



Saúde & Transformação Social

Health & Social Change



Artigos Originais

Conhecimento de um grupo de médicos e dentistas quanto ao uso de Bisfosfonatos associado a osteonecrose dos maxilares

Knowledge Of A Group Of Doctors And Dentists About The Use Of Bisphosphonates Associated With Osteonecrosis Of The Maxilla

Arlindo Rosa de Azevedo¹
Mayra Stambovsky¹
Tatiana Helena Brunelli Caldas¹
Alexandre Marques Paes da Silva¹
Lucio de Souza Gonçalves²
Fábio Vidal Marques²
Dennis de Carvalho Ferreira¹

¹Universidade Veiga de Almeida (UVA)

²Professor da Universidade Estácio de Sá (UNESA)

Resumo: Os bisfosfonatos (BFFs) têm sido amplamente utilizados no tratamento de doenças ósseas líticas. Essas drogas agem sobre os osteoblastos, inibindo sua função pela diminuição do recrutamento de osteoclastos e/ou da sua atividade óssea, alterando o metabolismo do tecido ósseo; inibindo a reabsorção e diminuindo o turnover ósseo. Apesar da sua eficácia, seu uso está associado à algumas complicações, sendo a mais importante, e de difícil tratamento, a osteonecrose dos maxilares (ONMB). O objetivo foi estimar o conhecimento de um grupo de médicos e dentistas sobre o uso de BFFs, através de um roteiro de perguntas semi-estruturado. Entre os médicos, 85,7% relataram ter conhecimentos sobre BFFs, porém, 45,7% não a prescrevem. Uma parcela significativa (87%) não tinha conhecimento da ONMB e não sabia da necessidade tratamento odontológico prévio (78,6%), deixando de encaminhar devidamente os pacientes a maioria (78,6%). Em relação aos dentistas, 66,7% tinham conhecimentos acerca dos BFFs, 30% tinham pacientes que faziam uso do medicamento e 61,7% sabiam sobre ONMB. Quando questionados sobre as indicações da medicação, implicações orais e tratamentos, a grande maioria não soube responder. Concluímos que o conhecimento dos profissionais estudados em relação à ONMB foi baixo. Apesar de ser um assunto recente, torna-se importante que os profissionais estejam atualizados e aptos para assistir estes pacientes.

Palavras-chave: Osteonecrose, Bisfosfonatos e Pessoal de saúde.

Abstract: Bisphosphonates (BFFs) have been widely used in the treatment of lytic bone diseases. These drugs act on osteoblasts, inhibiting their function by decreasing the recruitment of osteoclasts and / or their bone activity, altering the metabolism of the bone tissue; inhibiting reabsorption and decreasing bone turnover. Despite its effectiveness, its use is associated with some complications, being the most important and difficult to treat osteonecrosis of the jaw (ONMB). The objective was to estimate the knowledge of a group of doctors and dentists about the use of BFFs through a semi-structured questionnaire. Among physicians, 85.7% reported having knowledge about BFFs, but 45.7% did not prescribe it. A significant proportion (87%) were unaware of the ONMB and did not know the need for previous dental treatment (78.6%), failing to adequately address patients (78.6%). Regarding dentists, 66.7% had knowledge about BFFs, 30% had patients who used the drug and 61.7% knew about ONMB. When questioned about medication indications, oral implications and treatments, the vast majority did not know how to respond. We conclude that the knowledge of the professionals studied in relation to ONMB was low. Although it is a recent issue, it is important that professionals are up to date and able to assist these patients.

Key words: Osteonecrosis, bisphosphonates and health personnel (source: MeSH).

1. Introdução

Os bisfosfonatos (BFFs) são fármacos prescritos pela sua comprovada eficácia na inibição da atividade osteoclástica, constituindo, hoje, um pilar fundamental no tratamento das doenças ósseas metabólicas, como a osteoporose e doença de Paget, podendo ser administrado por via oral. A administração via endovenosa (EV) está indicada para o tratamento de mieloma múltiplo, tumores sólidos com metastase óssea (câncer da mama, próstata e pulmão), prevenção e redução da hipercalcemia, estabilização de patologia óssea e prevenção de fraturas¹. Esses fármacos são absorvidos rapidamente e ligados aos ossos, em porcentagens maiores em locais onde está ocorrendo formação e reabsorção ósseas. Quando ocorre um acúmulo de BF ocorre a diminuição do *turnover* ósseo, ocasionando uma falha na reparação por trauma induzido ou fisiológico, levando a formação de uma área de osso necrótico exposta ao meio oral².

Apesar de apresentarem resultados satisfatórios, o uso dos BFFs vem sendo questionado devido a uma complicação que recentemente vem sendo relatada, a osteonecrose dos maxilares associadas aos BFFs (ONMB)^{3,4}. Para que haja o risco do paciente desenvolver ONMB, enquanto que por via oral, são necessários três anos recebendo 1 dose semanal. Essa diferença, segundo os autores, ocorre devido à baixa solubilidade lipídica dos BFFs administrados por via oral, fazendo com que haja uma absorção intestinal de apenas 0,63% da droga. Os BFFs orais se acumulam lentamente nos ossos, e a exposição clínica do osso necrótico pode aparecer por volta de três anos de administração do medicamento, porém sua incidência e severidade são aumentadas a cada ano adicional de uso⁴. Fatores sistêmicos como diabetes *mellitus*, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteróides potencializa o risco de ONMB^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

A ONMB foi conceituada em 2007 pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) como uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não tem reparação tecidual em oito semanas, acometendo pacientes que estejam recebendo ou que receberam BFFs sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular¹³.

A AAOMS classificou os estágios de ONMB em: 1) Em risco: sem osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com BFFs oral ou IV; 2) Estágio 0: Não há evidência clínica de osso necrótico, mas há achados clínicos não específicos e sintomas; 3) Estágio 1: Osso exposto/necrosado em pacientes assintomáticos sem evidência de infecção; 4) Estágio 2: Osso exposto/necrosado associado com infecção evidenciada pela presença de dor e eritema na região com ou sem secreção purulenta; 5) Estágio 3: Osso exposto/necrosado em pacientes com dor, infecção, e uma ou mais de uma das seguintes complicações, como fistula extraoral, comunicação bucosinusal, entre outras¹⁴.

Após a indicação do uso de BFFs pelo médico o paciente deve ser encaminhado a um dentista para uma avaliação oral, e, caso haja necessidade de algum tipo de procedimentos odontológico mais invasivo, a terapia com BFFs deve ser adiada, até que o tratamento seja concluído e a recuperação tecidual seja alcançada. Também deve ser proposta uma higiene rigorosa, acompanhada de uma revisão a cada quatro meses para controle de biofilme. O atendimento odontológico profilático pode reduzir a chance de se adquirir a ONMB¹⁵.

Com o aumento de casos de ONMB associado ao uso desses medicamentos, tornou-se de extrema importância para a odontologia determinar o risco de se desenvolver a patologia antes que qualquer intervenção invasiva, visto que algumas intervenções odontológicas mais invasivas se mostraram entre os principais fatores de risco. O exame do Telo-peptídeo carboxiterminal cross-linked do colágeno tipo I (CTX) foi proposto como uma importante ferramenta clínica para ajudar na avaliação do risco de desenvolver ONMB¹⁶.

O CTX é um biomarcador ósseo liberado quando há a clivagem das fibras colágenas presentes no osso durante a reabsorção óssea¹⁴. O CTX é capaz de prever o risco de ONMB de acordo com os níveis séricos do CTX. Níveis de risco para o desenvolvimento de ONMB - Alto: Abaixo de 100 pg/ml; Moderado entre 100 pg/ml e 150 pg/ml e baixo quando acima de 150pg/ml¹⁶.

A ONMB resulta em dor ou exposição do osso mandibular e/ou maxilar, quando localizadas nas proximidades de lesões ulceradas ou infectadas, e alguns sinais e sintomas podem preceder suas manifestações clínicas, como: a presença de dor, mobilidade dentária, edema na mucosa, eritema, ulceração e sinusite crônica. Pode ocorrer espontaneamente ou numa região prévia à cirurgias dentárias^{2,17}. A quantidade de osso exposto varia, começando com uma exposição pontual, podendo permanecer ou progredir para uma área maior^{2,16}.

O tratamento da ONMB pelo uso dos BFFs é bastante controverso e desafiador sendo direcionado de acordo com o grau clínico da doença. O tratamento é integrado e pode envolver o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica. Assim, diante do quadro clínico do paciente, cabem medidas próprias para cada caso, contudo, ainda não existem medidas terapêuticas eficazes em seu tratamento, por este motivo, a prevenção ainda é a melhor opção no seu enfrentamento^{13,18}.

Vescovi et al., em 2008, realizaram um estudo onde foi observado que com o laser de baixa intensidade, houve melhoras nos sinais clínicos dos pacientes com osteonecrose, sendo considerado sucesso em seus achados: ausência de sinais de infecção, ausência de sintomatologia dolorosa e fistulas orais ou cutâneas, e, por fim, cicatrização da mucosa sobre o tecido. Dessa forma, concluíram que a laserterapia tem o potencial de ajudar no processo de controle da ONMB.

Por tratar-se de uma patologia descrita recentemente e sua ocorrência ser crescente, estima-se que muitos profissionais ainda não possuem o conhecimento da doença. Ao possuir dados que revelem o conhecimento dos médicos e dentistas em relação à doença, estes poderão contribuir para possíveis programas de sensibilização sobre a patologia. Deste modo, este estudo teve como objetivo avaliar o grau de conhecimento de médicos e dentistas, nos municípios (Valença, Miguel Pereira e Paty do Alferes) do Rio de Janeiro entre os meses de Janeiro 2015 a dezembro 2016, em relação à osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos.

2. Material e método

Este estudo apresentou uma abordagem quantitativa, utilizando um roteiro de perguntas semi-estruturado, que foi respondido após convite de participação e explicação de seu objetivo, que teve como base alguns estudos publicados previamente por: Jorget et al., 2010 e Costa et al., 2012. Foram abordados os seguintes aspectos: conhecimento, prescrição, prática, e conduta clínica dos médicos e dentistas sobre o uso dos bisfosfonatos, análise do conhecimento da relação da medicação com a osteonecrose dos maxilares, e estes dados foram correlacionados com o tempo de formação e especialidade do profissional. Foi realizado o piloto da pesquisa com o objetivo de testar o instrumento e treinar os indivíduos envolvidos na aplicação do questionário.

O universo desta pesquisa foi constituído por cirurgiões-dentistas e médicos que atuam nas cidades de Valença, Miguel Pereira e Paty do Alferes, que são municípios do Estado do Rio de Janeiro. O banco de dados foi formado por 2 pesquisadores devidamente treinados, sendo os critérios de exclusão: não participação voluntária e não ter respondido completamente ao instrumento de coleta de dados. O presente trabalho encontra-se cadastrado na Plataforma Brasil e foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Valença, número CAAE: 15604813.4.0000.5246. Parecer de aprovação do CEP: 1500523. Foram critérios de inclusão:

- Médicos e dentistas de três Municípios do Rio de Janeiro (Valença, Miguel Pereira, Paty do Alferes).
- Profissionais que tenham assinado ao TCLE, dando anuência de sua participação.
- Profissionais de outros municípios e estudantes de graduação das respectivas áreas.

A análise dos resultados ocorreu através do programa SPSS versão 17.0 (IBM, Brasil), e foram apresentados de forma descritiva.

3. Resultados

Foram elegíveis para este estudo, 70 médicos e 81 dentistas. Em relação aos médicos 35,7% tinham até dez anos de formação, sendo a maioria (78,5%) dos avaliados especialistas em alguma área da medicina. Em relação ao conhecimento sobre BFFs, 85,7% relataram saber sobre a droga, porém, 45,7% não a prescreviam e 38,6% pouco indicavam. Em relação a necessidade de atendimento odontológico prévio ao uso da droga, 78,6% desconheciam, e não realizavam o encaminhamento desses pacientes para dentista. Aproximadamente 87% dos médicos não tinham conhecimento sobre a osteonecrose (Tabela 1)

Tabela 1– Descrição Médicos avaliados

| VARIÁVEIS | N (%) |
|---|-----------|
| Tempo de formado | |
| 1-10 anos | 25 (35,7) |
| 11-20 anos | 15 (21,4) |
| 21-30 anos | 15 (21,4) |
| 31anos ou mais | 15 (21,4) |
| Especialidade* | |
| Clínico geral | 15 (21,4) |
| Clínica médica | 15 (21,4) |
| Outros* | 40 (57,1) |
| Conhecimento BFFs | |
| Sim | 60 (85,7) |
| Não | 10 (14,3) |
| Prescrição | |
| Sim, com frequência | 11 (15,7) |
| Sim, pouca frequência | 27 (38,6) |
| Não | 32 (45,7) |
| Tempo médio de tratamento | |
| 1 ano | 17 (24,3) |
| 2 anos | 13 (18,6) |
| 3 anos | 2 (2,9) |
| 4 anos ou mais | 6 (8,6) |
| Não se aplica | 32 (45,7) |
| Conhecimento da necessidade da odontologia | |
| Sim | 15 (21,4) |
| Não | 55 (78,6) |
| Encaminhamento para o dentista | |
| Sim | 15 (21,4) |
| Não | 55 (78,6) |
| Conhecimento da osteonecrose | |
| Sim | 12 (17,1) |
| Não | 58 (86,9) |

*outros: gastroenterologista, cardiologista, ginecologista, psiquiatra, proctologista, otorrinolaringologista, ortopedista, dermatologista, urologista, medicina do trabalho, neurologista, pneumologista, oftalmologista, endocrinologista e pediatra. Tabela1:

Dos 81 dentistas entrevistados, 42% tinham formação menor ou igual a dez anos, desses 62,9% tinham alguma especialidade, dentre os entrevistados 77,8% realizavam cirurgia e 66,7% tinham conhecimento BFFs Aproximadamente 30% já atenderam paciente que faziam uso desse medicamento e 61,7% dos dentistas incluídos neste estudo tinham conhecimento da osteonecrose (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição Dentistas avaliados

| Variáveis | N (%) |
|--|-----------|
| Tempo de formação | |
| 1-10 anos | 34 (42,0) |
| 11-20 anos | 27 (33,3) |
| 21 anos ou mais | 20 (24,7) |
| Especialidade | |
| Clínico geral | 30 (37,0) |
| Ortodontia | 33 (40,7) |
| Outros* | 18 (22,2) |
| Realiza cirurgia | |
| Sim | 63 (77,8) |
| Não | 18 (22,2) |
| Conhecimento do bfs | |
| Sim | 54 (66,7) |
| Não | 27 (33,3) |
| Possui pacientes usuários de BFFs | |
| Sim | 24 (29,6) |
| Não | 57 (70,4) |
| Conhece protocolo de atendimento | |
| Sim | 39 (48,1) |
| Não | 42 (51,8) |
| Conhecimento da osteonecrose | |
| Sim | 50 (61,7) |
| Não | 31 (38,3) |
| Atende pacientes > 50 anos | |
| Sim | 72 (88,9) |
| Não | 9 (11,1) |

*outros: implantodontia, pacientes especiais, prótese, saúde pública e periodontia.

4. Discussão

O diagnóstico precoce é essencial para o manejo adequado da condição. E embora o diagnóstico seja basicamente clínico, o desenvolvimento e o aprimoramento de métodos laboratoriais e de imagem têm contribuído para esse diagnóstico e escolha da conduta²².

O Cirurgião dentista deve estar apto a diagnosticar e tratar todas as alterações que acometem o sistema estomatognático, sendo o exame clínico essencial para um diagnóstico adequado, a anamnese deve ser criteriosa com objetivo de buscar todas as informações para o diagnóstico, podendo utilizar a biópsia da região que contribuirá no diagnóstico diferencial⁷ e após o diagnóstico da condição patológica, a abordagem terapêutica é aplicada na tentativa de minimizar a morbidade e preservar a função, com o intuito de alcançar um fechamento mucoso estável associado a uma ausência de sintomatologia².

Como visto neste estudo foram elegíveis, um total de 151 profissionais da área de saúde, sendo que 35,7% dos médicos e 42,0% dos dentistas tinham até dez anos de formação, sendo observado que aqueles que se formaram há menos tempo conheciam mais sobre a osteonecrose. Isso se justifica pelo fato dos primeiros estudos terem sido publicados por volta de 2002, por Marx e Stern. Por ser um assunto abordado há poucos anos, a literatura nos apresenta poucos trabalhos que avaliam o grau de conhecimento do cirurgião dentista relacionando ao uso dos bisfosfanatos e a necrose dos maxilares²¹.

No presente estudo, apesar da maioria dos dentistas 54 (6,7%) afirmarem que conheciam BFFs, 42 (51,8%) desconheciam o protocolo de atendimento para esses pacientes. Em um trabalho sobre o conhecimento com 104 dentistas e 100 estudantes de odontologia do estado de Pernambuco, cerca de 43,3% e 23%, respectivamente, afirmaram que não sabiam sobre esta classe de medicamentos. Além disso, a maioria significativa deles não identificou nenhum

medicamento nesta classe e não reconheceu nenhum de seus nomes comerciais, sendo reconhecido por apenas 15% de todos os entrevistados. Esses achados despertam atenção, pois, no momento da anamnese, os dentistas devem reconhecer quais medicamentos pertencem a essa classe para avaliar o risco do paciente de desenvolver ONMB²².

Ainda, no presente estudo, 43 eram homens (53,1%) e 38 mulheres (46,9%), sendo 34 (42%) com formação entre 1 a 10 anos e 30 desses (37%) declararam estar trabalhando na prática como clínica geral. Trinta e três profissionais de odontologia (40,7%) eram especialistas em áreas não-cirúrgicas como ortodontia. Porém, 63 (77,8%) profissionais relataram fazer cirurgias. Foi observado que a maioria dos indivíduos sob tratamento com BFFs não havia sido instruído por médicos ou dentistas sobre os riscos de desenvolver ONMB após procedimentos cirúrgicos²³.

Nesta mesma direção, dos 70 médicos avaliados, cerca de sessenta (85,7%), relataram conhecimento do mecanismo de ação e as indicações médicas para o uso dos BFFs. Destes, 33 (54,3%) prescreviam a droga, porém a respeito dos efeitos colaterais encontrados na cavidade oral com o uso da medicação, um total de 58 (86,9%) afirmaram que não conheciam a ONMB, como um efeito adverso. A maioria 55 (86,9%) desconheciam a necessidade do tratamento odontológico prévio e os mesmos não realizavam o encaminhamento para o dentista antes do início do tratamento com BFFs.

Neste contexto, como prevenção, os pacientes que serão submetidos ao tratamento com BFFs endovenosos ou orais devem ser previamente avaliados por um cirurgião-dentista com o intuito de eliminar potenciais focos de infecção. Os exames extra-bucal e intra-bucal devem ser realizados acompanhados por exame radiográfico. O paciente deverá ser submetido à terapia periodontal a fim de alcançar condições satisfatórias, exodontias estratégicas, adequação do meio bucal, bem como correta adaptação das próteses dentárias, esses procedimentos podem evitar possíveis complicações. Qualquer tratamento invasivo deve ser realizado pelo menos com 1 mês antes do início da terapia com bisfosfonatos permitindo tempo suficiente para o reparo do sítio. Os pacientes em tratamento com BFFs deverão ser monitorados quanto à higiene bucal e os demais fatores predisponentes. Por esse motivo, os dentistas devem conhecer esta classe de medicamentos e seus efeitos colaterais potenciais, a fim de conduzir adequadamente o tratamento dos pacientes, evitando assim qualquer complicação⁷.

As cirurgias dento alveolares, doenças periodontais e uso de prótese mal adaptadas representam os principais fatores de risco locais para o ONMB^{2,14}. Assim, é essencial que o dentista esteja apto para lidar com pacientes antes e durante a terapia dos pacientes com uso de BFs.

Neste estudo, apesar da maioria dos dentistas 50 (61,3%) afirmarem ter conhecimento sobre a ONMB, 42 (51,8%) entrevistados não sabiam o protocolo de atendimento. Confirmando os achados do presente estudo, Costa et al. em 2012, realizou um estudo com 32 dentistas da cidade de Anápolis, sendo estes especialistas em Periodontia, Implantodontia, Cirurgia Buco-Maxilo-Facial e Clínico Geral e obtiveram resultados semelhantes, observando que os participantes possuíam pouco ou nenhum conhecimento em relação ao uso da droga, dos efeitos e possíveis complicações que os BFFs podem causar aos pacientes submetidos a tratamento odontológico. Sendo assim, torna-se evidente a necessidade de aquisição de conhecimentos por parte dos profissionais da área odontológica em relação a esses medicamentos, para que possam fornecer aos seus pacientes um tratamento adequado, com todas as informações e alternativas necessárias.

O tratamento da ONMB é bastante variado, controverso e desafiador. O protocolo é direcionado para cada caso, dependendo do grau clínico da doença e exames básicos, como hemograma, coagulograma, glicemia e CTX⁷.

Por se tratar de uma patologia bastante complexa, vários protocolos terapêuticos são descritos na literatura. O desenvolvimento da ONMB por BFFs pode ocorrer espontaneamente, em decorrência pequenos traumas, quadros infecciosos e necrose óssea, manipulação óssea durante o procedimento cirúrgico, traumas causados por prótese mal adaptadas e higiene oral precária. Sendo assim, é de extrema importância que os médicos e dentistas tenham o máximo de conhecimento sobre estes fatores relacionados as causas da osteonecrose⁹.

Vê-se com este estudo a importância de que profissional da área odontológica tenha consciência de que possui o dever legal de conhecer os medicamentos que tem implicações diretas com a cavidade bucal, bem como os resultados e implicações clínicas específicas no uso de tais medicamentos nas diversas situações clínicas da rotina do cirurgião-dentista.

5. Conclusão

Com base nos dados apresentados, concluímos que grau de conhecimento de um grupo de médicos e cirurgiões dentistas que participaram deste estudo em relação a ONMB ainda é baixo, apesar da amostra estudada ser limitada. E com o aumento das indicações de uso dos bifosfonatos, nota-se a necessidade de se continuar pesquisando seus efeitos adversos, principalmente a osteonecrose, assim como sugere-se a implantação de estratégias de modo a promover um conhecimento mais amplo sobre a temática por parte dos profissionais de saúde.

6. Referências Bibliográficas

1. Lopes, i.; Zenha, H.; Costa, H.; Barroso, J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. *Arq Med.* 2009 v.23, n.5, Porto.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67:2–12.
3. Ruggiero SL, Mehrotra B Rosenberg TJ, Engrof SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62:527-534.
4. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2397- 410.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacologia.* 5.ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2004.
6. Almeida JP, Soares AL, Pinheiro MC, Perez DEC, Prado JD, Alves FA. Osteonecrose de maxila associada a exodontia concomitante ao tratamento quimioterápico. In: 12º Congresso Brasileiro de Estomatologia, 30ª Jornada de Estomatologia; 2004; Cabo Frio, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: FAPERJ; 2004. p.79-80.
7. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2006;136(12):1658-1668.
8. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson, JR, et.al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011;7:34–42.
9. Martins MAT, Curi MM, Cossolin GSI, Bufarah HB, Sênedá LM. Lesão bucal decorrente de tratamento oncológico: osteomielite de mandíbula pelo uso de bisfosfonados (Zometa). In: 12º Congresso Brasileiro de Estomatologia, 30ª Jornada de Estomatologia; 2004; Cabo Frio, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: FAPERJ; 2004. p.15
10. Pereira CM, Fregnani ER, Corrêa MEP, Gonçalves JAF, Souza CA. Osteonecrose intra-oral induzida por drogas em paciente portador de mieloma múltiplo. In: 12º Congresso Brasileiro de Estomatologia, 30ª Jornada de Estomatologia; 2004; Cabo Frio, Rio de Janeiro. Rio de Janeiro: FAPERJ; 2004. p.73.
11. Preidl RH, Ebker T, Raithe M, Wehrhan F, Neukam FW, Stockmann P. Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: a case report. *BMC Gastroenterology.* 2014;14:6.
12. Neuprez A, Coste S, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporosis International.* 2014;25(1):393-395.
13. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;63:369-76.
14. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2014) American Association of Oral and

- Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1938–1956.
15. Polymeri, A. A., Kodovazenitis, G. J., Polymeris, A., & Kombol, M. Bisphosphonates: Clinical applications and adverse events in dentistry. *Oral Health & Preventive Dentistry*. 2015 13(4), 289-299.
 16. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397- 410.
 17. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Maxillofac Surg* 2007; 65(3):573-80.
 18. Hong JW, Nam W, ChalH, ChungSW, ChoiHS, Kim KM. Osteonecrose relacionada com bisfosfonatos orais da mandíbula: O primeiro relatório na Ásia. *Internacional de Osteoporose Volume 21, Issue5*, pp 847-853. 2010
 19. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaici C, Bonanini M et al. Nd-Yag laser bioestimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg* 2008; 26(1):37-46.
 20. Costa, A. M. S.; Araújo, L. A.; Oliveira, A. M. G.; Passos, I. A.; Rossi, R. B.; Silva, R. M. Conhecimentos e práticas dos cirurgiões dentistas da cidade de Anápolis no tratamento de pacientes que fizeram ou fazem uso de bisfosfanatos. *Sci Invest Dent*. v.15, pag.7, 2012.
 21. Jornet, P. L.; Alonso, F. C.; Miñano, F. M.; Garcia, F.G. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. v.16, pag.878–882, 2010
 22. De Lima, P B; Moura Brasil, VL; Castro, JFL et al., Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw *Support Care Cancer*, published online 11 março 2015.
 23. Migliorati CA, Mattos K, Palazzolo MJ. How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. *J Am Dent Assoc*. 2010 141:562–566.

Artigo Recebido: 28.03.2018

Aprovado para publicação: 21.06.2019

Mayra Stambovsky Vieira

Universidade Veiga de Almeida
 Rua Praia de Botafogo 210/807 - Botafogo
 Cep: 22240-050 – Rio de Janeiro- RJ - Brasil
 Telefone: (21) 983580135
 Email: mayrastambovsky@hotmail.com