



Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e  
Clínica Integrada

ISSN: 1519-0501

apesb@terra.com.br

Universidade Federal da Paraíba  
Brasil

Nunes de SOUSA, Fátima Regina; Gaetti JARDIM JÚNIOR, Elerson  
Osteonecrose Associada com o uso dos Bifosfonatos  
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada, vol. 8, núm. 3, septiembre-diciembre,  
2008, pp. 375-380  
Universidade Federal da Paraíba  
Paraíba, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63711711019>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica  
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

# Osteonecrose Associada com o uso dos Bifosfonatos

## Osteonecrosis Associated to the use of Bisphosphonates

Fátima Regina Nunes de SOUSA<sup>I</sup>  
Elerson Gaetti JARDIM JÚNIOR<sup>II</sup>

<sup>I</sup>Mestranda em Odontologia, Área de concentração Estomatologia, Faculdade de Odontologia de Araçatuba (UNESP), Araçatuba/SP, Brasil.

<sup>II</sup>Professor Doutor em Microbiologia do Departamento de Patologia e Propedêutica Clínica da Faculdade de Odontologia de Araçatuba (UNESP), Araçatuba/SP, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** Os bifosfonatos são análogos dos pirofosfatos endógenos e possuem alta afinidade pelos tecidos mineralizados, atuando em sítios de grande formação e reabsorção óssea, sendo utilizados no tratamento da osteoporose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa, doença de Paget, mieloma múltiplo e nas metástases ósseas das complicações de vários tipos de neoplasias malignas. Contudo, numerosas complicações de seu uso vêm sendo descritas, destacando-se o aparecimento de osteonecrose nos ossos gnáticos.

**Objetivo:** Alertar o cirurgião-dentista sobre os possíveis efeitos colaterais dessa classe de drogas sobre o tecido ósseo, os quais podem se assemelhar à outras patologias, como a osteorradionecrose e osteomielites. Verificou-se que a osteonecrose por bifosfonatos é mais comum em pacientes com mieloma múltiplo e câncer de mama, embora também tenha sido relatada em pacientes sob tratamento para osteoporose. Com relação à etiologia, sugere-se uma relação com exodontias e alterações periodontais, embora casos aparentemente espontâneos tenham sido relatados. A despeito da severidade da patologia, não existem protocolos bem estabelecidos de tratamento, variando de conservadores, utilizando a antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12%, à radicais, como a mandibulectomia e maxilectomia. Tratamentos alternativos também podem ser realizados, utilizando-se o plasma rico em plaquetas associado às ressecções. Diante dos efeitos dos bifosfonatos aos ossos gnáticos, deve-se dar ênfase à prevenção realizando exames clínicos e radiográficos, a fim de detectar possíveis infecções dentais e realizar os procedimentos convenientes como extrações dentárias, tratamentos endodônticos e periodontais, além de remoção de torus mandibulares ou maxilares, uma das áreas anômicas mais acometidas.

**Conclusão:** A instituição de protocolos prévios odontológicos a terapia dos bifosfonatos deveria ser uma rotina no início do tratamento médico, promovendo assim a prevenção da osteonecrose.

### ABSTRACT

**Introduction:** Bisphosphonates are analogous to endogenous pyrophosphates and present high affinity with mineralized tissues, acting on sites with large bone formation and resorption. Bisphosphonates are used for the treatment of osteoporosis, osteogenesis imperfecta, fibrous dysplasia, Paget's disease, multiple myeloma and bone metastases form various types of malignant neoplasias. However, several complications from their use have been described, especially osteonecrosis of gnathic bones.

**Objective:** To warn the dentists about the possible side effects of this class of drugs on the bone tissue, which may be similar to those found in other pathologies, like osteoradionecrosis and osteomyelitis. It was reported that osteonecrosis caused by bisphosphonates is more often in patients with multiple myeloma and breast cancer, although it has also been reported in patients treated for osteoporosis. The etiology of this condition has been suggested as being a relationship between tooth extractions and periodontal alterations, even though there have been reports of apparently spontaneous cases. In spite of the severity of this pathology, there are no established treatment protocols. The treatment options range from conservative treatments using antibiotics and 0.12% chlorhexidine mouthrinses, to radical treatments like mandibulectomy and maxillectomy. Alternative treatments may also be performed, using platelet-rich plasma associated with bone resections. Due to effects of bisphosphonates on the gnathic bones, the emphasis should be on prevention, with clinical and radiographic examinations for detection of possible dental infections and perform the required procedures, like tooth extractions and endodontic and periodontal treatments, as well as removal of mandibular or maxillary tori, which are one of the most affected anatomic areas.

**Conclusion:** Dental protocols prior to bisphosphonate therapy should be routine at the beginning of the medical treatment as a means to prevent osteonecrosis.

### DESCRITORES

Osteonecrose; Difosfonatos; Mandíbula; Maxila.

### DESCRIPTORS

Osteonecrosis; Disphosphonates; Mandible; Maxilla.

## INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são análogos dos pirofosfatos endógenos, com uma substituição de um átomo de carbono por um átomo de oxigênio, sendo que os pirofosfatos são reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorções ósseas, mas se tornam incapazes de inibir a calcificação "in vivo" quando administrados por via oral, devido à sua degradação no trato gastrointestinal<sup>1,2</sup>.

Nesse sentido, os bifosfonatos possuem alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam em sítios de grande formação e reabsorção óssea. Em virtude destas características iniciou-se o estudo do emprego desses medicamentos no tratamento de patologias ósseas<sup>1,2</sup>. Sua administração pode ser por via oral ou intravenosa, sendo bem distribuído pelo plasma e, em parte (50%), absorvido pelo osso, sendo o restante excretado sem modificação pelos rins<sup>3</sup>.

Na década de 60, verificou-se que essa classe de drogas podia inibir a reabsorção óssea, favorecendo a utilização no tratamento de osteogênese imperfeita, osteoporose, displasia fibrosa, doença de Paget e, principalmente, nas metástases ósseas provenientes de complicações de neoplasias malignas<sup>3,4</sup>. Entretanto, o uso dos bifosfonatos aliviava dores e reduzia a atividade de lesões ósseas com atividade lítica e a ocorrência de fraturas ósseas, levando a uma melhora na qualidade de vida dos pacientes<sup>5,7</sup>.

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza os bifosfonatos para o tratamento da osteogênese imperfeita obtendo resultados favoráveis devido à diminuição de fraturas ósseas<sup>6</sup>. Recentemente o pamidronato vem sendo utilizado na terapia da displasia fibrosa, mas não há um protocolo a ser seguido, podendo sua administração variar de meses a anos. Por ser uma patologia que afeta preferencialmente pacientes jovens, o seu uso é indicado em casos mais graves onde há relatos de dores intensas ou envolvimento de estruturas nobres e sem indicação de cirurgias corretivas<sup>7</sup>.

Os bifosfonatos inibem a diferenciação celular das células precursoras dos osteoclastos, além de inibir a atuação dos osteoclastos plenamente diferenciados, e induzir a apoptose dessas células, modificando a estrutura celular nos momentos que precedem esse fenômeno. Há também redução das projeções citoplasmáticas responsáveis pela degradação da matriz orgânica do tecido ósseo<sup>8,9</sup>. Além dessas atividades, propriedades antiangiogênicas com redução no número de vasos sanguíneos e resposta endotelial aos homônios angiogênicos vêm sendo descritas<sup>5,10</sup>.

Essa elevada afinidade óssea permitiu que os bifosfonatos fossem empregados como transportadores osteotrópicos de outros fármacos, como radioisótopos, agentes antineoplásicos, agentes terapêuticos para

Essa nova modalidade terapêutica é considerada promissora, pois a seletividade dessas substâncias nos ossos as tornariam mais eficazes e menos tóxicas nas aplicações em doenças ósseas<sup>2</sup>.

Dentre os BFs, destaca-se o aledronato (10 mg), que é um bifosfonato aminado de uso oral, utilizado na osteoporose, com finalidade de aumentar a densidade óssea e diminuir fraturas patológicas. Dentre os BFs intravenosos (IV) destacam-se o pamidronato (90 mg), de segunda geração, e zoledronato (4 mg), de terceira geração, os quais podem ser associados<sup>11-13</sup>. Embora esses fármacos sejam comumente utilizados, protocolos de uso não são bem definidos.

## REVISÃO DE LITERATURA

**Osteonecrose: Complicação na Terapia dos Bifosfonatos**

Uma série de 36 casos de osteonecrose nos ossos gnáticos, em pacientes não submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço e sem história prévia de osteomielite crônica, sendo que a única característica relevante comum a todos foi o uso de bifosfonados<sup>14</sup>. Após este relato surgiram na literatura vários outros alertas sobre a ocorrência de osteorradionecrose associada ao uso destes fármacos, necessitando atualmente pesquisas científicas para confirmação dessas evidências clínicas.

Nesse sentido, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)<sup>15</sup> definiu as três características necessárias para que essa lesão óssea seja associada aos bifosfonados: paciente está sendo ou foi submetido à terapia dos bifosfonatos; exposição necrótica óssea nos maxilares persistindo por mais de oito semanas e nenhuma história de irradiação sobre o sítio anatômico. Essa definição é importante na instituição de protocolos de atendimento e terapias da osteonecrose.

Como descrito acima, a ação dos bifosfonatos, em particular o pamidronato e o zoledronato, como potentes inibidores da angiogênese, poderia reduzir significativamente a oxigenação tecidual favorecendo a invasão, em planos mais profundos, de bactérias anaeróbias bucais, as quais constituem o grupo mais numeroso e prevalente no biofilme dental, promovendo infecções oportunistas. Estudo "in vitro" e em modelos experimentais, em ratos, mostraram que os BFs inibiam a angiogênese, diminuindo a formação do tubo capilar e do fator de crescimento endotelial<sup>16</sup>. Além desse aspecto, o zoledronato, inibe a proliferação de células endoteliais humanas estimuladas com soro fetal bovino, inibe a produção do fator de crescimento fibroblástico, como também do fator de crescimento endotelial, atuando como inibidor da angiogênese<sup>17</sup>. Outras drogas do grupo, como pamidronato, podem inibir a reparação óssea e produzir necrose avascular, sugerindo que pacientes que fazem uso

avascular dos maxilares após procedimentos cirúrgicos quem envolvam defeitos ósseos<sup>18</sup>.

Contudo, a despeito das observações do efeito dessa classe de fármacos sobre a angiogênese e metabolismo dos ossos gnáticos, não se pode extrapolar esses dados aos demais ossos do corpo, visto que os mesmos apresentam diferenças de fisiologia, reparo e vascularização.

#### Aspectos Clínicos e Histológicos da Osteonecrose

A osteonecrose pode se mostrar assintomática por semanas, meses e anos, mas pode resultar em dor ou exposição do osso mandibular ou maxilar, quando localizadas nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas. Vários sinais e sintomas precedem suas manifestações clínicas, destacando-se dor, mobilidade dentária, edema na mucosa, eritema, ulceração e, quando envolve a maxila, a presença de sinusite crônica. Pode ocorrer espontaneamente ou numa região prévia à cirurgias dentárias<sup>19-21</sup>.

Microscopicamente são observadas osteítes condensantes associadas com a presença de linfócitos e presença de granulócitos, agregados bacterianos e não há evidência de metástase óssea<sup>12,20</sup>. A análise microbiológica detectou em alguns casos a presença de *Candida albicans*, um fungo oportunista, e actinomicetos na área da lesão<sup>12</sup>. Entretanto, como esses microrganismos são reconhecidos por sua grande capacidade de tolerar condições ambientais desfavoráveis e são membros da microbiota normal da cavidade bucal, torna-se problemático associar a sua presença ao processo de desenvolvimento da lesão e outros estudos deverão ser realizados para caracterizar a microbiota anaeróbia dessas lesões, visto que esses microrganismos seriam os maiores favorecidos pelas alterações vasculares produzidas pelos BFs.

#### Fatores de Risco Para o Desenvolvimento de Osteonecrose

A interação entre fatores de risco e a ocorrência de osteonecrose vem sendo estudada, sendo que dentre esses fatores predisponentes destacam-se a existência de histórico de exodontias, tratamentos periodontais e endodônticos, trauma por prótese, o tempo de uso desses fármacos, bem como a via de administração e o tipo de BFs utilizado<sup>4,22</sup>. Estudos são necessários para analisar a relação entre osteonecrose associada aos BFs e o emprego de corticoterapia, diabetes, fumo, consumo de álcool, condições de higiene bucal e associação com outras drogas quimioterápicas<sup>15</sup>.

As áreas anatômicas mais acometidas são mandíbula, principalmente torus lingual e a linha milohioídea, seguida da maxila, particularmente torus palatino<sup>23</sup>, sendo que sua incidência é duas vezes maior na mandíbula<sup>24</sup>, o que pode estar relacionado com a maior variação da densidade óssea, o que poderia interferir na

Recentemente tem sido relatada a existência de possíveis inter-relações entre o tratamento ortodôntico e a ocorrência de patologias ósseas em pacientes que fazem uso dos BFs por via oral ou intravenosa. O impedimento da movimentação dentária é devido a inibição dos osteoclastos e da diminuição da microcirculação, limitando a remodelação óssea<sup>25</sup>. Embora não existam relatos que associem o tratamento ortodôntico à osteonecrose, Zahrowski et al.<sup>24</sup> propõem sempre deixar o paciente ciente das conseqüências que podem surgir, além de diminuir o tempo de tratamento ortodôntico e minimizar pressões e tensões no tecido ósseo durante o tratamento.

#### Classificação e Tratamento da Osteonecrose

Com finalidade de se instituir um tratamento adequado para as diversas formas de osteonecrose, os pacientes foram classificados em: pacientes com risco, os quais estão sendo submetidos a tratamento com os BFs, seja por via oral ou intravenosa, e pacientes que já apresentaram osteonecrose por uso de BFs, com uma subclassificação em estágio 1, onde os pacientes apresentaram exposição óssea assintomática; estágio 2, onde os pacientes apresentaram exposição óssea com sintomatologia dolorosa e infecção clínica evidente; estágio 3, que seria o semelhante ao estágio 2, mas associado a fraturas patológicas, fístula extraoral e extensas áreas osteolíticas em borda inferior de mandíbula<sup>15,19</sup>.

É comum na literatura controvérsias em relação a realizar o tratamento da osteonecrose com a permanência da terapia dos BFs. A AAOMS<sup>15</sup>, propõe que pacientes recebendo por mais de 3 anos BFs por via oral, quando as condições sistêmicas do paciente permitirem, sejam submetidos à descontinuidade com o tratamento com bifosfonados três meses antes e três meses após a realização de procedimentos cirúrgicos, o que poderia diminuir os riscos da osteonecrose. Contudo, para os pacientes que empregam BFs de uso intravenoso, essa descontinuidade seria indicada por um período de 14 a 21 dias antes das intervenções, ressaltando-se que a decisão de descontinuar o tratamento nesses casos caberia ao médico oncologista ou de outra especialidade responsável pelos cuidados desse paciente.

Entretanto, outros autores alegam que os benefícios dessa descontinuidade do uso de BFs é muito limitada pela elevada permanência dessas drogas no organismo, que varia de 120 dias para o zoledronato, 300 dias para o pamidronato, a 12 anos no caso do aledronato. Assim, com o emprego dessas últimas drogas, a descontinuidade do uso de BFs não produziria as modificações na estrutura óssea compatíveis com as necessidades de reparo quando da realização de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal, o que pode contra-indicar ou limitar tais procedimentos clínicos<sup>3,22</sup>.

As formas de tratamento para a osteonecrose

paciente pode conviver com a área de osso exposta, controlando a sintomatologia dolorosa e prevenindo expansão da área necrótica, sendo indicado cirurgia somente nas fraturas patológicas<sup>22</sup>. Nesses casos, a antibioticoterapia, com a utilização de penicilina associada ao uso tópico da clorexidina (0,12%), seria o tratamento de escolha, embora o desconhecimento da microbiota associada à essa condição clínica reduza a eficiência desse protocolo de antibioticoterapia<sup>22,26,27</sup>. A utilização da oxigenioterapia hiperbárica não demonstrou sucesso como ocorre na osteoradionecrose. Associa-se a esse resultado a presença dos BFs nas áreas ósseas por período longo de tempo<sup>22</sup>.

Debridamento, remoção de sequestros ósseos e ressecção são freqüentemente realizados, mas nem sempre colaboram para a remissão da lesão. Existem evidências de recorrências da necrose óssea, com exposição do tecido ao ambiente bucal em outras áreas da maxila e mandíbula, 6 meses após os procedimentos acima descritos<sup>12,28</sup>. Deve-se ressaltar que todos esses procedimentos cirúrgicos devem ser realizados com o menor trauma possível, evitando exacerbação do processo patológico.

Ressecção parcial óssea associado ao uso do plasma rico em plaquetas (PRP) foi o tratamento utilizado em três pacientes com osteonecrose que faziam uso prolongados de BFs. Este processo produziu altas concentrações de plaquetas humanas e de proteínas como o fator beta de crescimento, fator de crescimento endotelial vascular e fator de crescimento epidérmico. Nesses pacientes não foram observadas recidivas, mas os autores enfatizaram a necessidade de estudos posteriores e avaliação clínica em pacientes para observar o verdadeiro efeito do PRP como tratamento e prevenção<sup>29</sup>.

#### Aspectos Preventivos da Osteonecrose

Diante dos efeitos dos BFs nos ossos maxilares, deve-se dar ênfase na prevenção de seus efeitos colaterais. Nesse caso, os exames clínicos e radiográficos dos pacientes devem ser realizados antes de se submeter à terapia dos BFs, para avaliação de possíveis infecções dentais; se detectadas, realizar os procedimentos convenientes (extrações dentárias, tratamentos endodônticos e periodontais), além da remoção de torus mandibulares ou maxilares<sup>11,12</sup>. Todos os procedimentos deverão ser feitos com cobertura de antibióticos. Nesse sentido, embora a literatura sugira a penicilina como medicamento de escolha<sup>22</sup>, deve-se dar preferência a drogas com maior eficácia sobre microrganismos bucais, particularmente os anaeróbios obrigatórios, que são os maiores beneficiados com a condição de redução de aporte sanguíneo nos maxilares. Dentre essas drogas, destacam-se os nitroimidazóis, lincosaminas e mesmo  $\alpha$ -lactâmicos com maior espectro de ação, como a cefoxitina e penicilinas com espectro de ação aumentado (amoxicilina, ampicilina).

A prevenção que deve ser realizada em pacientes que já usam os BFs consiste de avaliação odontológica com aplicação de flúor e profilaxia e deve-se evitar a realização de procedimentos cirúrgicos, dando preferência à amputação da coroa e tratamento endodôntico de raízes, bem como a ancoragem de dentes com mobilidade graus 1 e 2. Procedimentos mais invasivos, como remoção de toros e dentes inclusos, se eletivos, devem ser suspensos<sup>20,22</sup>. A Tabela 1 contém um resumo dos dados apresentados nesta revisão.

## CONCLUSÃO

A prevenção da osteonecrose é o melhor meio de conduzir essa complicação, diante de várias controvérsias das formas de tratamento e que a instituição de protocolos prévios odontológicos à terapia dos bifosfonatos deve ser uma rotina no início do tratamento. Pesquisas futuras devem ser realizadas para melhor explicar o mecanismo de ação dos BFs nos ossos maxilares, a fim de propor o tratamento adequado. Esclarecimentos à população e aos profissionais de saúde inclusive os cirurgiões-dentistas devem ser realizados, já que as extrações dentárias, comuns em países em desenvolvimento como o Brasil, são condições de risco ao desenvolvimento da osteonecrose.

## REFERÊNCIAS

1. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97(12):2692-6.
2. Castro LF, Silva ATA, Chung MC. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. *Quim Nova* 2004; 27(3):456-60.
3. Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy a severe secondary disorder. *Bone* 2007; 40:828-34.
4. Ruggiero SL, Merotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.
5. Zuazaga DP, Grelgo JG, Gorbea RM, Pérez AE, López CS. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates: Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11:76-9.
6. Associação Brasileira de Osteogenesis Imperfecta. Sobre osteogenesis imperfecta [texto da internet] [Acesso 2008 fev 15]. Disponível em: <http://www.aboi.org.br/tratamentos.html>.
7. Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J. Treatment of monostotic fibrous with pamidronate. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32(1):10-5.
8. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, et al. Bisphosphonate action: Aledronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 2001; 88:2095-105.
9. Shani M, Guenther HL, Fleisch H, Collin P, Martin J. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993; 91:2004-11.



10. Geger A, Cherubini K, Figueiredo MAZ, Yurgel LS, Azambuja AA. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. *Rev Bras Cancerol* 2006; 52(1):25-31.
11. Graziani F, Cei S, Ferla F, Cerri E, Itró A, Gabriele M. Association between osteonecrosis of the jaws and chronic high-dosage intravenous bisphosphonates therapy. *J J Craniofac Surg* 2006; 17(5):876-9.
12. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34(10):613-7.
13. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. *Urology* 2005; 66:658.e1-658.e3.
14. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-7.
15. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS). Position paper on bisphosphonate: related osteonecrosis of the jaws. *J Maxillofac Surg* 2007; 65(3):369-76.
16. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002; 62(22):6538-44.
17. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Ballahcense A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 302(3):1055-61.
18. Choi JY, Kim HJ, Lee YC, Cho BO, Seong HS, Cho M, Kim SG. Inhibition of bone healing by pamidronate in calvarial bony defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3):321-8.
19. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102(4):433-41.
20. Diego R, D'Orto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Troletti GD, Fontanella W, Pignataro L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(3):e1-e5.
21. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rPTH(1-34)]. *J Maxillofac Surg* 2007; 65(3):573-80.
22. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate - induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Maxillofac Surg* 2005; 63(11):1567-75.
23. Dimitrakopoulos I, Megopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate - induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006; 35(7):588-93.
24. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007; 131(3):311-20.
25. Rinchuse DJ, Rinchuse DJ, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using

**Tabela 1. Casos relatados na literatura de osteonecrose associados a bifosfonatos (BFs)**

Autor, Ano	Paciente (n)	Diagnóstico	Localização	Cirurgias prévias	BFs envolvido	Tratamento
Marx, 2005	119	62 mieloma múltiplo 50 câncer de mama 4 câncer de próstata 3 osteoporose	81 mandíbula 33 maxila 5 mandíbula + maxila	45 extrações 30 espontâneos	22 pamidronato 48 zoledronato 36 pamidronato + zoledronato 3 alendronato	97 antibioticoterapia + clorexidina 0,12% 22 ressecções
Pires, 2005	14	6 mieloma múltiplo 6 câncer de mama 1 câncer de próstata 1 câncer de pulmão	10 mandíbula 4 maxila	9 extrações	4 pamidronato 3 zoledronato 4 pamidronato + zoledronato 3 outros	11 antibioticoterapia + debridamento 3 antibioticoterapia
Dimitrakopoulos, 2006	11	5 mieloma Múltiplo 2 câncer de próstata 1 câncer de mama 1 pleura mesotélio	7 mandíbula 3 maxila 1 mandíbula + maxila	7 extrações 3 espontâneos	6 zoledronato 5 pamidronato + zoledronato	6 debridamento 3 sequestromia 2 nenhum tratamento
Graziani, 2006	14	11 câncer de mama 1 câncer de próstata 1 leucemia	6 mandíbula 7 maxila 1 mandíbula + maxila	9 extrações	14 zoledronato	9 antibioticoterapia + debridamento 3 sequestromia 2 ressecções
Curi, 2007	3	2 câncer de mama 1 mieloma Múltiplo	3 mandíbula	3 extrações	3 zoledronato	3 ressecção marginal da mandíbula + PRP
Diego, 2007	10	4 câncer de pulmão 2 mieloma Múltiplo 2 câncer de próstata 1 câncer de mama 1 mieloma múltiplo + câncer de mama	6 mandíbula 3 maxila 1 mandíbula + maxila	10 extrações	10 zoledronato	7 antibioticoterapia + debridamento 2 antibioticoterapia + maxilectomia 1 antibioticoterapia + mandibulectomia
Dannemann, 2007	23	10 mieloma múltiplo 7 câncer de mama 1 câncer de próstata 3 osteoporose 2 outros	17 mandíbula 4 maxila 2 mandíbula + maxila	17 extrações	1 pamidronato 14 zoledronato 5 pamidronato + zoledronato 3 alendronato	16 antibioticoterapia 5 debridamento 2 ressecção mandibular
Mavrokokki, 2007	158	31 mieloma múltiplo 51 metástase ósseas 26 osteoporose 6 doença de paget	57 mandíbula 24 maxila 8 mandíbula + maxila	82 extrações 23 espontâneos	20 pamidronato 43 zoledronato 13 pamidronato + zoledronato 30 alendronato 8 outros	32 debridamento 22 antibioticoterapia 28 ressecções
Ruggiero, 2007	63	28 mieloma múltiplo 20 câncer de mama 3 câncer de próstata 7 osteoporose 5 outros	40 mandíbula 24 maxila 15 mandíbula + maxila	9 espontâneo	33 pamidronato 8 zoledronato 14 pamidronato + zoledronato 5 alendronato 3 outros	45 sequestromia 16 ressecções
Bisdas, 2008	32	11 câncer de mama 9 mieloma múltiplo 4 câncer de próstata 2 osteoporose	18 mandíbula 8 maxila 6 mandíbula + maxila	19 extrações	17 zoledronato 11 alendronato 4 outros	antibioticoterapia

bisphosphonates: A report of 2 cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007; 131(3):321-6.

26. Bisdas S, Chambron-Pinho N, Smolakz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. Clin Radiol 2008; 63(1):71-7.

27. Pires FR, Miranda Amma, Cardoso ES, Cardoso AS, Fregnani ER, Pereira CM, Correa ME, Almeida JP, Alves FA, Lopes MA, de Almeida OP. Oral avascular bone necrosis associated with chemotherapy and biphosphonate therapy. Oral Dis 2005; 11(6):365-9.

28. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. J Maxillofac Surg 2007; 65(3):415-23.

29. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Araujo SR, Feber O, Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. J Maxillofac Surg 2007; 65(2):349-55.

Recebido/Received: 06/03/08

Revisado/Reviewed: 27/05/08

Aprovado/Approved: 02/07/08

**Correspondência/Correspondence:**

Elerson Gaetti Jardim Júnior

Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP

Rua José Bonifácio, 1193 - Araçatuba/SP CEP: 16015-050

Telefone: (18) 3636-3200

E-mail: egaettij@foa.unesp.br