

ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTODONTIA

Marley Santana França

TRATAMENTO DA OSTEONECROSE MANDIBULAR, ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS

Guarulhos
2022

Marley Santana França

TRATAMENTO DA OSTEONECROSE MANDIBULAR, ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS

Monografia apresentada ao curso de especialização em implantodontia do Grupo Adoci, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Leonardo Quadrado.

Guarulhos
2022

França, Marley Santana

Orientador: Prof. Leonardo Quadrado

Monografia (especialização em implantodontia) Grupo Adoci

2022

Grupo Adoci

Tratamento da osteonecrose mandibular, associada ao uso de bifosfonatos

Prof. Leonardo Quadrado

Marley Santana França

OSTEONECROSE MANDIBULAR ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS

Monografia apresentada ao curso de especialização em implantodontia do Grupo Adoci, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ___/___/___ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Profa. Dr. Ulisses Tavares da Silva Neto

_____

Prof. Dr. Paulo Yataro Kawakami

Guarulhos, 05 de maio de 2022

Esse trabalho é dedicado ao meu marido, minha filha, meus pais, à família e a todos aqueles que acreditaram em mim e me apoiaram, o meu amor e gratidão sempre; e também aos meus colegas de turma; em especial, à Cíntia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus pela vida, saúde, e cuidado para comigo. Sem Ele, eu nunca teria chegado até aqui.

Ao meu marido, minha filha, meus pais, família e todos os que acreditaram em mim e me apoiaram, o meu amor e gratidão sempre.

Esse curso nasceu a partir de um sonho: fazer uma reabilitação oral na minha irmã, e devolver-lhe a alegria de um sorriso perfeito. Não, a estética não a incomodava, seu maior anseio era sua função oral de volta. Porém, eu me sentia incomodada com a deficiência na estética, e causava-me desconforto perceber que a falta de função oral lhe fazia sofrer. E assim, me pré-determinei a fazer o que fosse possível para aliviar seu sofrimento, e devolver-lhe o sorriso harmonioso.

Nessa investida, encontrei pessoas maravilhosas, que me ofertaram suas contribuições para a minha formação. Doutores e Mestres, colegas, e todo o Grupo ADOCI que, juntos me acolheram, incentivaram e apoiaram, a fim de que eu conquistasse o meu sonho.

Minha maior dificuldade era com prótese, e eu temia trabalhar a função oral da minha irmã, devido ao vínculo afetivo; entretanto, o Dr. Paulo aceitou o desafio. Foi uma longa caminhada... Cada vez que me mandava repetir a moldagem, eu odiava, me sentia uma completa amadora... Hoje, percebo que o seu olhar crítico me incentivou a primar pela perfeição, e me fez crescer... Agradeço a ele pelo carinho, paciência, e dedicação com que me ensinou.

O Dr. Léo acreditou em mim... Com paciência e sabedoria, me explicou repetidas vezes, como usar todos os Componentes Protéticos. Nos momentos em que as cirurgias estavam dando errado, ele vinha com sua “mãozinha” me socorrer. E não se limitou às instalações da ADOCI, indo ao meu consultório, todas as vezes que eu precisei (como até hoje), sem pensar em valores; mas puramente para me ajudar. A ele, sou grata de igual forma pelo carinho, paciência e dedicação.

O Dr. Ulisses é alguém muito especial... Reservado... Como se diz popularmente, “sempre na dele”. Mas, com uma bagagem fantástica, e quando abre a boca, é para dar o “veredito final”. Com seu olhar confiante, me fez acreditar que eu chegaria aonde cheguei. Agradeço-lhe, com todo o meu coração, pela autoconfiança que me transmitiu, pelo carinho e dedicação.

Aos meus colegas de turma com os quais pude aprender, especialmente a Cíntia, com quem formei uma dupla e que muito me ajudou, os meus sinceros agradecimentos. Faço votos que todos vocês sejam igualmente felizes e bem-sucedidos em seus projetos.

"O êxito da vida não se mede pelo caminho que você conquistou, mas sim pelas dificuldades que superou no caminho".

(Abraham Lincoln)

RESUMO

A osteonecrose mandibular, associada ao uso de bifosfonatos, é uma condição clínica caracterizada por tecido ósseo exposto; que persiste por mais de oito semanas, e que não apresente histórico de radioterapia na região. Normalmente, essa complicação é relatada após extrações dentárias, cirurgias para instalação de implante, procedimentos odontológicos diversos ou pelo uso prolongado de medicamentos da classe dos bifosfonatos. A osteonecrose dos maxilares (ONM) ou MRONJ sigla em inglês para (*Medication Related Osteonecrosis of the Jaws*), nomenclatura definida pela AAOMS (sigla, em inglês para *American Association os Oral and Maxilofacial Surgeons*) em 2014, apresenta uma etiologia ainda incerta e continua sendo uma área ativa de pesquisa. Contudo, sabe-se que há uma relação com uso prolongado de drogas antirreabsortivas usadas no tratamento de outras doenças de envolvimento ósseo como Osteoporose, Doença de Paget, Mieloma Múltiplo e Metástases Ósseas, nas quais os bifosfonatos são os mais conhecidos. Pode ser observado, ao longo da presente pesquisa que, na literatura disponível, existem algumas abordagens relatadas para o tratamento da osteonecrose mandibular, cabendo ao cirurgião-dentista avaliar de forma criteriosa e individualmente seu paciente, no intuito de optar pela abordagem que traga melhores benefícios, de acordo com sua condição clinica.

Palavras-Chaves: Tratamentos da Osteonecrose, Bifosfonatos; Mandíbula; Maxila; Osso.

ABSTRACT

Mandibular osteonecrosis, associated with the use of bisphosphonates, is a clinical condition characterized by exposed bone tissue; that persists for more than eight weeks, and that does not present a history of radiotherapy in the region. Usually, this complication is reported after tooth extractions, surgeries for implant placement, various dental procedures or the prolonged use of drugs of the bisphosphonate class. Osteonecrosis of the jaws (ONM) or MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws, nomenclature defined by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) in 2014, has an etiology that is still uncertain and continues to be an active area of research. However, it is known that there is a relationship with the long-term use of antiresorptive drugs used in the treatment of other diseases involving bone such as Osteoporosis, Paget's Disease, Multiple Myeloma and Bone Metastases, in which bisphosphonates are the most common. It can be observed throughout the present research that, in the available literature, there are some approaches reported for the treatment of mandibular osteonecrosis, and it is up to the dentist to carefully and individually evaluate his patient, in order to choose the approach that brings best benefits, according to your clinical condition.

Keywords: Osteonecrosis Treatments, Bisphosphonates; Jaw; Jaw; Bone.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 11

2 REVISÃO DE LITERATURA 13
2.1 BIFOSFONATOS 13
2.1.1 Apresentação Molecular 14
2.1.2 Utilização dos Bifosfonatos 15
2.2 OSTEONECROSE MANDIBULAR 15
2.2.1 Metabolismo Ósseo 16
2.2.2 Diagnóstico Diferencial 16
2.3 TRATAMENTOS 18
2.3.1 Tratamento Conservador 18
2.3.2 Tratamento Cirúrgico 19
2.3.3 Tratamentos Complementares Diversos 19
2.3.3.1 Oxigenoterapia hiperbárica (HBO) 20
2.3.3.2 Ozonioterapia 21
2.3.3.3 Terapia a *laser* de baixa intensidade ou fototerapia dinâmica 23
2.3.3.4 Tratamento com pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO) 23

3 DISCUSSÃO 25

CONCLUSÃO 27

REFERÊNCIAS 28

1 INTRODUÇÃO

A Osteonecrose Mandibular (OM) é classificada como sendo uma lesão na região bucal, possuindo como característica principal, a exposição de osso da mandíbula ou osso maxilar, envolvendo sintomas de dor local, mas há casos em que o paciente não sente nada. Essa lesão pode ter origem em portadores de osteoporose, mas é importante enfatizar que se trata de um problema raro, acometendo um baixo percentual de indivíduos (SOUZA *et al.*, 2009).

A OM, também conhecida como “necrose avascular da mandíbula”, se caracteriza a partir da exposição óssea da região maxilofacial, não cicatrizando após 8 semanas (em média), e ocorre entre 0.001% a 0,1% de pessoas que utilizam o tratamento com Bifosfonatos, contra a osteoporose, não tendo recorrido à radiação da região craniofacial (PINTO JÚNIOR *et al.*, 2017).

Estudos apontam que, mesmo existindo associação ao tratamento contra a osteoporose e a OM, não há evidências concretas em toda a literatura científica, que venham comprovar a relação direta entre elas (PINTO JÚNIOR *et al.*, 2017) e (ARAÚJO; RIATTO, 2020).

Apontam-se, ainda, como sendo uma das causas para o surgimento da OM; eventuais extrações dentárias ou traumas, ou recebimento de radioterapia na cabeça ou pescoço (osteorradionecrose), podendo a OM surgir sem nenhuma justificativa mais óbvia, podendo surgir (também) de forma espontânea, o que é uma ocorrência extremamente rara (SALES; CONCEIÇÃO, 2020) e (BEZERRA *et al*., 2021).

Quando se chega a um diagnóstico de OM, faz-se necessário o acompanhamento de um cirurgião bucomaxilofacial, a fim de tratar tal quadro clínico, pois não se trata de um problema simples de ser solucionado, pois tal tratamento envolve desbridamento limitado, antibióticos e enxaguantes bucais (ARAÚJO; RIATTO, 2020), (BEZERRA *et al*., 2021) e (SANTOS *et al*., 2020).

É importante salientar a respeito da eficácia de uma diversidade de fármacos disponíveis, para combater um imenso número de patologias já conhecidas. Mesmo assim, também não se pode ignorar que um número elevado deles acarreta efeitos adversos ainda não conhecidos totalmente pela maior parte dos profissionais da saúde. Entre eles, estudiosos citam os Bifosfonatos (SANTOS *et al*., 2020), (MILANI *et al*., 2012).

Os Bifosfonatos são uma classe de medicamentos que minimiza a reabsorção óssea, estimulando a atividade osteoblástica e a apoptose de osteoclastos, e são frequentemente ministrados em pacientes portadores de osteoporose, em tratamentos do câncer de mama, próstata, pulmão e mieloma múltiplo (SANTOS; FERREIRA NETO, 2021).

Uma grande quantidade de quadros de OM vem sendo observadas, tanto em mandíbulas como em maxilares, coma maior frequência na mandíbula e em áreas que passaram por extrações dentárias (SANTOS *et al*., 2020), (MILANI *et al*., 2012) e (SANTOS; FERREIRA NETO, 2021).

Sendo assim, a OM; de acordo com Milani *et al.* “é a incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal" (MILANI *et al*., 2012).

A evolução da OM pode estar associada aos seguintes fatores de risco, dentre os quais a potência de cada tipo de bisfosfonato, o tipo de administração (ALMEIDA *et al*., 2021) (onde a intravenosa a que confere maior risco), a duração do tratamento, o tipo de câncer, diabetes, uso de álcool e tabaco, presença ou não de traumas cirúrgicos (extrações principalmente) e baixa higiene oral (GATIS *et al*., 2021).

O objetivo foi realizar, por meio de uma revisão bibliográfica, os tratamentos para a osteonecrose mandibular, associada ao uso de Bifosfonatos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 BIFOSFONATOS

Os Bifosfonatos são classificados como sendo um tipo de medicamento para utilização em tratamentos de doença de Paget e doenças ósseas (como a osteoporose), hipercalcemia, em algumas neoplasias (particularmente câncer ósseo metastático e mieloma múltiplo). Sua atuação se dá na redução da ação dos osteoclastos (que são células envolvidas na reabsorção do osso), culminando na redução do remodelamento ósseo e na elevação da mineralização e da matriz óssea (SOUZA-JUNIOR *et al*., 2020).

Segundo a Agência de Vigilância Sanitária (ANVISA), os Bifosfonatos aprovados para uso no Brasil, incluem em sua formulação; alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Dentre eles, o alendronato, risedronato e pamidronato foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). No ano de 2008, a *Food and Drug Administration* (FDA)[1] divulgou um alerta, alertando sobre a possibilidade de dor severa e até incapacitante nos ossos, articulações e músculos em pacientes utilizando Bifosfonatos. O uso prolongado do alendronato de sódio é comumente associado ao aumento de fraturas atípicas do fêmur, acarretando na adição de um aviso à bula do medicamento (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008).

Já no ano de 2011, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA)[2], estendeu a recomendação para toda a classe dos Bifosfonatos, utilizados no tratamento da osteoporose. No território brasileiro, evidências fazem relação da utilização dos Bifosfonatos por períodos superiores há três anos, como provável fator de risco de fraturas femorais atípicas (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008) e (SACCO *et al*., 2019). Porém, a maior reação adversa, que vem alertando as agências reguladoras ao redor do mundo; é a osteonecrose de mandíbula. Uma revisão sobre o risco de osteonecrose da mandíbula associada ao uso de Bifosfonatos foi realizada na Europa, resultando, em novembro de 2009, na publicação de um boletim pela

[1]A *Food and Drug Administration* é uma agência federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos, um dos departamentos executivos federais dos Estados Unidos.
[2]A Agência Europeia de Medicamentos ou Agência Europeia do Medicamento é um organismo descentralizado da União Europeia criado em 1995.

Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)[3], alertando os profissionais de saúde a respeito desta associação,promovendo orientações em ações a serem tomadas. No Brasil, no ano de 2013, a ANVISA, divulgou um alerta a respeito dessa reação adversa (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008), (SACCO *et al*., 2019) e (ZANATA *et al*., 2014).

2.1.1 Apresentação Molecular

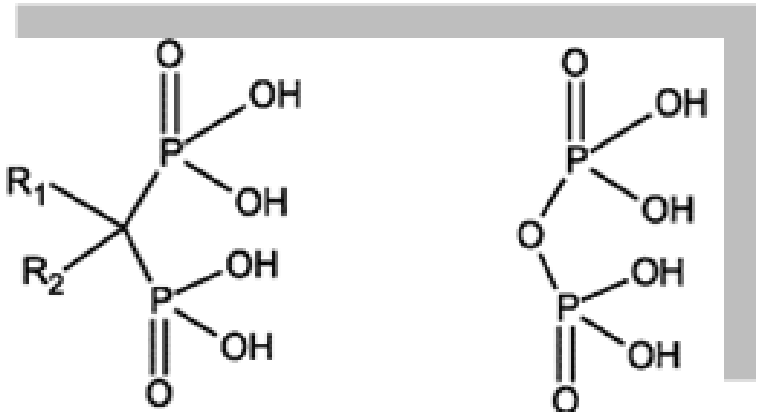
Os Bifosfonatos (BPs) se destacam devido a sua grande afinidade pela hidroxiapatita. Tal propriedade trópica óssea, dos BFs, possibilita seu uso no planejamento de formas latentes de liberação de fármacos nas estruturas ósseas ou na medula óssea (CASTRO *et al*., 2004).

Os BPs são considerados análogos químicos de uma substância endógena, denominada ácido pirofosfórico que, que no organismo se encontra como pirofosfato, que é um inibidor natural da reabsorção óssea. Porém, tal substância não pode ser utilizada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, pois sofre uma rápida hidrólise enzimática (SOUZA-JUNIOR *et al*., 2020).

Os bifosfonatos são seus análogos sintéticos, onde o átomo central de oxigênio é substituído por um de carbono. Essa modificação faz com que os BPs sejam mais resistentes à degradação enzimática, e possuam uma meia-vida biológica maior, suficiente para influenciar o metabolismo ósseo. Os pirofosfatos (P-O-P) se destacam como sendo reguladores fisiológicos da calcificação e reabsorção óssea, encontrados naturalmente no soro e na urina. A ação dos Bifosfonatos deve-se à sua semelhança estrutural com este grupo de compostos (SOUZA-JUNIOR *et al*., 2020), (SACCO *et al*., 2019) e (CASTRO *et al*., 2004).

[3] A *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde) (MHRA) é uma agência executiva do Departamento de Saúde e Assistência Social do Reino Unido, responsável por garantir que medicamentos e dispositivos médicos funcionem e sejam aceitáveis.

Figura 1 – Estrutura química dos ácidos bifosfônico e pirofosfórico



Fonte: Castro *et al*., 2004

2.1.2 Utilização dos Bifosfonatos

Como já mencionado, os Bifosfonatos são uma classe de fármacos utilizados para tratamento de várias doenças ósseas, tais como osteoporose, neoplasias malignas com metástase óssea, hipercalcemia maligna e mieloma múltiplo (ZANATA *et al*., 2014).

Destacam-se, entre suas propriedades, a capacidade inibitória da função osteoclástica e a característica antiangiogênica. Como efeitos adversos mais relatados destacam-se a intolerância gastrointestinal, úlceras e erosões esofágicas, falência renal e mialgia (SOUZA-JUNIOR *et al*., 2020) e (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008). Além desses efeitos, desde o ano de 2003, a osteonecrose dos maxilares também tem sido relatada como um importante efeito adverso; relacionado a essa terapia medicamentosa (SACCO *et al*., 2019) e (CASTRO *et al*., 2004).

2.2 OSTEONECROSE MANDIBULAR

A Osteonecrose Mandibular (OM)é o nome que se dá à lesão bucal, culminando no comprometimento do osso mandibular (ou o osso maxilar), podendo ser dolorosa ou assintomática. Seu diagnóstico é realizado pela observação da presença de osso exposto durante pelo menos 8 semanas(KHOSLA *et al.*, 2007) e (BARBIERI *et al*., 2021).

A OM se dá pela morte de um segmento de osso, provocada pela perda de suprimento de sangue, por uma lesão ou ocorrer espontaneamente. Seus sintomas típicos incluem dor, limitação do movimento da articulação afetada e, quando a perna é a região afetada, claudicação (SOUSA; JARDIM JÚNIOR, 2008).

2.2.1 Metabolismo Ósseo

O tecido ósseo é constituído por um conjunto heterogêneo de células multifuncionais e; além de ser metabolicamente muito ativo, vive em equilíbrio dinâmico na deposição e mobilização de minerais, sofrendo, assim, um processo contínuo de renovação e remodelação (BISPO, 2013).

Os ossos possuem função estrutural, mas deve-se enfatizar sua função metabólica, onde estão armazenados 99% do cálcio e 85% do fosfato do corpo; e são imprescindíveis, como uma espécie de “tampão”, em casos de distúrbios ácido-base (BARBIERI *et al*., 2021), (SOUSA; JARDIM JÚNIOR, 2008) e (SILVA *et al*., 2017).

Relacionados ao metabolismo ósseo, os Osteoclastos são células ósseas responsáveis pela reabsorção óssea, ativada quando há ligação do RANK e RANKL; ou seja, os osteoclastos são originários de precursores hematopoiéticos monocíticas, apresentando assim, elevada similaridade com as células da imunidade inata (SILVA *et al*., 2017). No instante em que tais células, denominadas *pré-osteoclastos*, sofrem ativação na ligação do RANKL no receptor RANK, ocorre a fusão de diversos osteoclastos e a formação de uma grande célula multinucleada que apresenta como função a fagocitose de outras células (BISPO, 2013) e (PINTO; FIGUEIREDO, S/D).

Resumindo, o metabolismo ósseo pode ser definido como sendo o resultado da ação de diversos íons e hormônios, atuando de forma mútua; para regular a formação e destruição óssea de forma fisiológica (OLIVEIRA; BARROS, 2020).

2.2.2 Diagnóstico Diferencial

A OM é um efeito colateral importante, advindo da terapia antirreabsortiva. Em princípio, a associação de osteonecrose maxilar com bifosfonatos foi reconhecida e denominada osteonecrose avascular, causada por pamidronato e

ácido zoledrônico, e essa enfermidade passou a ser denominada osteonecrose maxilar relacionada aos bifosfonatos. Porém, com o surgimento de medicamentos biológicos; foi possível observar a elevação no número de casos em usuários de outros medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, passando essa condição passou a ser identificada como osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (OLIVEIRA; BARROS, 2020) e (ROCHA *et al*., 2019).

Para a realização de um diagnóstico diferencial, ao exame, devem ser observados dor, exposição de osso necrótico, edema, eritema, infecção de tecido mole, supuração, halitose, formação de sequestro ósseo, parestesia, mobilidade e/ou avulsão dentária. No entanto, alguns indivíduos podem seguir assintomáticos por semanas, meses ou até anos, sem a presença de exposição de osso necrótico na cavidade oral. Em não havendo exposição de tecido ósseo na cavidade bucal, o diagnóstico deverá ser fundamentado na associação de sintomatologia clínica e sinais imaginológicos, com a classificação dividida em quatro estadiamentos diferentes (ROCHA *et al*., 2019) e (GEGLER *et al*., 2006):

- Estádio 0: não há uma evidência clínica de exposição óssea, o diagnóstico é feito por meio de sinais e sintomas típicos, achados clínicos e radiográficos. Os sintomas característicos são: dor dentária idiopática; dor óssea intermitente, que irradia para a região da articulação temporomandibular; dor sinusal, podendo estar associada à inflamação e espessamento da parede do seio maxilar e parestesia. Nesse Estágio, podem estar presentes os seguintes sinais clínicos: mobilidade dentária sem associação a doença periodontal crônica e fístula periapical não associada à necrose pulpar. Ao exame radiográfico podem-se observar alterações no padrão trabecular – aumento da densidade óssea, esclerose óssea, alargamento da lâmina dura, osteólise, persistência de alvéolo dentário, estreitamento do canal mandibular ou espessamento do espaço do ligamento periodontal (AGUZZI; NUVOLONE; ZHU, 2013);

- Estádio 1: é definido como a presença de osso necrótico exposto ou perceptível à sondagem, sem evidência de infecção de tecidos moles. Essa manifestação clínica pode estar associada aos mesmos achados radiográficos mencionados no Estágio 0 (AGUZZI; NUVOLONE; ZHU, 2013);

- Estádio 2: é definido como a presença de osso necrótico exposto ou perceptível à sondagem, associado a infecção de tecidos moles. Essa manifestação

clínica pode estar associada aos mesmos achados radiográficos mencionados no Estágio 0. Esses pacientes são tipicamente sintomáticos, relatando dor e parestesia e lesões extensas envolvendo mais de um quadrante podem ser observadas (AGUZZI; NUVOLONE; ZHU, 2013);

- Estádio 3: é definido como a presença de osso necrótico ou perceptível à sondagem com evidência de um dos seguintes sinais: osteonecrose que se estende além do osso alveolar, ou seja, envolvendo borda inferior e ramo na mandíbula ou seio maxilar e zigoma na maxila; fraturas patológicas de mandíbula; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal. Nesse Estágio observam-se lesões amplas, podendo ocorrer envolvimento de toda a extensão da maxila ou mandíbula. Isso caracteriza a MRONJ[4] como uma doença grave e progressiva (AGUZZI; NUVOLONE; ZHU, 2013);

2.3 TRATAMENTOS

Apesar de diversos avanços, relacionados a tratamentos da OM, ainda não foi encontrado aquele que possa ser classificado como sendo único e recomendado, uma vez que já se conta com diversas técnicas utilizadas no tratamento dessa doença (BONDA *et al.* 2016).

Porém, podem ser destacadas três amplas categorias de intervenção, com a finalidade de obter a cura, quais sejam: a) Tratamento Conservador; b) Tratamento Cirúrgico e; c) Tratamentos Complementares Diversos.

2.3.1 Tratamento Conservador

Não há intervenção cirúrgica, onde se utiliza um tratamento tópico ou sistêmico, visando oferecer condições locais ideais para a cicatrização, combate à infecção e facilitação do processo de extrusão espontânea de sequestros ósseos. Tal terapia inclui o monitoramento da higiene bucal, a prescrição de enxaguantes bucais com propriedades antissépticas ou antimicrobianas (clorexidina, peróxido de hidrogênio, dióxido de cloro, solução salina) e antibioticoterapia (local, sistêmica ou ambas). É recomendada a prescrição de antibióticos do grupo da penicilina, ou

[4] MRONJ - Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Drogas Anti-Reabsortivas)

quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina para pacientes alérgicos à penicilina (BONDA *et al.* 2016).

2.3.2 Tratamento Cirúrgico

Esse tratamento propõe a remoção do osso necrosado para acelerar o fechamento da ferida. A depender do quadro do paciente, diferentes intervenções são citadas: desbridamento cirúrgico, remoção de sequestro ósseo, procedimentos de drenagem cirúrgica do seio (antrostomia), e em caso de desconforto lingual devido ao contato com espículas ósseas, podem ser realizadas ostectomias limitadas. Excepcionalmente, tratamentos mais agressivos podem ser empregados, por exemplo, casos de fratura mandibular podem exigir a ressecção do segmento comprometido e reconstrução com enxerto livre ou microvascular, estabilizando-o com osteossíntese ou placas de reconstrução mandibular. Além de técnicas cirúrgicas convencionais, cita-se a piezocirurgia e a cirurgia por laser. O uso do laser de alta potência para a remoção de osso necrótico é defendido por alguns autores pela propriedade bactericidas e bioestimulatórias dessa técnica. Para auxiliar na determinação da extensão da área necrótica durante a cirurgia, o uso de fluorescência é indicado. Alguns estudiosos defendem que, mesmo pacientes em estádio 1 e 2, devam ser tratados com ressecção cirúrgica, porém não há como prever a possibilidade de aumento da área necrótica após a cirurgia, e um grande número de pacientes não apresenta condições sistêmicas que permitam tais intervenções (BONDA *et al.* 2016) e (KIM; NOWZARI; RICH, 2011).

2.3.3 Tratamentos Complementares Diversos

Associados aos tratamentos conservador ou cirúrgico, podem-se empregar: oxigenoterapia hiperbárica (HBO), terapia de ozônio, terapia a laser de baixa intensidade, fototerapia dinâmica e tratamento com pentoxifilina e tocoferol. O tratamento cirúrgico pode ser complementado com materiais bioestimuladores como plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina ou proteína morfogenética óssea. A associação de terapia conservadora e cirúrgica com algum tratamento complementar pode aumentar as chances de cura, uma vez que cada modalidade agrega uma propriedade distinta que favorece a cicatrização como estímulo ao

remodelamento ósseo (oxigenoterapia hiperbárica, proteína morfogenética óssea, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e à vascularização (plasma rico em plaquetas), modulação da resposta inflamatória (laserterapia, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e propriedades antimicrobianas (terapia fotodinâmica e de ozônio). A associação de a oxigenoterapia hiperbárica e o laser de baixa intensidade no tratamento da MRONJ são capazes de promover melhora da sintomatologia dolorosa e cicatrização e, consequentemente, aumento nos índices de qualidade de vida dos pacientes. A aplicação tópica de ozônio favorece a formação de sequestro ósseo e cicatrização de lesões de MRONJ refratárias ao tratamento conservador. O uso de pentoxifilina e tocoferol (vitamina E) associado ao regime antibiótico padrão vêm ganhando destaque no tratamento da MRONJ por apresentar poucos efeitos colaterais e resultados satisfatórios. O uso dessa terapia promove uma modulação da resposta inflamatória e melhora do aporte sanguíneo e oxigenação tecidual. No entanto, o uso dessas drogas deve ser sempre avaliado junto à equipe médica, uma vez que não há certeza se essas drogas podem interferir com doença neoplásica ativa. Embora essas terapias complementares representem alternativas promissoras no tratamento da MRONJ, ainda são necessários novos estudos inclui o monitoramento da higiene bucal, a prescrição de enxaguantes bucais com propriedades antissépticas ou antimicrobianas (clorexidina, peróxido de hidrogênio, dióxido de cloro, solução salina) e antibioticoterapia (local, sistêmica ou ambas). Recomenda-se prescrição do grupo dos antibióticos da penicilina, ou quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina para pacientes alérgicos à penicilina (BONDA *et al.* 2016), (KIM; NOWZARI; RICH, 2011) e (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016).

2.3.3.1 Oxigenoterapia hiperbárica (HBO)

A câmara hiperbárica é um equipamento médico fechado, resistente à pressão, que promove o um aumento da quantidade de oxigênio transportada pelo sangue, sendo indicada para tratamentos como a osteonecrose mandibular, entre outras patologias (KIM; NOWZARI; RICH, 2011).

O tratamento poroxigenoterapia hiperbárica (HBO), consiste na inalação de oxigênio puro em uma pressão atmosférica controlada, acima de 1,5atm, no interior de uma câmara hiperbárica (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016). Contudo, essa

terapia não deve ser utilizada de modo preventivo, além de apresentar alto custo, não deve ser indicada como abordagem única de tratamento e sim como terapia coadjuvante, pois, quando associada a outras terapias, é mais bem sucedida (KIM; NOWZARI; RICH, 2011) e (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016).

Geralmente, necessita-se de 10 a 20 sessões, a fim de se obter uma resposta satisfatória. Porém, dependendo da evolução e da gravidade do caso, podem ser necessárias mais sessões.

2.3.3.2 Ozonioterapia

A ozonioterapia é uma terapia bio-oxidativa, que tem ação em nível celular, sendo utilizada como método terapêutico auxiliar de quadros patológicos infecciosos e/ou inflamatórios de caráter agudo ou crônico (KIM; NOWZARI; RICH, 2011) e (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016).

Seu modo de administração, na odontologia, é tópico;possuindo três formas básicas de aplicações: 1) gás ozônio; 2) água ozonizada; 3) óleo ozonizado. Para a sua sintetização e utilização como agente terapêutico, necessita-se da passagem de oxigênio puro pelo gerador de ozônio medicinal, tendo como produto final, a mistura gasosa de 95% de oxigênio e 5% de ozônio, concentração menor do que aquela usada para fins industriais (KIM; NOWZARI; RICH, 2011).

Frequentemente vem sendo observado que alguns indivíduos não respondem de forma positiva apenas à antibioticoterapia e aos cuidados tradicionais. Nos dias de hoje, diversas pesquisas avaliam a ozonioterapia como alternativa para a resolutividade da osteonecrose mandibular, pela efetividade de seus efeitos biológicos, sendo apontado como uma alternativa favorável e não invasiva (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016).

O conceito para utilizar a ozonioterapia, em casos de osteonecrose mandibular, é que o ozônio melhora o quadro geral da lesão, para que procedimentos cirúrgicos minimamente invasivos possam ser realizados sem complicações, e mostram que o desfecho da situação clínica dos pacientes submetidos a um ciclo de ozonioterapia pré e pós-cirúrgico, juntamente com antibioticoterapia (sete dias antes e sete dias após), que estavam em tratamento com bifosfonatos foram muito positivos (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016) e (LEGNAME; MODA, 2017).

O tratamento com ozônio deve ser realizado por um profissional de saúde, como médico ou enfermeiro, e pode ser feito utilizando técnicas diferentes que incluem:

- **Auto-hemotransfusão**, em que é retirada uma quantidade de sangue da pessoa, que é misturada com o ozônio e depois é administrado novamente na pessoa via intravenosa (LEGNAME; MODA, 2017);
- **Injeção de ozônio**, que pode ser feita por via intravenosa, diretamente na veia, por via intramuscular ou entre os discos vertebrais, por exemplo (LEGNAME; MODA, 2017);
- **Aplicação cutânea**, que é realizada aplicando o gás diretamente na pele, caso se pretenda tratar uma ferida, como no caso úlcera do pé diabético (LEGNAME; MODA, 2017);
- **Insuflação retal**, que é feita com o uso de um dispositivo para soprar ozônio e oxigênio através de um cateter no intestino. Além disso, a insuflação de ozônio também pode ser realizada em outras cavidades do corpo (LEGNAME; MODA, 2017);
- **Banho de gás**, que é feito colocando a pessoa em uma câmara cheia de gás ozônio para inalação em pequenas quantidades e por curto período de tempo (LEGNAME; MODA, 2017).

O tipo de tratamento varia de acordo com a indicação médica e deve ser realizada de forma individualizada, dependendo da condição a ser tratada.A ozonioterapia é segura e possui poucos efeitos colaterais, no entanto, pode causar irritação da pele, hematomas ou dor no local da injeção. Além disso, quando o ozônio é utilizado em quantidades excessivas ou por períodos prolongados através do banho de gás por via inalatória, pode causar danos nos pulmões e problemas respiratórios, e por isso, esse método não é muito realizado na prática clínica (LEGNAME; MODA, 2017).

A ozonioterapia não deve ser feita em crianças, mulheres grávidas ou em amamentação, em pessoas com infarto agudo do miocárdio, hipertireoidismo não controlado, intoxicação alcoólica ou problemas sanguíneos, especialmente trombocitopenia (LEGNAME; MODA, 2017).

2.3.3.3 Terapia a *laser* de baixa intensidade ou fototerapia dinâmica

O *laser* de baixa intensidade é um recurso físico utilizado no tratamento de dor, inflamação, cicatrização e lesões músculo-esqueléticas. Dentre os equipamentos disponíveis, os mais utilizados são os de Hélio-Neônio (HeNe) e o Arseneto de Gálio (AsGa)(LEGNAME; MODA, 2017).

A terapia com esse tipo de *laser* é utilizada como agente terapêutico, após o tratamento convencional, mostrando propriedades antiinflamatórias, analgésicas e de aceleração da cicatrização de feridas; assim, podem propiciar um pós-operatório mais confortável ao paciente, possibilitando a redução do uso de medicamentos (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016) e (LEGNAME; MODA, 2017).

Esse tipo de terapia se caracteriza pelo uso de um agente cromóforo(normalmente azul de metileno) no local afetado que atraia para si a luz *laser* de baixa potência e inicie a reação fotoquímica que levará à danificação de componentes essenciais das células ou à alteração das atividades metabólicas de maneira irreversível, resultando assim na morte bacteriana.O *laser* apresenta vantagens quando utilizado na terapia fotodinâmica, por ser uma luz colimada e coerente e possuir mais de 90% de eficiência (LEGNAME; MODA, 2017) e (MA; WANG, 2014).

Como efeitos terapêuticos, o *laser* proporciona: efeito analgésico, pois reduz a inflamação provocando a reabsorção de exudatos e favorecendo a eliminação de substâncias alógenas; efeito antiinflamatório, pois o interfere na síntese de prostaglandinas determinando uma sensível redução nas alterações(LEGNAME; MODA, 2017).

2.3.3.4 Tratamento com pentoxifilina, tocoferol e clodronato (PENTOCLO)

Além dos tipos de tratamentos já mencionados, outra opção consiste em dois medicamentos relacionados, pentoxifilina e tocoferol (Pento), mas eles não são capazes de reverter a fibrose induzida pela radiação quando usados separadamente. Essa associação torna-se ainda mais potente quando associada ao clodronato (Pentoclo)(LEGNAME; MODA, 2017).

Uma das opções de tratamento mais recentes, o Pentoclo é um protocolo bem estabelecido desde 2005 e os resultados são surpreendentes, conforme

estudos já realizados, onde os pacientes avaliados apresentaram regressão total das lesões em até 36 meses após o diagnóstico. Esse último parece ser um passo muito promissor na abordagem da osteonecrose mandibular, abrindo novas perspectivas no tratamento dessa patologia; permitindo sua remissão (MA; WANG, 2014).

A terapia medicamentosa com PENTOCLO, contém a combinação de 3 drogas: **PEN** = PENtoxifilina, **TO** = Tocoferol e **CLO** = CLOdronato (MA; WANG, 2014).

A pentoxifilina é um derivado da metilxantina que tem múltiplos efeitos vantajosos na ORN, dentre eles, a dilatação vascular e aumento dos efeitos flexíveis dos eritrócitos, ambos visando melhorar a circulação sanguínea (LEGNAME; MODA, 2017).

O tocoferol ou vitamina E é uma vitamina lipossolúvel e um agente antioxidante. Assim, o tocoferol é capaz de expulsar espécies reativas de oxigênio envolvidas na patogênese da ORN, em que induziriam a peroxidação da membrana celular entre outros efeitos deletérios (KIM; RODRIGUEZ; NOWZARI, 2016) e (LEGNAME; MODA, 2017).

O clodronato é um agente de primeira geração de bifosfonato não nitrogenado, aprovado para uso em osteoporose, hiperparatireoidismo, hipercalcemia por malignidades e mieloma múltiplo. O clodronato diminui a reabsorção óssea através da redução osteoclástica em atividade e número bem como algumas citocinas inflamatórias IL-β1, IL-6 e TNF-α. Apesar de os bifosfonatos estarem claramente implicados em osteonecrose por medicação, o clodronato foi usado em alguns estudos mostrando-se efetivo no tratamento da osteonecrose (LEGNAME; MODA, 2017).

Essa terapia medicamentosa é composta pelo uso de pentoxifilina (800mg/dia), tocoferol (1.000UI/dia) e clodronato (1.600mg/dia) durante 5 dias na semana, e alternando com prednisona (20mg/dia, 2 dias por semana) e ciprofloxacina (1.000 mg/dia, 2 dias por semana), concluíram que esse tratamento em longo prazo é eficaz, seguro, 44 induz reparo ósseo e da mucosa e melhora os sintomas significativamente (MA; WANG, 2014).

3 DISCUSSÃO

Nas últimas décadas, o estudo a respeito da liberação seletiva de fármacos, no local de ação, gerou alto interesse no intuito de elevar a potência e reduzir os efeitos adversos derivados de seus protótipos. Apesar de muitos pró-fármacos seletivos terem sido desenvolvidos, o tecido ósseo continuava sendo uma meta limitada de ser atingida, no que diz respeito às suas propriedades biológicas e devido à falta de um sistema circulatório com a similaridade de outros tecidos (LEGNAME; MODA, 2017).

Um indivíduo adulto possui um tecido ósseo que se diferencia de outros tecidos, devido à presença de fosfato e cálcio mineral, como a hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], que traz em sua estrutura outros íons e sais, que é o principal componente mineral que constitui o osso e um elemento imprescindível responsabilizado pela função do apoio mecânico (SOUSA; JARDIM JUNIOR, 2008), (CASTRO *et al*., 2004) e (MA; WANG, 2014), pelo fato de a dinâmica do tecido ósseo ser continuamente desgastado, por meio da atividade osteoclástica, e substituído pela atividade osteoblástica, ambas reguladas por fatores sistêmicos e locais (BEZERRA *et al*., 2021), (KHOSLA *et al.*, 2007) e (LEGNAME; MODA, 2017).

Os ossos, como outro tecido qualquer, são propensos a doenças que acabam influenciando a atividade osteoclástica, como o hiperparatiroidismo e câncer, tendo a hipercalcemia como resultado de destruição direta e localizada do tecido ósseo por células neoplásicas (BARBIERI *et al*., 2021) e (MA; WANG, 2014).

Nas últimas décadas, vem sendo proposto um moderno e positivo sistema de liberação de fármacos para atingir o tecido ósseo, por meio de pró-fármacos denominado "*Osteotropic Drug Delivery System* (ODDS)", que utiliza os Bifosfonatos como transportadores (MILANI *et al*., 2012) e (CECCOA; LEGNAME, 2018).

A MRONJ é um grave efeito colateral da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica, e, embora seja um evento raro, quando instalada é de difícil resolução. Provavelmente um dos motivos que contribua para a baixa resposta dessa doença aos tratamentos, seja o seu diagnóstico tardio. Isso pode ocorrer em virtude de os indivíduos procurarem atendimento somente na presença de dor, sintoma ausente no estádio 1, ou por falha de diagnóstico dos profissionais da saúde que acompanham o paciente na ausência de franca exposição de osso que ocorre no estádio 0 (ou risco aumentado). O diagnóstico requer do profissional

conhecimento sobre o histórico de saúde do seu paciente e interpretação dos sinais e sintomas clínicos, que facilmente se confundem com outras enfermidades (CECCOA; LEGNAME, 2018) e (BRUNA; SOUZA; GRAZIANO, 2020).

Sendo a osteonecrose dos maxilares uma patologia de difícil diagnóstico e tratamento, é determinante que qualquer indivíduo, em terapia com bifosfonatos deva ser considerado de risco, sendo imprescindível o início de acompanhamento odontológico, antes do tratamento com antirreabsortivos. Acrescenta-se ainda, que esses indivíduos devam permanecer em absoluto e constante monitoramento da higiene bucal, e que o uso de antissépticos bucais deve ser prescrito àqueles com menor destreza na realização desta atividade, para reduzir o risco de MRONJ (KIM; NOWZARI; RICH, 2011), (CECCOA; LEGNAME, 2018) e (BRUNA; SOUZA; GRAZIANO, 2020).

Diversos estudiosos enfatizam que os indivíduos procuram atendimento apenas em estádios mais avançados, talvez pelo fato de a dor ser um sintoma ausente no estádio 1, ensejando que essa seja o fator decisivo para a busca de atendimento clínico.

Além do que se elencou, aventa-se que em torno de ao menos ¼ dos indivíduos permaneçam sem possuir diagnóstico correto, uma vez que indivíduos em estádio 0 (ou risco aumentado) não apresentam clara exposição de tecido ósseo necrótico na cavidade bucal, o que só deixa claro que o diagnóstico dessa condição em estádios precoces representa grande desafio ao Cirurgião-Dentista, pois o comportamento progressivo dessa patologia é um importante agravo, sendo comum o envolvimento de mais de um quadrante bucal em estádios 2 e 3, o que leva os estudiosos a confirmarem os baixos índices de cura dessa doença, pois o início de intervenções terapêuticas; em estádios mais avançados reduz as chances de resolução do quadro (MACEDO; CORDEIRO, 2017) e (WHO, 1999).

CONCLUSÃO

- O diagnóstico requer do profissional conhecimento sobre o histórico de saúde do seu paciente e interpretação dos sinais e sintomas clínicos, que facilmente se confundem com outras enfermidades.

- Prevenção ao desenvolvimento por meio de acompanhamento sistemático de todos os indivíduos que utilizam medicamentos que apresentam os efeitos adversos mencionados.

- O profissional de odontologia deve ser muito vigilante, ao longo do acompanhamento clínico, investigando qualquer sinal (ou sintoma) mencionado, bem como rastrear fatores de risco, como elementos dentários comprometidos.

- A interrupção do tratamento antirreabsortivo ou antiangiogênico, é uma medida que pode acelerar o processo de cura da MRONJ, pois tal ação auxilia no aumento das taxas de remodelamento ósseo. Porém, tal atitude deve ser avaliada pelo profissional responsável.

- Como ainda não existe um tratamento universalmente aceito capaz de curar a OM a abordagem envolve paliação de sintomas e controle da infecção associada, com o uso de analgésicos, antissépticos e antibióticos associados a uma higiene oral adequada.

REFERÊNCIAS

AGUZZI, A.; NUVOLONE, M.; ZHU, C. *The immunobiology of prion diseases.* ***Nature Reviews Immunology*** (*Reviews*), nov./2013. Trad.: Eddie López.

ALMEIDA, A.C. *et al.* Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura. ***Research, Society and Development***, v.10, n.2, e4210212168, 2021.

ARAÚJO, C.K.C.P.; RIATTO, S.G. Tratamento odontológico de pacientes geriátricos com doenças sistêmicas. **Revista Diálogos em Saúde**, Vol.3; n.2 - Jul/Dez de 2020.

BARBIERI, B.Implantes dentários em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **II CONAIS – Congresso Nacional de Inovações em Saúde** (SOCEPIS - Sociedade Cearense de Pesquisa e Inovações em Saúde), Fortaleza-CE, 11 a 18 jul./2021.

BEZERRA, A.C.R. *et al.* Consequências da osteoporose na cavidade bucal. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, Curitiba, v.15, n.21, p.67-79, 2021.

BISPO, L.B. Considerações da implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com Bifosfonatos. **Rev. bras. odontol.,** Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 196-201, jul./dez. 2013.

BONDA, D.J.*et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission.* ***Neurosurg Focus***, 41(1): E10, jul./2016. Trad.: Eddie López.

BRUNA, C.Q.M.; SOUZA, R.Q.S.; GRAZIANO, K.U. *Trends in processing príon-contaminated surgical instruments.* ***Biomedical Instrumentation & Tecnology***, set./out.; 2020. Trad.: Eddie López.

CASTRO, L.F. *et al*. *Bisphosphonates as osteotropic carriers for designing site-directed drugs*. **Quím. Nova**, v.27, n.3, 456-460, jun./2004. Trad.: Eddie López.

CECCOA, E.D.; LEGNAME, G. *The role of the prion protein in the internalization of α-synuclein amyloids*. **PRION**, v.12/n.1, 23–2; 2018. Trad.: Eddie López.

GATIS, M.C.Q. *et al*. Bifosfonatos e as repercussões nos maxilares - uma revisão narrativa. ***Research, Society and Development***, v.10, n.9, e28410917923, 2021.

GEGLER, A. *et al*. Bifosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 52(1): 25-31, 2006.

KHOSLA, S.*et al.* Osteonecrose da mandíbula associada a Bifosfonatos: relatório de uma força-tarefa da Sociedade Americana de Pesquisa de Ossos e Minerais. ***Journal of Bone and Mineral Research***, v.22, n.10, 2007.

KIM, Y.; NOWZARI, H.; RICH, S.K. *Risk of prion disease transmission through bovine-derived bone substitutes: a systematic review.* ***Clinical Implant Dentistry and Related Research***, v.8/n.8, 2011. Trad.: Eddie López.

KIM, Y.; RODRIGUEZ, A.E.; NOWZARI, H. *The risk of prion infection through bovine grafting materials.* ***Clinical Implant Dentistry and Related Research***, v.00/n.00, 2016. Trad.: Eddie López.

LEGNAME, G.; MODA, F. *The prion concept and synthetic prions.* ***Progress in Molecular Biology and Translational Science***, vol.150, 2017. Trad.: Eddie López.

MA, J.; WANG, F. *Prion disease and the 'protein-only hypothesis'.* ***Essays Biochem***, 56: 181-191, 2014. Trad.: Eddie López.

MACEDO, B.; CORDEIRO, Y. *Unraveling prion protein interactions with aptamers and other prp-binding nucleic acids.* ***Int. J. Mol. Sci.***, 18, 1023; 2017. Trad.: Eddie López.

MILANI, C.M. *et al*. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato: relato de caso. **Odonto**, 20(39): 27-33, 2012.

OLIVEIRA, C.S.B.; BARROS, T.M.L. **Terapêutica com Bifosfonatos e sua relação com a osteonecrose na odontologia.** Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade do Grande Rio "Professor José de Souza Herdy", Bacharelado em Odontologia; Duque de Caxias-RJ – 2020.

PINTO JÚNIOR, A.A.C. *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, Camaragibe v.17, n.1, p. 40-45, jan./mar. 2017.

PINTO, C.S.M.; FIGUEIREDO, J.P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos. **Apostila - Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra**, Portugal; S/D.

ROCHA, A.F.L. *et al*. Osteonecrose mandibular associada ao uso de Bifosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. **Rev Odontol UNESP**, 48(N Especial): 15, 2019.

SACCO, R. *et al*. Uma revisão sistemática da oxigenoterapia para o gerenciamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ). **Appl. Sci.**, 9, 1026, 2019.

SALES, K.O.; CONCEIÇÃO, L.S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos: uma revisão de literatura. Artigo Original - **J Business Techn.**, 2020; 14(2): 99-110.

SANTOS, G.M.R.; FERREIRA NETO, M.D. Relação da osteonecrose dos maxilares com o uso dos Bifosfonatos: uma revisão integrativa. **Id on Line Rev. Mult. Psic.**, v.15, n.56, p.214-224, Julho/2021.

SANTOS, W.B. *et al*. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso crônico de Bifosfonatos: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde/Electronic Journal Collection Health (REAS/EJCH)**, Vol.12(2); 2020.

SILVA, D.T, Santos AS, Matos FS, Muniz VRVM, Souza AS, Aguiar JF. Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de Bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: relato de caso clínico. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v.38, n.1, p.09-13, jan./abr. – 2017.

SOUSA, F.R.N.; JARDIM JUNIOR, E.G. Osteonecrose associada com o uso dos Bifosfonatos. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, 8(3), 375-380; 2008.

SOUZA, L.N. *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bifosfonatos: revisão da literatura e apresentação de um caso clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, Vol.50, n.4, 2009.

SOUZA-JUNIOR, E.F. *et al*. Necrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato - relato de caso. **Revista Ciência Plural**, 6(2):189-203, 2020.

WHO (World Health Organization) *Communicable disease surveillance and control*. **WHO**: Geneva, Switzerland, 23-26 mar./1999. Trad.: Eddie López.

ZANATA, A. *et al*. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. **Rev Port. Estomatol. Med. Dent. Cir. Maxilofac.**, 55(2):115-120, 2014.