maxilar

## O que Muda na Rotina Odontológica?

De acordo com MIGLIORATI *et al.* (12), na avaliação odontológica dos pacientes que serão submetidos ao tratamento com BFs, deve-se realizar previamente: 1) avaliação intra e extraoral completa bem como exames de imagem para avaliar a saúde periodontal e condição dos elementos dentários bem como a presença de dentes retidos; 2) avaliação e adequação do meio bucal para diminuir os riscos de infecção; 3) extração de elementos dentários com indicação e 4) restauração de elementos dentários e orientações de higiene oral.

A anamnese adequada dos pacientes é de extrema importância. A opinião dos autores vai ao encontro do trabalho publicado por FANTASIA (8), no qual se reforça essa ideia, uma vez que os pacientes podem se esquecer dos fármacos dos quais já fizeram uso (Figura 3).

Com o objetivo de evitar eventuais omissões de informações, por esquecimentos, por parte dos pacientes, os autores recomendam o emprego de um formulário para todos os pacientes, por ocasião da primeira consulta independente de faixa etária. O formulário também é empregado para os antigos pacientes que prosseguem em tratamento. Este formulário deve ser anexado à ficha clínica, prontuário ou questionário de saúde utilizado como instrumento de anamnese (12, 13). Outra utilidade desse documento é constituir peça importante para elaboração de consentimento informado.

Trata-se de registro de informação relevante para a segurança dos pacientes e para os profissionais.

A título de sugestão, no início do texto deve-se citar:

“Prezado (a) paciente. De acordo com as publicações científicas que integram a ‘literatura médico-odontológica’, considerando a possibilidade de efeitos colaterais sobre os ossos maxilares, torna-se extremamente importante saber se você faz ou fez uso de um dos medicamentos abaixo relacionados, a base de BISFOSFONATOS: ÁCIDO ZOLEDRÔNICO, ALENDRONATO, CLODRONATO, ETIDRONATO, IBANDRONATO, INCADRONATO, OLPADRONATO PAMIDRONATO, RESIDRONATO e TILUDRONATO (remédio para os ossos)”

A seguir, inserir os tipos de BFs disponíveis, sob a forma de “coluna” para facilitar a leitura. Os respectivos fármacos podem ser encontrados no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF), edição 2012-2013 (15).

Ao final da lista, os autores recomendam os seguintes textos para o fecho do documento, uma vez que existem duas possibilidades de afirmativa por parte dos pacientes:

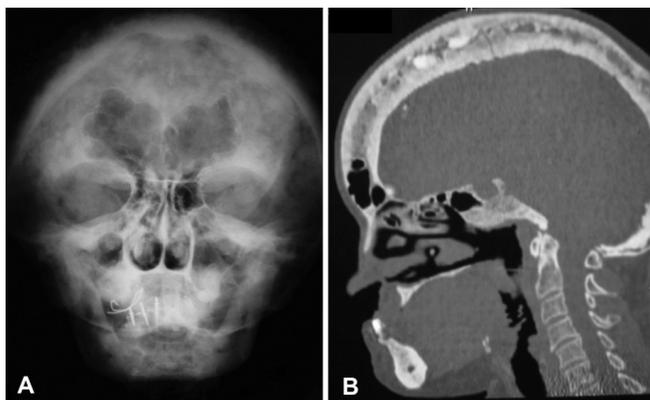
- a) “ ( ) Esclareço que utilizo ou utilizei o(s) medicamento(s) acima entre parênteses.
- b) “ ( ) Declaro para todos os fins que não utilizo nem utilizei nenhum dos medicamentos listados acima.”

A partir daí o paciente assina e data o formulário.

Em relação aos BFs, não somente o seu uso deve ser investigado, mas também a dosagem, frequência e duração do tratamento, pois todos esses fatores representam risco para o desenvolvimento de OIB (6).

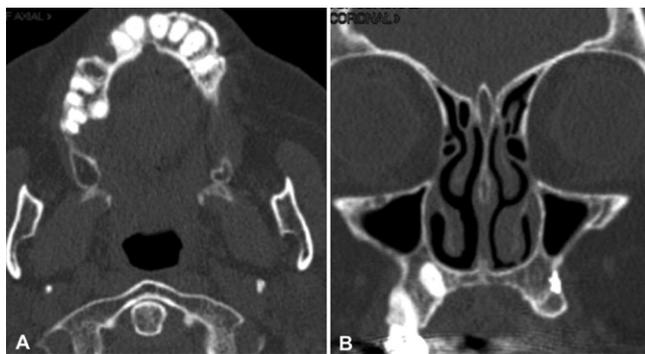
O reconhecimento de quadros de OIB torna-se de extrema importância para o odontólogo, uma vez que a região buco-maxilo-facial apresenta-se como a região mais comumente acometida, em virtude da sua maior exposição à infecção, traumas por aparelhos protéticos, microtraumas no tecido ósseo decorrentes dos movimentos mastigatórios (6).

De acordo com FANTASIA (8), procedimentos odontológicos de rotina (profilaxia, procedimentos periodontais não cirúrgicos, restaurações e confecção de aparelhos protéticos) podem ser realizados em pacientes que fazem uso de BFs, sendo contraindicado para esses pacientes cirurgias eletivas, cirurgias periodontais e tratamento ortodôntico, devendo-se considerar significativos os riscos (Figura 4).



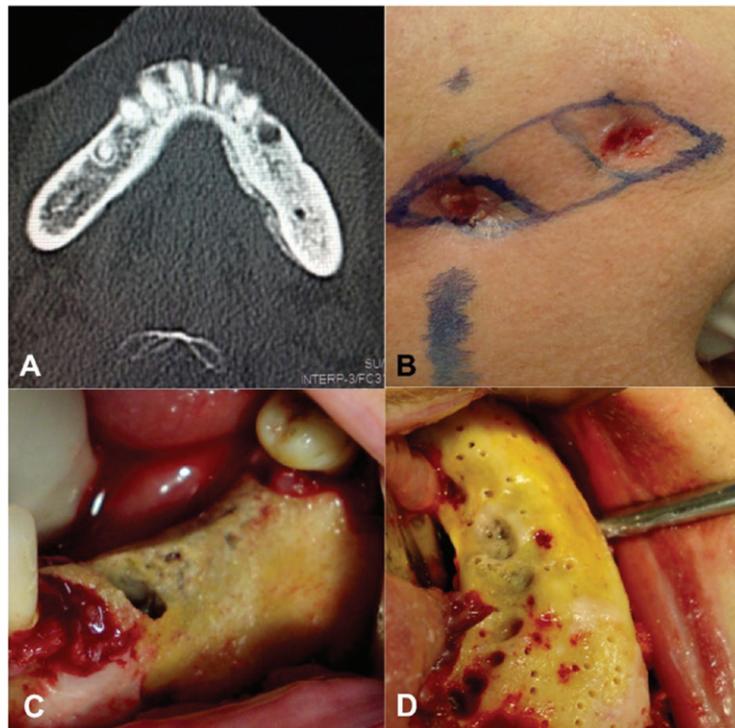
**Figura 2.** A- Radiografia de face em incidência do tipo mento-naso modificada, de paciente do gênero feminino, portadora de Doença de Paget, em tratamento com ácido zoledrônico há 3 anos, evidenciando alterações de densidade óssea no esqueleto craniofacial

B- Tomografia computadorizada em corte sagital da mesma paciente, portadora de Doença de Paget, evidenciando alteração importante na Diploe, maxila e mandíbula



**Figura 3.** A- Tomografia Computadorizada em corte axial, de paciente do gênero feminino, em tratamento com alendronato há 3 anos, para tratamento de osteopenia, com história de fistula gengival na região de dente canino superior direito (dente 13) manifesta cerca de 30 dias após a exodontia do dente primeiro premolar superior direito (dente 14). Observa-se alteração do trabeculado ósseo da Maxila e sinais de não cicatrização do alvéolo dentário do dente 14

B- Tomografia computadorizada em corte coronal, da mesma paciente, revelando presença de dente canino superior direito (dente 13) incluso, anteriormente “responsabilizado pela fistula”



**Figura 4.** A- Tomografia computadorizada em corte axial de paciente do gênero feminino, com história de câncer de mama, em tratamento com ácido zoledrônico, evidenciando alteração de trabeculado ósseo da mandíbula (eburnificação), destacando-se o alvéolo dentário do segundo premolar inferior direito (dente 35) – sem sinais de cicatrização óssea – submetido a exodontia há aproximadamente 40 dias

B- Fistulas cutâneas na região submandibular, em consequência de OIB

C- Foto da região de corpo mandibular do lado direito, acometido por OIB, evidenciando o alvéolo dentário do segundo premolar inferior direito (dente 35) submetido a exodontia há aproximadamente 40 dias

D- Foto da mesma região, com destaque ao osso necrótico o qual não sangra após múltiplas perfurações executadas com broca cirúrgica

## Exames Recomendados

Nos pacientes em questão, no momento da avaliação das queixas do doente ou mesmo caso seja indicadas intervenções cruentas, podemos lançar mão de exames, quer sejam eles de imagem, laboratoriais ou pareceres de outras especialidades.

Dentre os exames por imagem, podem ser realizadas radiografias panorâmicas das arcadas dentárias (ortopantomográficas) bem como tomografias computadorizadas da face (TC). Estas são importantes, uma vez que com esse exame é possibilitada uma visão multiplanar dos ossos da face, o que torna possível uma identificação topográfica e precisão diagnóstica, além da visibilização das eventuais alterações ósseas consequentes da eburnificação induzida pelos BFs.

Outro exame de imagem que auxilia a avaliação é a Densitometria Óssea.

Como já amplamente mencionado neste trabalho, o uso de BFs relaciona-se com riscos de OIB. Embora se discuta a validade, os pacientes que fazem ou fizeram uso desse fármaco devem ser avaliados previamente através de exames laboratoriais como é o caso da dosagem do marcador específico da reabsorção óssea, o Telo-peptídeo-C Terminal ou colágeno tipo I (CTX). Estes são liberados durante a remodelação e renovação óssea (14).

Deve-se levar em consideração que o CTX estará aumentado (7) nos pacientes pediátricos, na doença de Paget, na osteoporose, osteomalácia, osteodistrofia renal, hiperparatireoidismo e hipertireoidismo e, ainda, no uso de glicocorticoides (7), portanto é um exame de alta sensibilidade, mas de baixa especificidade.

Outro dado importante é enfatizar que o uso de BFs diminui as taxas de CTX após 03 meses de tratamento, o que nos leva a acreditar que a diminuição dos níveis séricos deste pode fornecer um indicador de risco para intervenções cirúrgicas. Os valores laboratoriais normais de CTX são de 300-600 pg/ml.

Valores de CTX menores do que 100 pg/ml apontam para um alto risco de OIB, valores entre 100 e 150 pg/ml sinalizam

risco moderado e valores acima de 150 pg/ml representam baixo risco (16).

Portanto, a intervenção cirúrgica só deve ser indicada aos pacientes com valores séricos maiores que 150 pg/ml. Valores baixos de CTX sinalizam a necessidade de descontinuidade do uso do BFs por pelo menos três meses antes para que os níveis séricos estejam, no mínimo, maiores do que 150 pg/ml (7).

De acordo com relatos na literatura, pacientes que fazem uso de BFs administrados por via EV, apresentam riscos de Fibrilação Atrial (11). Portanto, esses pacientes deverão ser submetidos à avaliação cardiológica por especialista, para esclarecimento diagnóstico e terapêutica adequada.

## Discussão

Em virtude de suas propriedades antirreabsortivas, os BFs apresentam-se como fármacos amplamente utilizados dentro da área médica desde a sua descoberta em 1960 (5-7, 10). No entanto, as consequências do uso abusivo desses só começaram a ser observadas no final dos anos 90, onde inúmeros casos de exposições de osso necrótico na região buco-maxilo-facial foram relatadas sendo comum nesses casos o histórico do uso de BF e estes submetidos à exodontia (2, 6-8).

A presença dos três critérios, que se seguem, classifica o quadro clínico como OIB: 1) paciente estar em tratamento atual com bisfosfonatos ou já ter feito uso do mesmo; 2) exposição de tecido ósseo na região crânio-maxilo-facial por mais de 08 semanas e 3) paciente sem histórico de radioterapia na região dos maxilares (7).

Atualmente, os reais mecanismos da OIB apresentam-se ainda incertos (6, 8), sendo observada uma relação entre a reduzida capacidade de remodelação e de regeneração óssea associada a hipovascularização local, sendo apenas concreto o fato de que a maioria dos casos relacionam-se com o uso EV de BFsN, destacando-se o zoledronato com efeito 10.000 (dez mil) vezes maior do que os BFsN (18, 19). Contudo, tais efeitos também estão relacionados com o uso de BFs VO, estes últimos nos casos de uso por mais de três anos (6, 8).

O presente trabalho está alinhado com os demais trabalhos da literatura (5-9, 12), onde enfoca a importância do cirurgião-dentista como o profissional com a maior oportunidade de identificar a OIB, além de ser capaz de tratar previamente pacientes candidatos ao tratamento com BFs, diminuindo sobremaneira a possibilidade de evolução dos mesmos para a condição de OIB.

Nos pacientes que já fazem uso desses fármacos, os exames laboratoriais recomendados previamente devem ser realizados, bem como a orientação ao paciente da necessidade do tratamento, a exemplo dos pacientes classificados como estágio 2 e 3, onde o paciente deve ser orientado dos riscos e benefícios do tratamento proposto.

## Conclusão

A utilização de BFs deve ter como premissa uma adequada interface com profissional da área odontológica, objetivando submeter o paciente a prévio tratamento odontológico, evitando ao máximo expor o paciente a riscos de ocorrência de OIB após início do tratamento com BFs.

Os BFs de emprego por via EV estão mais relacionados aos eventos de OIB. Contudo, não se afasta o risco de OIB naqueles pacientes que fazem uso VO de BFs.

A OIB é uma triste realidade, sendo uma complicação de contexto extremamente complexo, estando relacionada com mutilação importante e, por vezes, de reparação – ainda que protética – pouco viável.

Os autores enfatizam a recomendação, para os profissionais da área odontológica, que por ocasião da primeira consulta, durante a anamnese, seja instituído um formulário com a lista dos medicamentos à base de BFs, disponíveis no país, para todos os pacientes, independente de faixa etária.

Caso o paciente faça ou tenha feito uso de BFs nos últimos 10 (dez) anos, ele será considerado um paciente de risco e, todo e qualquer procedimento cruento sobre os maxilares deve ser, em princípio, contraindicado, restando apenas os casos de manejo de urgência ou emergência.

Finalmente, deve-se ter em mente que todos os profissionais de saúde têm responsabilidade legal sobre as consequências de uma anamnese incompleta, principalmente quando o resultado pode traduzir efeitos devastadores para os pacientes. 

## Referências Bibliográficas

1. CASTRO, L. F., SILVA, A. T. A., CHUNG, M. C. Bisfosfonatos (BFs) como transportadores osteoporóticos no planejamento de fármacos. *Quim Nova*. 2004; 27 (3): 456-60.
2. TOUSSAINT, N. D., ELDER, G. J., KERR, P. G. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 221-33.
3. MARX, R. E., SAWATARI, Y., FORTIN, M. *et al.* Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2005; 63: 1567-75.
4. MARTINS, M. A. T. Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos em pacientes oncológicos: fatores de risco, aspectos clínicos, imagenológicos e terapêuticos. [Tese de Doutorado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia, Universidade São Paulo, Universidade de São Paulo; 2009. 126p.
5. POUBEL, V. L. N., CRUZ, D. S. M., GIL, L. F. *et al.* Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.* 2012; 129 (1): 33-42.
6. RUGGIERO, S. L., DODSON, T. B., ASSAEL, L. A. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67: 2-12.
7. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65: 369-76.
8. FANTASIA, J. E. Bisphosphonates - What the Dentist Needs to Know: Practical Considerations. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 67: 53-60.
9. LUZ, A. M. A. Avaliação clínica e radiográfica da osteonecrose maxilomandibular associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes com câncer. [Dissertação de Mestrado]. Brasília: Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília; 2007. 88p.
10. RUGGIERO, S. L. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ): Initial Discovery and Subsequent Development. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2009; 7: 13-8.
11. BUNCH, T. J., ANDERSON, J. L., MAY, H. T. *et al.* Relation of Bisphosphonate Therapies and Risk of Developing Atrial Fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 824-8.
12. MIGLIORATI, C. A., CASIGLIA, J., EPSTEIN, J. *et al.* O tratamento de pacientes com osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Uma tomada de posição da Academia Americana de Medicina Oral. *JADA*. 2006; 6: 5-16.
13. MORAES, S. L. C., NAKONECHNY, P. Questionário de Saúde Sua Importância e Aplicação em Odontologia. *RBO*. 1990; 48 (1): 48-56.
14. MORAES, S. L. C., NAKONECHNY, P. Anamnese em Odontologia. *Revista do Hospital Central da Aeronáutica*. 1992; 2 (1): 20-25.
15. DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. Editora de Publicações Científicas, Ltda. Rio de Janeiro. 2012.
16. LAM, D. K., SÁNDOR, G. K. B., HOLMES, H. I. *et al.* A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J. Can. Dental Assoc.* 2007; 73 (5): 417-22.
17. MARX, R. E., CILLO Jr., J. E., ULLOA, J. J. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2007; 65: 2397-410.
18. DIMITRAKOPOULOS, I., MAGOPOULOS, C., KARAKASIS, D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 2006; 35: 588-93.
19. ROGERS, M. J., GORDON, S., BENFORD, H. L. *et al.* Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 2000; 88 (Suppl.) (Skeletal Complications of Malignancy: 2961-78).

Recebido em: 18/03/2013 / Aprovado em: 24/04/2013

**Sylvio Luiz Costa de Moraes**

Rua Conde de Bonfim, 211, sala 213 – Tijuca

Rio de Janeiro/RJ, Brasil - CEP: 20520-050

E-mail: sdmoraes@yahoo.com.br