

UNIVERSIDADE PAULISTA

ISIS KARIEL CHAVES CARVALHO

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS

**SÃO PAULO
2025**

ISIS KARIEL CHAVES CARVALHO

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Paulista
– UNIP como parte dos requisitos
para obtenção do título de graduação
em Odontologia.

Orientador: Levy Anderson C. Alves

**SÃO PAULO
2025**

CIP - Catalogação na Publicação

Kariel Chaves Carvalho , Isis

Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos / Isis Kariel Chaves Carvalho. - 2025.
39 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) apresentado ao Instituto de Ciência da Saúde da Universidade Paulista, São Paulo, 2025.

Área de Concentração: Cirurgia.

Orientador: Prof. Pós-Dr. Levy Anderson Cesar Alves.

1. Osteonecrose dos maxilares . 2. Bisfosfonatos . 3. Antirreabsortivo .
4. Antiangiogênico . 5. Tratamento . I. Cesar Alves , Levy Anderson
(orientador). II. Título.

ISIS KARIEL CHAVES CARVALHO

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade Paulista -
UNIP como parte dos requisitos para
obtenção do título de graduação em
Odontologia.

Orientador: Prof. Levy Anderson C.
Alves

Aprovado em:

nota 10,0

26/11/25

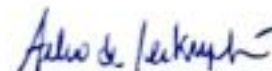
BANCA EXAMINADORA

Prof.


26/11/25
Levy Anderson C. Alves

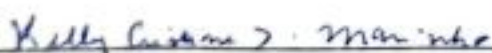
Universidade Paulista — UNIP

Prof.


26/11/25
Helio de Jesus Kiyachi Junior

Universidade Paulista — UNIP

Prof.


26/11/25
Kelly Cristina T. Marques

Universidade Paulista — UNIP

AGRADECIMENTOS

Agradeço á minha mãe, Adriana, que me ensinou desde sempre que a fé move montanhas e acalma o coração. Que com o olhar mais empático e sereno me enxergou nos momentos mais difíceis, me abraçou nos momentos de crise, secou minhas lágrimas, sorriu comigo, torceu, angustiou-se juntamente a mim e comemorou cada pequena vitória desde o primeiro momento pisado na faculdade.

Agradeço ao meu pai Claudinê, que com trabalho duro e árduo me ensinou que nenhum esforço é em vão, que dignidade, foco e perseverança fazem de nós seres humanos verdadeiros. Agradeço a ele que mesmo nos momentos mais difíceis da sua vida pessoal, me colocou como principal responsabilidade, sempre me fornecendo todos os recursos possíveis e impossíveis para conforto nessa trajetória.

Agradeço aos meus pais por sempre me servirem como refúgio, porto seguro e luz quando tudo parecia impossível, pelo amparo emocional, pelo amparo físico e pela criação indiscutível que hoje me faz ser uma pessoa digna, com valores e respeito, impactando não só no meu caráter, mas me moldando como uma ótima profissional.

Agradeço ao meu irmão, Igor, que desde sempre esteve ao meu lado independente da situação, se preocupou com o meu mental e emocional, me aconselhou e com sua maturidade e experiencia me guiou. Dedico a ele, que desde muito nova foi minha inspiração, grande amor e referência sempre demonstrando esforço, dedicação e me ensinou que o mais importante é sempre ter amor pelo que se é feito, não importa o quão difícil pareça.

Agradeço ao meu namorado, Lucas, que por madrugadas me deu forças e assistência nos obstáculos impostos, me ajudou, se dedicou junto a mim, sonhou, me acalmou, me consolou e sempre fez questão de evidenciar o quanto eu era capaz de ser não só uma boa aluna, mas uma diferenciada profissional. Agradeço a ele por todo o carinho, respeito, apoio e companheirismo nesse período.

Agradeço a minha grande dupla e companheira Isabella Delgado, que sempre me entendeu, me respeitou, viveu comigo cada segundo de angústia. Me deu forças quando não mais existia, me ajudou, me auxiliou e juntamente a mim, evoluiu e contribuiu para o entendimento de que se temos amigos e companheiros nessa vida temos tudo.

Agradeço a ela que muito mais do que dupla de faculdade se tornou minha irmã, que independente da situação ou desafio sempre deixou claro que éramos nós duas contra tudo, e dedico a ela que fez dessa jornada uma fase incrível, fácil e de momentos de muita alegria e sorrisos sinceros.

Agradeço as minhas amigas Maria Eduarda Ginzellis e Giovanna Monteiro, que desde minha mudança para a nova unidade da faculdade me recepcionaram de maneira incrível, me abraçaram como se já fosse parte delas, me deram auxílio, palavras que acalmaram, conselhos e abriram seus corações para que eu pudesse participar dessa louca jornada juntamente a elas. Os momentos de risada, descontração, conversas sobre o futuro que com elas realizei ficarão eternamente gravadas na melhor parte do meu ser.

Agradeço a minha avó Irene e meu avô Dário, que não estão mais presentes no plano físico, mas com toda certeza me olharam e guiaram durante toda minha caminhada, e serviram para mim como grandes exemplos de seres humanos. Mesmo com tão pouco estudo, trabalho duro e vida difícil foram capazes de ensinar o que nenhum estudo nos fornece, amor, valor e caráter independente do que temos ou o que fazemos.

Agradeço a minha avó Irma, que sempre fez o colo da avó ser o mais desejado por mim, que sempre se orgulhou em dizer quem sua neta é, o quanto se esforçava e que seria sua futura doutora.

Agradeço ao meu orientador Levy, que não somente professor se tornou meu grande amigo, sendo minha principal referência como profissional, ser humano, amigo e que com seu jeito de ser se tornou o meu grande pilar durante todos os anos da faculdade. Agradeço a ele por cada conselho, apoio, incentivo, admiração e empenho no desenvolvimento não apenas deste trabalho, mas para que eu me tornasse uma ótima profissional, sempre compartilhando e me ensinando da melhor forma seus conhecimentos e me acompanhando desde o 1º ano da faculdade, ressaltando o que há de melhor em mim.

Para finalizar, agradeço a Deus, que foi meu amparo, escutou minhas angústias, me deu forças e escutou todos os meus pedidos e gratidões a ele direcionadas.

RESUMO

A osteonecrose associada a medicamentos é caracterizada pela exposição de tecido ósseo necrótico na cavidade bucal por mais de 8 semanas, segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, em pacientes que não receberam radioterapia em região de cabeça e pescoço, mas realizam a terapia medicamentosa com a classe de antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos. Ademais, pelo uso dos medicamentos pode se desenvolver de forma espontânea ou ser induzida, como por procedimentos cirúrgicos invasivos. A condição afeta os ossos gnáticos, sendo mais relatada em mandíbula, mas pode ocorrer em ambos os ossos e a depender do estágio da lesão pode se apresentar sintomática podendo causar dor intensa, distúrbios de cicatrização, inflamação, fraturas, edemas e comprometimento do nervo alveolar inferior, embora possa ser assintomática por períodos prolongados. O tratamento da doença ainda é divergente na literatura, com o debridamento e uso de corticóides tendo mostrado resultados satisfatórios. Os medicamentos associados a condição são os antirreabsortivos e antiangiogênicos, geralmente utilizados para doenças ósseas como osteopenia, osteoporose e doença de Paget (bisfosfonatos) ou na diminuição de crescimentos tumorais como os antirreabsortivos, tendo impacto na condição por conta de seus mecanismos de ação. Alguns fatores de risco incluem idade, condições ósseas, procedimentos cirúrgicos, uso de próteses, higiene bucal inadequada, tabagismo e quimioterapia, sendo o diagnóstico dependente do histórico médico, exame clínico e anatomopatológico, bem como com a realização de exames radiográfico, com finalidade de analisar a presença de reabsorções. A fim de prevenção, o controle e manutenção dos pacientes que usam esses fármacos é essencial, tendo a necessidade de uma pré-avaliação odontológica, anteriormente ao uso das classes medicamentosas, sempre reforçando orientações, como de higiene.

Palavras-chave: osteonecrose dos maxilares; bisfosfonatos; antirreabsortivo; antiangiogênicos; tratamento.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis is characterized by the exposure of necrotic bone tissue in the oral cavity for more than 8 weeks, according to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, in patients who have not received radiotherapy in the head and neck region but are undergoing therapy with antiresorptive and/or antiangiogenic medications. Additionally, due to the use of these drugs, the condition can develop spontaneously or be induced, such as by invasive surgical procedures. The condition affects the jawbones, being more frequently reported in the mandible, but it can occur in both jawbones. Depending on the stage of the lesion, it may present symptomatically, causing severe pain, delayed healing, inflammation, fractures, edema, and involvement of the inferior alveolar nerve, although it can also remain asymptomatic for prolonged periods. Treatment of the disease is still controversial in the literature, with debridement and corticosteroid use showing satisfactory results. The medications associated with the condition are antiresorptive and antiangiogenic drugs, generally used for bone-related diseases such as osteopenia, osteoporosis, and Paget's disease (bisphosphonates) or to reduce tumor growth, with an impact on the condition due to their mechanisms of action. Some risk factors include age, bone conditions, surgical procedures, use of prostheses, inadequate oral hygiene, smoking, and chemotherapy. Diagnosis depends on medical history, clinical and histopathological examination, as well as radiographic exams to assess the presence of bone resorption. For prevention, control, and management of patients using these drugs, a pre-dental evaluation before starting the medication is essential, along with reinforcing instructions such as proper oral hygiene.

Keywords: osteonecrosis of the jaws; bisphosphonates; antiresorptive drugs; antiangiogenic drugs; treatment.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVO.....	9
3.REVISÃO DE LITERATURA	10
3.1 Definição de osteonecrose	10
3.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da OMAM	11
3.3 Aspectos epidemiológicos	13
3.4 Medicamentos e osteonecrose	17
3.5 Bisfosfonatos: mecanismo de ação	17
3.6 Antiangiogênicos: mecanismo de ação	19
3.7 Diagnóstico da OMAM	21
3.8 Protocolos clínicos para o tratamento da OMAM	23
3.9 Evidências da literatura	27
4. DISCUSSÃO	30
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
6. REFERÊNCIAS	35

1. INTRODUÇÃO

A *American Association of Oral and maxillofacial Surgeons (AAOMS)* define a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM), como uma exposição de tecido ósseo necrótico na cavidade bucal, por um período maior que 8 semanas, em indivíduos que não foram submetidos a radioterapia em região de cabeça e pescoço, mas que fizeram uso de medicamento antirreabsortivo e/ou antiangiogênico.

Essa condição de necrose afeta os ossos gnáticos, ocasionando em exposição que varia de milímetros a áreas maiores, com sintomatologia dolorosa grave, dependendo do estágio da lesão. Além disso, sintomas como distúrbios de cicatrização, inflamação, eritema, fraturas patológicas dos maxilares, edemas e comprometimento do nervo alveolar inferior também são citadas na literatura e relatadas em diversos casos.

Apesar disso, a OMAM pode se apresentar de maneira assintomática por semanas, meses ou anos, segundo Otto et al 2012. Entretanto, sua causa e tratamento ainda necessitam de mais estudos, pois achados da literatura não são convergentes quanto à eficácia dos tratamentos. O uso de antibióticos por longo período parece apresentar resultados satisfatórios, mas outras condutas de tratamento podem ser escolhidas, levando-se em conta as peculiaridades de cada paciente.

Para tratar-se uma patologia é necessário a compreensão de como as drogas administradas, afetam seus órgãos alvos, seja no tratamento para condições neoplásicas ou nos tratamentos para osteopenia e osteoporose. Os bisfosfonatos, são fármacos usados para o tratamento dessas condições e apresentam a capacidade de inibir a atividade dos osteoclastos, gerando assim, uma desregulação no processo de remodelação óssea. As mulheres na fase pós menopausa são as maiores usuárias desses fármacos, devido à diminuição acentuada na produção do estrogênio, que possui papel antirreabsortivo.

Há também os antiangiogênicos que possuem a capacidade de inibir a angiogênese e, nos casos de oncologia, podem controlar o crescimento tumoral.

Sendo assim, o preparo dos cirurgiões dentistas para lidar com essa condição, é fundamental tanto para prevenir, diagnosticar e planejar estratégias que mitiguem os sinais e sintomas.

Quanto aos aspectos etiológicos, temos alguns fatores que favorecem o aparecimento da OMAM como idade, neoplasias malignas, osteoporose, osteopenia, fatores anatômicos locais, tratamento cirúrgico, presença de doença inflamatória na mucosa bucal, uso de próteses mal adaptadas, higiene bucal precária, condições sistêmicas que possam diminuir o aporte de oxigênio tecidual, exposição a agentes quimioterápicos e tabagismo, segundo Carvalho et al 2018 & Ruggiero et al, 2014).

Embora rara, a OMAM merece atenção pois dependendo do seu estágio, o tratamento é invasivo e o prognóstico impreciso, muitas vezes afetando significativamente a qualidade de vida do indivíduo.

O diagnóstico depende do histórico médico, do exame clínico do paciente e do anatomopatológico. Considera-se que, todo paciente que será submetido ao uso desses fármacos deve ser avaliado de forma cautelosa, realizar tratamento odontológicos invasivos prévios à terapêutica e receber instruções quanto às possíveis complicações.

2. OBJETIVO

Com isso, o objetivo do presente estudo é, por meio de uma revisão sistematizada da literatura, discutir os possíveis tratamentos para OMAM, com base nas evidências científicas mais robustas.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Definição de osteonecrose

A osteonecrose é uma doença relacionada à necrose óssea por falta de suprimento sanguíneo, ou seja, por conta da falta de circulação naquela região o tecido ósseo não recebe de forma efetiva o oxigênio e nutrientes necessários para garantir sua condição de saúde, gerando então uma área vasta de osso necrótico, segundo Stuart B. Goodman, Stanford University, 2024.

Tal complicação traz consigo sinais e sintomas muito característicos, como dor e limitações, ou seja, o paciente acometido pela OMAM apresenta limitações funcionais, bem como claudicação, condição essa que se manifesta como dor ou câimbra muscular durante a função (ótimo indicativo da presença de problemas circulatórios), além disso, pode apresentar comprometimento estético que afeta afetando significativamente sua qualidade de vida do paciente, segundo Brozoski et al., 2012

A literatura traz consigo robustos conhecimentos acerca das possíveis causas da osteonecrose, dentre elas temos a presença de lesões, uso de corticoides, bem como medicamentos para tratamentos de neoplasias ou osteoporose e a presença de uma doença definida como gota, comprometimento inflamatório, caracterizado pelo acúmulo de cristais de ácido úrico nas articulações, gerando dor intensa, edema, eritema e rubor (sinais cardinais de uma inflamação).

De acordo com Johnston (2016), há mais três classes farmacológicas associadas à osteonecrose medicamentosa, os anticorpos monoclonais como o Bevacizumab e Denosumab, os Inibidores de tirosina quinase como Sunitinib, Sorafenib e Cabozantinib e os inibidores MTOR como Temsirolimus e Everolimus. Corroborando esse relato, Dotto & Dotto em 2011 evidenciou que a OMAM é uma alteração decorrente das mudanças de fatores locais e sistêmicos que alteram o fluxo sanguíneo ósseo, podendo ocorrer hipovascularização, cessação vascular mecânica devido a fraturas e uso de fármacos.

A OMAM pode ocorrer de forma espontânea ou ser induzida por procedimentos invasivos como terapias cirúrgicas, por exemplo, pacientes expostos à necessidade de exodontia e que simultaneamente fazem uso crônico de bisfosfonato, ou até mesmo pacientes que tem necessidade de realizar cirurgias envolvendo tecido ósseo

da maxila ou mandíbula, bem como relatado também como possível causas de traumas à mucosa- uso de próteses removíveis mal adaptadas, podendo ter como sintomas a exposição óssea com a presença de necrose, variando de milímetros a áreas maiores, dor intensa, distúrbios de cicatrização, inflamação, formação de fístula, eritema, fraturas patológicas da mandíbula, perda espontânea dos dentes, sangramento gengival, edemas, comprometimento do nervo alveolar inferior, halitose, limitação de abertura de boca, inchaço e ainda apresenta-se em estágios, com aumento da sintomatologia de acordo com o estágio.

Estágio	Característica
Estágio 0	Assintomático: não há sinais clínicos evidentes, mas o paciente pode apresentar sinais radiográficos de osteonecrose
Estágio 1	Osteonecrose localizada: osso necrótico exposto, sem dor ou infecção
Estágio 2	Osteonecrose com dor e infecção: osso necrótico exposto, dor e infecção
Estágio 3	Osteonecrose extensa: osso necrótico exposto, dor, infecção e possíveis complicações como fraturas patológicas e fístulas extraorais

Fonte: elaboração própria com base na referência Ruggiero et al,2014.

3.2 Fatores de risco para o desenvolvimento da OMAM

Os fatores de risco são importantes para a abordagem, pois servem como um alerta para prevenção. Esses fatores são: idade, doenças oncológicas, osteoporose, osteopenia, fatores anatômicos locais, tratamento cirúrgico, presença de doença inflamatória na mucosa bucal, uso de próteses mal adaptadas, condições sistêmicas que diminuem o suprimento de oxigênio para os tecidos, exposição a agentes quimioterápicos e tabagismo, segundo Carvalho et al 2018 & Ruggiero et al, 2014.

Pimolbutr, K, et al., 2012 relatam mais alguns fatores de risco como infecção/inflamação crônica no osso alveolar (doença periodontal, colocação de implantes dentários osteointegrados, além da exodontia. Esse estudo mostrou que o tempo médio para o diagnóstico após extração dentária é de 3,9 meses.

O risco se torna maior e mais presente quando as drogas citadas são associadas ao uso de quimioterápicos e corticosteroides. Em contrapartida, para os pacientes com osteoporose ou outras questões benignas e que fazem uso desses medicamentos, os fármacos geralmente apresentam menor potência e são utilizados em doses menores, o que diminui o risco de osteonecrose.

Fernandes et al., 2022 e Maciel et al., 2023, relataram que o uso de fármacos antirreabsortivos é o principal fator de risco para OMAM.

Alguns outros fatores também podem ser considerados de risco como, indivíduos dialíticos, pacientes com hipotireoidismo, indivíduos que fazem uso de corticoterapia, diabetes *mellitus*, obesidade e presença de cancro. Além disso, mulheres com mais de 50 anos que já se encontram no período da menopausa, como apresentam diminuição da produção de estrógeno gerando um desbalanço no processo de remodelação óssea, há perda progressiva de osso, situação denominada como osteoporose pós-menopausa segundo Santos et al., 2011; Silva et al., 2013.

Santos et al., 2011; Silva et al., 2013, inteirou ainda que outros fatores sistêmicos são também importantes e decisivos para o desenvolvimento da osteonecrose, assim de acordo com outros autores apresentados, hemodiálise, hipotireoidismo, corticoterapia, diabetes mellitus, obesidade, cancro, osteoporose, tabagismo, idade e mulheres no período da menopausa com mais de 50 anos por conta da queda no estrógeno, tendo um desequilíbrio impactando na remodelação óssea, chamada essa condição de osteoporose pós-menopausa.

Lima et al., 2019; Maciel et al., 2023, bem como estudado e evidenciado em outros artigos por diferentes autores, os fatores de risco locais que mais ajudam e estimulam na questão do desenvolvimento da osteonecrose está baseado nas extrações dentárias, doença periodontal, infecção periapical e cirurgia periodontal/periapical, assim como traumas locais.

Fatores de risco ditos como locais podem estar relacionados além a questão do uso do medicamento, temos a presença de procedimentos odontológicos como

extração dentária, doença periodontal, infecção periapical e cirurgia periodontal/periapical, bem como traumas locais, segundo Lima et al., 2018; Maciel et al., 2023.

Ademais, é de suma importância para fins clínicos citar que segundo Pimolbutr, K, et al. a queixa mais comum é relatada na mandíbula, tanto nas causadas pelos antiangiogênicos, quanto pelo uso dos antirreabsortivos.

Em adição, segundo Dotto & Dotto, 2011, é uma alteração gerada por meio de mudanças de fatores locais e sistêmicos, que podem incluir hipovascularização, cessação vascular mecânica devido a fratura ou uso de fármacos.

Citado também por Caminha et al., 2019; Dotto & Dotto, 2011, reafirma que os corticóides, alcoolismo, lúpus eritematoso sistêmico, hemoglobinopatias e falhas nos sistemas trombolítico e fibrinolítico merecem destaque quando estamos nos referindo a osteonecrose dos maxilares e recentemente teve-se a presença de um aumento na incidência da condição relacionada ao uso dos bisfosfonatos.

Em conclusão, é de suma importância evidenciar que embora tenhamos fatores de risco, a osteonecrose induzida por medicamentos pode ocorrer de forma espontânea, sem qualquer tipo de infecção ou tratamento dentário anteriormente, como no caso das extrações e outros tipos de cirurgias odontológicas, sendo importante ter em mente também essa questão ao expor um paciente a um tratamento odontológico, citado tal estudo por Dotto & Dotto, 2011.

3.3 Aspectos epidemiológicos da OMAM

O primeiro relato acerca da osteonecrose induzida por medicamentos foi salientado por Marx, 2003, em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático tratados com Pamidronato e Zoledronato, bem como antiangiogênicos e denosumabe, o qual expressa a relação em especial com o uso dos bisfosfonatos, consequentemente, teve-se a classificação em 2007 por parte da AAOMS, como Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bisfosfonatos (ONMB). O mesmo disse que de 36 de seus pacientes, 78% dos casos desenvolveram a osteonecrose após extrações dentárias e 22% desenvolveram a mesma de forma espontânea, com 80% da mandíbula sendo afetada, maxila em 14% dos casos e 6% em ambas.

Com o avanço da indústria farmacêutica verificou-se o aumento dos relatos de casos da Osteonecrose induzida por diversas classes de medicamentos, não apenas

pelo uso do bisfosfonatos, como denosumabe e medicamentos antiangiogênicos, a partir desse evento, uma nova classificação foi realizada, sendo “Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos (MRONJ), segundo Hockmuller et al., 2021.

Pereira et al., 2004, relatou o caso de um paciente de 84 anos, que exibiu exposição óssea espontânea com um mês de evolução. O paciente estava em tratamento para mieloma múltiplo, fazendo uso de pamidronato (bisfosfonato), talidomida e dexametasona. A queixa era de dor e dificuldade para mastigar e falar. Ao exame físico, foi observada área de necrose óssea, medindo 3,5 cm de diâmetro, no rebordo alveolar inferior. A terapia sistêmica em curso foi suspensa e foram instituídas antibioticoterapia por sete dias e cirurgia para remoção do osso necrótico. Após duas semanas, o paciente teve melhora, sem queixa de dor e, seis meses depois, a região antes necrótica apresentou-se cicatrizada, relato fornecido no artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e dois casos”.

Martins et al., 2004, relatou o caso de um paciente de 73 anos, portador de adenocarcinoma metastático de próstata, que desenvolveu exposição óssea em mandíbula. O paciente, que fazia uso mensal de bisfosfonato para controle de metástase óssea em crista ilíaca, já havia sido submetido a procedimento cirúrgico sem que houvesse reparo da área operada. As lesões mediam de 1 a 2 cm de diâmetro, eram assintomáticas, tinham dois meses de evolução e drenagem local de secreção purulenta. Ao exame radiográfico, os autores identificaram áreas radiolúcidas de limites indefinidos em região de crista óssea alveolar do corpo da mandíbula do lado esquerdo, cujas hipóteses diagnósticas foram osteomielite e metástase óssea. O paciente foi submetido à exploração cirúrgica, e o resultado do exame anatomopatológico foi de osteomielite e necrose óssea, sendo, então, instituídas ressecção de todo o osso exposto, antibioticoterapia e laserterapia, relato trago pelo artigo “Bisfosfonato e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos”

Almeida et al., 2004, relatou o caso de uma paciente de 72 anos, tratada com cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Em função de metástases óssea e pulmonar, a paciente foi tratada com diversos quimioterápicos. À consulta, apresentava forte halitose e extensas exposições ósseas, envolvendo as regiões de molares e pré-molares superiores esquerdos e molares superiores direitos, as quais sucediam exodontias realizadas dois meses antes. O tratamento consistiu em osteotomia local com cobertura antibiótica e teve como sequela uma comunicação buco-sinusal no lado esquerdo, que exibiu melhora decorrida uma semana da cirurgia. Ao exame microscópico, foram observadas necrose óssea e grande quantidade de colônias bacterianas, caso esse citado no artigo “Bisfosfonato e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos”.

Em um período de 32 meses, Gil et al., 2004, diagnosticaram cinco casos de osteomielite compatíveis com osteonecrose avascular de mandíbula entre paciente em tratamento com bisfosfonatos. Quatro pacientes eram portadores de câncer de mama e um de mieloma múltiplo, sendo o uso de bisfosfonatos superior a cinco anos em três deles e inferior a três anos nos outros dois.

Uma paciente usou corticoesteróides em doses imunossupressoras, os demais fizeram uso em doses baixas por indicação específica da quimioterapia. Os pacientes apresentavam dor, sinais flogísticos e, alguns, febre persistente, três tinham história de exodontias realizadas nos seis meses prévios, porém dois não possuíam história odontológica disponível. Foi instituído tratamento local por meio de curetagem, debridamento e antibioticoterapia.

Migliorati, 2003, relatou cinco casos clínico em que os pacientes faziam uso de bisfosfonatos e desenvolveram necrose óssea intraoral, todos os casos ocorridos no período de um ano. Três desses pacientes tinha a presença de necrose óssea espontânea na região posterior da mandíbula, próximo a linha milohioidea e dois deles, na região de molares, pós exodontias de elementos. As áreas necróticas estavam infectadas, e os pacientes traziam consigo a queixa principal de dor, disfagia, dislalia e dificuldade na realização da higiene bucal.

Segundo citado no artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos” a maior quantidade de casos encontrados na literatura foi publicado por Ruggiero et al., 2004, que relatou 63 casos de osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. O diagnóstico mais frequente foi de mieloma múltiplo (28 pacientes), após câncer de mama (21 pacientes), câncer de próstata (3 pacientes) e outras doenças malignas (5 pacientes). Entre esses 7 pacientes faziam o uso do fármaco para tratamento de osteoporose, sem diagnósticos relacionados a malignidade ou história médica de quimioterapia.

Foi descrito no mesmo artigo que o quadro clínico mais frequente foi de dor e tecido ósseo exposto em locais que apresentavam história odontológica de exodontias prévias e ao exame radiográfico evidenciava-se um osso com aspecto mosqueado, formações de sequestros, sinusite crônica e fístulas buco-sinusais.

Pós realização de exame microscópico, foi observado osso necrótico com restos bacterianos e tecido de granulação.

No artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos” fornece o relato de dois casos:

Caso clínico 1

Paciente de 55 anos, gênero feminino, portadora de diabetes e tabagismo, foi encaminhada pela Oncologia ao Serviço de estomatologia. A paciente queixava-se de desconforto e dor ao usar a prótese total superior, relatando que o processo iniciara

havia cerca de um ano, quando fora submetida a extrações dentárias. Ao exame clínico, além de forte halitose, observaram-se áreas de tecido ósseo exposto e necrótico em todo o rebordo alveolar superior e na mandíbula, próximo à região de molares esquerdos. A paciente relatou ter tido um câncer de mama há 11 anos, tendo realizado tratamento cirúrgico, rádio e quimioterápico. Passados dez anos do diagnóstico e tratamento iniciais, desenvolveu três episódios de metástases: duas vertebrais no período de cinco anos de acompanhamento, sendo submetida à radioterapia. Uma nova metástase após nove anos, e metástase na região oftálmica (retrorbicular) aos dez anos de acompanhamento, quando foi instituído o uso de bisfosfonato, sendo este utilizado por 21 meses, via endovenosa, com administrações mensais de 4 mg.

Além do bisfosfonato, a paciente usava hidroclorotiazida, fluoxetina, glibenclamida, ácido acetilsalicílico e diclofenaco potássico. Ao exame radiográfico, observaram-se áreas radiolúcidas irregulares, com limites difusos, em toda a extensão do processo alveolar da maxila e na região posterior esquerda da mandíbula.

A partir do diagnóstico de osteonecrose, o uso do bisfosfonato foi interrompido. O tratamento utilizado foi antibioticoterapia, por via oral, com clindamicina, bochechos com clorexidina e uso tópico de iodopovidona. Nas consultas subsequentes, observou-se regressão significativa da halitose e diminuição das áreas de tecido ósseo exposto.

Caso clínico 2

Paciente de 74 anos, gênero feminino, foi encaminhada pela cirurgiã-dentista ao Serviço de Estomatologia. Os motivos da consulta eram três lesões dolorosas com secreção purulenta, localizadas na mandíbula, cujo início associava-se à instalação de uma prótese dentária parcial removível, quatro meses antes da consulta inicial. A paciente relatou câncer de mama e metástase óssea tratados com rádio e quimioterapia.

Os medicamentos usados regularmente eram diclofenaco, codeína e bisfosfonato endovenoso uma vez ao mês. Ao exame físico, observaram-se três áreas de tecido ósseo necrótico exposto na mandíbula, com diâmetros de 1 cm cada, sendo duas do lado esquerdo e uma do lado direito. Ao exame radiográfico, foram observadas discretas áreas radiolúcidas nas regiões as lesões relatadas. A paciente já havia realizado biópsia do tecido exposto, cujo diagnóstico histopatológico foi osteomielite e tecido ósseo necrótico, com presença de actinomicetos. Os exames hematológicos apontavam anemia, VSG (velocidade de sedimentação globular) em 124mm/1h, cálcio sérico em 7,8mg/dl e fosfatase alcalina em 140 U/L, estando os demais exames dentro dos padrões de normalidade. O tratamento instituído foi

antibioticoterapia com ciprofloxacina sistêmica e uso tópico de colutório à base de clorexidina.

3.4 Medicamentos e osteonecrose

Os bisfosfonatos, antirreabsortivos e antiangiogênicos tem sua eficácia medicamentosa baseada na sua capacidade de reduzir a perda de tecido ósseo em diversas condições malignas e metástases de carcinoma, além de serem indicados no tratamento de determinados tumores devido sua capacidade de inibir a angiogênese bem como controlar o crescimento tumoral.

A possibilidade de ocorrer e a severidade da osteonecrose induzida por medicamentos está diretamente ligada a dose, forma de administração e duração do tratamento. A condição pode afetar ambos os maxilares, ou seja, maxila ou mandíbula, entretanto, a mandíbula é mais acometida pela questão do menor fornecimento sanguíneo, ou seja, sua menor vascularização, citado por Santos et al., 2011.

Ademais, alguns estudos evidenciam que há maior ocorrência em pacientes idosos que fazem o uso da terapia antirreabsortiva de alta potência, altas doses de nitrogênio e por via endovenosa, com administração mensal por período maior que três anos, com prevalência maior em mulheres, como disse Freire et al., 2023; Santos & Ferreira, 2020.

3.5 Bisfosfonatos: Mecanismo de ação

Os bisfosfonatos são fármacos altamente administrados para pacientes portadores de metástases tumorais em tecido ósseo e pacientes com osteoporose além de hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteogênese imperfeita, osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteroides também sendo sugerido seu uso associado a doença periodontal, com seu uso sendo ainda estudado, redução da dor da metástase óssea do câncer de mama, desenvolvimento e progressão de dor óssea, de acordo com o artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos” segundo Geogler, A, et al., 2006.

Seu mecanismo é evidenciado na literatura reduzindo a reabsorção óssea, estimulando a atividade osteoblástica, bem como inibe o recrutamento e promove apoptose dos osteoclastos. Com a diminuição da atividade osteoclástica, ocorre inibição da liberação de fatores de crescimento, como TGF-beta e IGF-I e de outros peptídeos da matriz óssea, segundo Geogler A, et al., 2006. Além disso, citado pelo mesmo, células tratadas com bisfosfonatos tiveram decréscimo da proliferação e aumento da taxa de apoptose, diminuição da formação de tubos capilares e consequente redução do número de vasos sanguíneos também foram observados e

relatados no artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos”

Em adição, são citados na literatura como sendo estruturalmente análogos ao pirofosfato, ou seja, da mesma origem do mesmo, que se apresenta de forma natural no metabolismo humano, que ao sofrer algum tipo de modificação estrutural, origina distintas gerações de bisfosfonatos, com diferentes níveis de atividade.

Tal droga atua no processo de antirreabsorção óssea, assim como os Denosumabe, exhibe como mecanismo de ação principal a interrupção da diferenciação e função exercida pelos osteoclastos, de forma a aumentar sua apoptose. Como consequência disso, apresenta-se a diminuição da reabsorção e remodelação óssea.

Ademais, os bisfosfonatos apresentam uma meia-vida plasmática longa, que pode ter como consequência o acúmulo significativo da droga no esqueleto caso haja um uso prolongado, sendo relatado no artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos” que cerca de 50% da dose administrada acumula-se em locais de mineralização óssea, permanecendo nestes determinados locais, ou seja, permanecendo nesses sítios específicos por meses ou anos, até ocorrer a reabsorção.

Devido a sua natureza cumulativa, o uso dos bisfosfonatos por grandes períodos, gerando seu acúmulo, evidencia igualmente um grande fator de risco, sendo muito significativo para o desenvolvimento da complicação e por isso tem necessidade de uma maior atenção por parte dos profissionais, segundo Ruggiero et al., 2014; Yarom et al., 2019

Em contrapartida, seu uso sistêmico pode reduzir a reabsorção de osso necrótico, sendo indicado por alguns autores, para redução do risco de colapso estrutural em osteonecroses, segundo Geogler A, et al., 2006.

Em relação aos Denosumabes, tem atuação impedindo a ação osteoclástica gerando um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, segundo Caminha et al., 2019 & Santos; Sobrinho, 2020.

Este medicamento, não se acumula no osso como o bisfosfonato, e possui uma meia-vida no plasma muito mais curta, o que gera efeitos mais facilmente reversíveis após o uso, segundo Ruggiero & Woo, 2008.

Os efeitos adversos citados na literatura relacionados ao uso crônico dos Bisfosfonatos, além da necrose óssea, incluem distúrbios gastrointestinais, que podem ser graves, úlcera péptica e, ocasionalmente dor óssea, citados por Geogler A, et al., 2006.

Os bisfosfonatos são divididos em nitrogenados ou não nitrogenados. Os não nitrogenados ou primeira geração inativam os osteoclastos por meio da produção de metabólitos citotóxicos que são semelhantes aos trifosfatos de adenosina (ATP).

Esses medicamentos apresentam uma alta afinidade com os minerais dos ossos e são absorvidos pelos osteoclastos conforme vão sendo reabsorvidos e por conta da sua capacidade cumulativa, vão afetar as enzimas metabólicas, tendo como consequência a apoptose das células osteoblásticas segundo Vasconcelos & Santos, 2023; Velaski et al., 2020.

Os nitrogenados de 2ª geração apresentam potência 1000 vezes maior por conta da sua afinidade com a molécula de nitrogênio com o cálcio no tecido ósseo. O seu mecanismo ocorre na inibição da enzima farnesil difosfato sintase, causando alterações citoesqueléticas, o que reduz a capacidade reabsortiva dos osteoclastos e induzem a morte celular, como consequência diminui-se a taxa remodeladora e reabsortiva, além de estimularem a atividade osteoblástica segundo Santos & Vasconcelos, 2023; Velaski et al., 2020. Ademais, adicionam que a meia vida plasmática dos bisfosfonatos é curta, e após ser absorvido pelos osteoclastos por meio da endocitose, permanece na estrutura óssea em torno de 10 anos.

Nitrogenados	Não nitrogenados
Alendronato Ibandronato Pamidronato Risedronato Zolendronato	Etidronato Clodronato Tiludronato

Fonte: Tabela realizada com base em informações do artigo “Osteonecrose dos maxilares por medicamento: Revisão de literatura”

É importante salientar que os nitrogenados, podem apresentar uma maior potência.

3.6 Antiangiogênicos: Mecanismo de ação

Tais medicamentos atuam de forma a reduzir a neoformação dos vasos sanguíneos, suprimindo os fornecimentos da irrigação sanguínea para o tecido ósseo e esses medicamentos são utilizados para situações de câncer, a fim de prevenir metástases sanguíneas e nódulos linfáticos, e podem causar isquemia e

consequentemente a osteonecrose dos maxilares, segundo Biasi et al., 2015; Vasconcelos & Santos, 2023.

Seu mecanismo consiste em basicamente bloquear a ação direta ou indireta do fator de crescimento endotelial de acordo com Chaves et al.,; Vasconcelos & Santos, 2023.

O mesmo tem como objetivo de tratamento reprimir doenças vindas da neoformação vascular, como o câncer de mama, renal e de cólon. Segundo Pimolbutr K, et al., 2018, os inibidores da angiogênese têm sido cada vez mais utilizados no tratamento de diversos tipos de câncer, incluindo o câncer de ovário, renal metastático, mama, colorretal, câncer de células não pequenas e glioblastoma multiforme. Esses inibidores podem ser classificados em três grupos principais de acordo com seu mecanismo de ação:

- Anticorpos monoclonais anti-VEGF (ex: bevacizumabe)
- Receptores armadilha de VEGF ou VEGF-Trap (ex: aflibercepte)
- Inibidores de tirosina quinase (TKI) que bloqueiam vias de sinalização downstream dos receptores VEGF (ex: sunitinibe, cabozantinibe e sorafenibe)

O uso de agentes antiangiogênicos em combinação com antirreabsortivos é conhecido por aumentar o risco de desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos, segundo apresentado no artigo “Osteonecrose da Mandíbula Associada a Antiangiogênicos em Pacientes Sem Uso Prévio de Antirreabsortivos: uma revisão abrangente da literatura, segundo Pimolbutr K, et al., 2018

Os antirreabsortivos são segmentados na classe de bisfosfonatos, que são utilizados para as desordens associadas à grandes reabsorções ósseas e perda de densidade óssea, como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget, mieloma múltipla e metástases ósseas.

No artigo “Osteonecrose da Mandíbula Associada a Antiangiogênicos em Pacientes Sem Uso Prévio de Antirreabsortivos: uma revisão abrangente da literatura” é abordada que 35 casos da osteonecrose induzida por medicamentos estava relacionada ao uso anterior dos seguintes agentes antiangiogênicos:

- Bevacizumabe (14 casos)
- Aflibercepte (5 casos)
- Sunitinibe (2 casos)
- Cabozantinibe (2 casos)
- Sorafenibe (1 caso)
- Temsirolimo (1 caso)
- Everolimo (1 caso)
- Desatinibe (1 caso)
- Vários agentes antiangiogênicos combinados (7 casos)

É importante salientar que, a potência e via de administração de tais fármacos são evidenciados como determinantes fatores de risco, podendo os bisfosfonatos por exemplo, ser administrado por meio de via endovenosa (EV) ou via oral (VO).

O Bisfosfonato quando administrados pela via oral, sofrem pouca reabsorção, podendo ser afetado ainda pelo uso simultâneo de alimentos, em especial pelo leite. Ademais, uma vez absorvido, fica livre no plasma e é excretado pelo rim, segundo Geogler A. et al., 2006 em “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão da literatura e relato de dois casos”.

A via endovenosa beneficia uma maior biodisponibilidade do medicamento, ajudando dessa forma, para o aumento do risco em relação à administração oral dos bisfosfonatos.

Medicamento	Classe	Via de Administração
Risedronato	Antirreabsortivo	Oral
Pamidronato	Antirreabsortivo	Endovenosa
Bevacizumabe	Antiangiogênico	Endovenosa
Denosumab	Denosumab	Subcutânea
Aflibercepte	Antiangiogênico	Endovenosa
Alendronato	Antirreabsortivo	Oral
Ranibizumabe	Antiangiogênico	Endovenosa
Zoledronato	Antirreabsortivo	Endovenosa

Fonte modificada: Autores, 2023.

Da mesma forma, pesquisas dizem e evidenciam a possível necessidade de se considerar a interrupção do tratamento com bisfosfonatos dois meses antes do procedimento cirúrgico, em pacientes que realizaram a terapia com tal droga por quatro anos ou mais, de modo a diminuir o risco de se desenvolver a osteonecrose induzida por medicamentos. Porém, ainda necessita-se maiores comprovações científicas, portanto, tal abordagem se apresenta apenas como uma suposição, sendo ainda questionável segundo RUGGIERO et al, 2014.

3.7 Diagnóstico da OMAM

O cirurgião dentista tem como principal importância a prevenção e diagnóstico dessa condição, bem como deve conhecer os fatores de risco que podem influenciar para o desenvolvimento da osteonecrose além de ter conhecimento suficiente a fim de estabelecer com clareza e embasamento científico estratégias que possam minimizar a chance de aparecimento e desenvolvimento da osteonecrose.

O diagnóstico é de extrema importância para definir-se uma eficiente terapia a fim de tratar tal condição, dependendo do histórico médico e exame clínico do paciente. Portanto, segundo Yarom et al., 2019, toda pessoa em terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica apresenta risco para o desenvolvimento da osteonecrose relacionada a medicamentos.

A importância de diagnósticos diferenciais também é salientada nos artigos, com outras enfermidades como osteomielite, osteorradionecrose, mucosite e doenças periodontais sejam descartados.

Ademais, os profissionais da área da saúde, em especial cirurgiões dentistas, devem se atentar sempre que pacientes que serão submetidos ao uso dos medicamentos citados, em especial dos bisfosfonatos devem passar por uma pré-avaliação odontológica e por um criterioso exame odontológico prévio, para que todos os tratamentos necessários sejam feitos pré terapia, em especial os tratamentos cirúrgicos, sendo citados como um dos principais motivos do desencadear da osteonecrose induzida por medicamentos.

Segundo Fernandes et al., 2022, o diagnóstico da osteonecrose deve seguir determinadas características, levando em conta o tratamento atual ou anterior com a terapia antirreabsortiva, presença clínica de lesão com a presença de úlceras na mucosa oral, com exposição óssea persistente por oito semanas ou mais, dor ou não, parestesia e dificuldade de realizar a mastigação. Ademais, salienta a importância dos exames radiográficos, podendo ser a panorâmica a fim de auxílio no diagnóstico, podendo a imagem se apresentar com esclerose óssea difusa, sequestros ósseos, reabsorção periosteal, fístula buccossinusal, espaçamento do ligamento periodontal em região de furca, bem como áreas radiolúcidas difusas além de lesões osteolíticas seguidas de envolvimento da cortical óssea, segundo Spezzia, 2021 e Teixeira, 2019.

Entretanto, segundo Dorigan et al., 2021, é de extrema relevância a solicitação da tomografia computadorizada e tomografia computadorizada de feixe cônico por conta das limitações da panorâmica, onde nesses exames conseguimos analisar de maneira mais efetiva com uma imagem tridimensional, ajudando no diagnóstico diferencial das metástases ósseas, alterações ósseas, estrutura interna e presença de sequestros.

Porém, apenas o radiográfico não é suficiente para um efetivo diagnóstico, portanto, solicitar exames laboratoriais como marcadores séricos.

Citado por Faria, 2010; Vasconcelos & Santos, 2023, no artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: Revisão narrativa de literatura”, o diagnóstico da osteonecrose induzida por medicamentos é baseado e fundamentado na história e na avaliação clínica do paciente, com a presença dos principais sintomas como dor intensa no osso, mobilidade dental que não apresentam relação com doença periodontal, traumatismos dentais, lesões, aumento de volume da mucosa oral, eritema, úlceras, drenagem da secreção oral, exposição óssea, osteomielite, fraturas patológicas e fístula sinusal.

No estágio inicial não é possível obter e se notar alterações nos exames radiográficos, entretanto, quando tem-se a presença da condição mais avançada, com um maior comprometimento ósseo podemos ver a presença de uma esclerose óssea difusa, sequestros ósseos, reabsorção periosteal e fístula bucos sinusal segundo Filgueira et al., 2019.

3.8 Protocolos clínicos para tratamento da OMAM

Segundo uma intensa revisão de artigos tem-se como conclusão que não há relatos concretos de um tratamento eficaz para a condição da osteonecrose induzida por medicamentos, entretanto, o uso de antibióticos por longo período de tempo apresenta ótimos resultados, segundo o artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão narrativa de literatura”

De acordo com casos clínicos relatados e tragos pelo artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos” o tratamento local administrado foi a curetagem, debridamento sob anestesia local e antibioticoterapia e nos pacientes em que era possível foi realizado o acompanhamento clínico pós-operatório, sendo observada regressão completa do quadro. Além disso, a realização de cirurgias para a remoção de toda a peça óssea envolvida também foi descrita como possível forma de tratamento da osteonecrose induzida por medicamentos.

Em observação, a interrupção do uso do bisfosfonato não teve grandes impactos na progressão do processo, segundo Ruggiero et al., 2014, entretanto o mesmo trouxe a informação de que há pesquisas que abordam a necessidade da interrupção do uso dos bisfosfonatos dois meses antes do procedimento cirúrgico no caso dos pacientes que fazem o uso por quatro anos ou mais, a fim de uma possível prevenção da osteonecrose por medicamentos.

Na literatura, tem-se trago ressecções ósseas marginais ou segmentares, sequestrotomia, uso de oxigênio hiperbárico e antibioticoterapia com possíveis associações de tratamento. Ademais, é importante considerar a possibilidade de substituir o medicamento, tendo como base sempre o estado de saúde geral do paciente, seu bem-estar físico e a relação risco-benefício, sempre com avaliação de uma equipe multidisciplinar, segundo Ribeiro et al, 2018.

Ademais, antibióticos, bochechos antimicrobianos bem como alinhamento do osso exposto, retalho local, remoção de osso superficial necrótico, debridamento de tecidos moles e curetagem, decorticação óssea, ressecção com retalho, osteotomia

segmental e ressecção em bloco foram utilizados como condutas clínicas por Pimolbutr K, et al. para desenvolvimento do artigo “Osteonecrose da Mandíbula Associada a Antiangiogênicos em Pacientes Sem Uso Prévio de Antirreabsortivos: Uma revisão da literatura”.

A fim de prevenção, segundo Carneiro et al., 2020; Spezzia, 2019; Vilela et al., 2018, uma efetiva adequação do meio bucal, eliminando focos de infecção antes que se inicie uma terapia com tais medicamentos, juntamente a um efetivo controle clínico e exames imaginológicos periódicos e criteriosos.

Fernandes et al., 2022; Sales & Conceição, 2020, após uma boa avaliação e adequação do meio, a visita preventiva com o cirurgião dentista deve ser preconizada a fim de estabelecer um correto contato com o objetivo de esclarecer para o paciente os possíveis efeitos dos medicamentos, em relação a patologia, sinais e sintomas que podem aparecer após o uso de tais terapias.

Ademais, dentes que já diagnosticados como condenados, ou seja, com prognóstico desfavorável devem receber atenção em dobro durante a terapia, orientando o paciente quanto a efetiva e adequada higiene oral e sempre dar preferência a procedimentos que sejam preventivos.

Segundo Vasconcelos & Santos, 2023, a prevenção deve ser algo contínuo e colaborativo, sempre atentando-se a identificação de riscos, ações preventivas antes, durante e após tratamentos odontológicos a fim de manter a saúde bucal e reduzir o risco de desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos.

Carneiro et al., 2020, evidenciou que os microrganismos encontrados com mais frequência em pacientes com osteonecrose induzida por medicamentos são da espécie *Moraxella*, *Actinomyces* e *Eikenella*, os quais, segundo Lima et al., 2018, são sensíveis a penicilina, diante do citado é a droga de escolha para o tratamento não cirúrgico da osteonecrose. Entretanto, o tratamento irá variar muito de acordo com o estágio da patologia.

Fernandes et al., 2022, realizou um estudo sobre a eficácia do tratamento o qual concluiu que o desbridamento supra gengival associado ao uso de clorexidina 0,2% e amoxicilina com ácido clavulânico por 14 dias foi efetiva na estabilização da osteonecrose e alívio da dor, entretanto a cura só foi alcançada após tratamento cirúrgico, envolvendo sequestrotomia e curetagem óssea limitada da lesão.

Vieira, 2014, evidenciou que apesar do tratamento ser baseado no estágio da patologia atual, não há um protocolo terapêutico definitivo, assim como citado por outros autores, com nenhum tratamento certo apresentando total eficácia. Porém, deve ser preconizado o tratamento que atinge os objetivos de controlar a infecção dos tecidos moles e duros, redução e progressão bem como ocorrência, eliminação da dor, havendo a inclusão do uso de analgésicos, desbridamento cirúrgico, sequestrotomia, antibioticoterapia, oxigenioterapia hiperbárica, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas, ozonioterapia e hormônio da paratireóide (PTH).

Laserterapia

Realizada com um laser de baixa potência, com a luz tendo seu uso terapêutico, luz laser ou led, a qual é absorvida pela célula desencadeando reações não térmicas, não citotóxicas e biológicas, levando a uma reparação tecidual, analgesia, modulação da inflamação, angiogênese e redução da ação antimicrobiana, segundo Dias et al., 2023.

Seu uso vem sendo bem frequente como tratamento coadjuvante a fim de tratar lesões em tecido mole. Seu efeito ocorre em duas etapas, sendo a primeira a ativação dos osteoblastos para a produção de matriz óssea e a segunda é sustentada na redução da atividade dos osteoblastos e estimulação dos osteoclastos e através da sua atividade reparadora, realiza uma reabsorção e, conseqüentemente, remodelação óssea, segundo Menezes et al., 2021.

Terapia fotodinâmica

Consiste na aplicação de um corante, podendo ser o azul de metileno ou azul de toluidina, habitualmente utilizados fotossensibilizante, o qual será ativado por uma onda de luz, como o laser. Tal terapia tem efeito antimicrobiano impedindo a proliferação de microrganismos que possivelmente podem modificar a microbiota oral, favorecendo a antissepsia da ferida.

Quando o corante é ativado pela onda de luz do laser, o mesmo desencadeia uma reação que libera um determinado tipo de oxigênio, mais nocivo e com radicais livres que tem capacidade de destruir lipídeos, ácidos nucleicos e outros elementos celulares segundo Menezes et al., 2021.

Existem determinados fatores que podem influenciar nessa terapia, como a concentração do fotossensibilizador, potência, comprimento de onda, microbiota existente e o tempo de aplicação, como citado por Dorigan et al., 2021; Menezes et al., 2021. Por conta disso, essa terapia é um método de tratamento não invasivo capaz de induzir a morte sem gerar resistência microbiana ou efeitos adversos para o paciente como citado por Dias et al., 2023; Menezes et al., 2021.

Ozonioterapia

Apresenta propriedades antimicrobianas com ação bactericida, fungicida, virucida, antialérgica, anti-inflamatórias, apresentando resultados positivos, aplicando-a diretamente ou indiretamente na lesão, favorecendo uma oxigenação efetiva da lesão e neoangiogênese. Ademais, embora não tenham sido registrados efeitos colaterais ou contraindicações, são ainda necessários mais estudos que confirmem a eficácia para seu uso na determinada patologia, segundo Menezes et al., 2021.

Remoção óssea

Realizada com laser Er. YAG e as cirurgias guiadas por autofluorescência apresentam eficácia para tratar a osteonecrose induzida por medicamentos, mas não se apresenta superior em comparação com a técnica convencional de desbridamento da lesão, segundo Almeida et al., 2021; Jesus et al., 2019.

Demonstrado na literatura, o tratamento cirúrgico invasivo em associação a interrupção do tratamento antirreabsortivo por 4 semanas antes e 6 semanas após a cirurgia, fechamento da ferida em três camadas e remoção total da lesão até atingir osso sangrante demonstram-se eficientes na condição, segundo Jesus et al., 2019.

Segundo citado por Carneiro et al., 2020, a ADA (American Dental Association, tem como forte sugestão que os pacientes que fazem o uso de terapia antirreabsortiva por mais de três anos via oral, é indicado que se suspenda o tratamento por no mínimo três meses antes e três meses após a realização da cirurgia.

Plasma rico em plaquetas e leucócitos L-PRF

Segundo Viola et al., 2023 o plasma rico e plaquetas e leucócitos (PRP) apresentam ação antimicrobiana, anti-inflamatória e bioestimuladora, sendo uma

opção extremamente viável para a prevenção da osteonecrose induzida por medicamentos.

O plasma concentrado em plaquetas possui uma alta taxa de fatores de crescimento de proteínas como o VEGF e proteínas ligadas a ativação plaquetária e citocinas, bem como fibrina, fibronectina e vitronectina, os quais são ótimos no que diz respeito a estimular e acelerar a cicatrização e regeneração tecidual

Por conta disso, se tornam úteis no tratamento e na prevenção da osteonecrose induzida por medicamentos quando há necessidade de extrações dentárias em pacientes que fazem o uso de medicamentos como o bisfosfonato.

Oxigenação hiperbárica

É realizada por meio da inalação do oxigênio puro em níveis elevados a pressão atmosférica terrestre, onde o paciente fica dentro de uma câmara que permite o controle exato da pressão.

Sua vantagem é no fornecimento de oxigênio aos tecidos que estão com quantidade insuficiente para obter uma correta cicatrização, bem como auxilia no combate a infecções no indivíduo, segundo Castro & Oliveira, 2003.

Hormônio paratireoide humano (PTH)

A teriparatida é um hormônio da paratireóide (PTH) produzido pelas glândulas da paratireóide, estando esse envolvido no equilíbrio da homeostase do cálcio e fosfato segundo Bracco et al., 2003; Leitão et al., 2024.

Esse hormônio promove a diferenciação dos osteoblastos, que beneficiam a formação óssea e evitam fraturas a longo prazo, bem como dito por Leitão et al., 2024.

3.9 Evidências de literatura

De acordo com o artigo “Osteonecrose maxilar associada ao uso de Bisfosfonatos” conclui-se que o trabalho integrado e multidisciplinar realizado entre o médico e dentista é de suma importância, afinal, o mesmo é responsável pela prescrição de tais medicamentos citados que tem potencial de indução da condição. Dessa forma, consegue-se determinar um tratamento a fim de prevenir o

aparecimento da osteonecrose induzida por medicamentos previamente ao início dessa terapia medicamentosa.

Segundo apresentado no artigo “Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção” para se evitar o aparecimento e desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos, todos os pacientes que apresentam uma condição a qual a terapia medicamentosa está relacionada ao uso de tais fármacos, devem previamente passar por uma avaliação odontológica, a fim de evitar que haja necessidade de procedimentos que possam interferir ou induzir a osteonecrose, dessa forma, conseguimos através de um diagnóstico precoce uma abordagem preventiva da condição de necrose óssea.

Em relação ao perfil de risco, é ricamente abordado e salientado novamente no artigo “Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos” a importância da avaliação prévia odontológica, de forma criteriosa. Deve-se nesses atendimentos anteriormente ao uso do medicamento adequar o meio da cavidade oral, para evitar que os pacientes tenham a chance de desenvolver algum tipo de infecção que haja possibilidade de grandes intervenções, bem como procedimentos invasivos pós terapia medicamentosa. Dessa forma, cita-se no artigo que é possível evitar a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos.

Como discorrido durante todo o trabalho, o tratamento preventivo odontológico é evidenciado como o melhor tratamento para a osteonecrose induzida por medicamentos. Isso, bem abordado no artigo “Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos” que corrobora com o conhecimento sobre a condição salientando que a mesma apresenta uma baixa resposta a todos os tratamentos realizados, e por isso o acompanhamento sistemático dos usuários de tais medicações é uma ótima escolha para a terapia odontológica, afinal os mesmos podem desenvolver a condição, mesmo sem procedimentos invasivos como discorrido. Conclui-se que a prevenção relacionada ao desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos ainda é a melhor forma de tratamento.

O uso dos bisfosfonatos tem sido avaliado como um dos principais medicamentos que podem desenvolver a condição de necrose óssea, bem evidenciado no artigo “Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos”, que afirma que de acordo com a literatura estudada e consultada a

osteonecrose induzida pelo uso dos bisfosfonatos é extremamente difícil de se manejar na odontologia, trazendo consigo grande comprometimento não só físico como psicológico e emocional para o paciente em questão.

“Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws- chracteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncologicam treatment” afirma que, é necessário ainda muitos estudos para que se consiga de fato um tratamento eficaz para a condição. Embora muitos estudos tenham sido realizados em questão a condição, ainda se encontram dúvidas e inconclusividade em relação ao tratamento mais eficaz, ficando uma lacuna que precisa ser preenchida por meio de novos estudos.

Ademais, no artigo “Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos” de Santos, P. S. F. L, et. Al, muitas descobertas foram feitas e ainda tem sido desde que a osteonecrose dos maxilares começou a ter grande recorrência por parte do dia a dia dos cirurgiões dentistas, entretanto, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas para que se tenha um protocolo de atendimento eficaz em relação, assim como salientado em outros artigos também já referidos anteriormente.

Vimos que a via de administração e o uso crônico dos medicamentos é informação relevante quando estamos abordando sobre possíveis causas de desencadear a osteonecrose dos maxilares, como trago no artigo “Osteonecrose dos maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura e Apresentação de um Caso Clínico”, o qual confirma que usar de forma rotineira, ou seja, cronicamente, essa classe dos bisfosfonatos pode levar a necrose óssea, a qual não apresenta causa conhecida. O mesmo evidencia que por ser ainda um “mistério” sente-se a dificuldade de tratar, abordar e sobre a causa, e possivelmente qualquer intervenção odontológica que tenha envolvimento ósseo pode desencadear o processo.

4. DISCUSSÃO

Segundo uma vasta revisão da literatura, com base em diversos artigos referenciados pela ciência, a osteonecrose se define como a necrose do osso por falta de suprimento sanguíneo, tendo como resultado a morte do osso por conta da limitada circulação naquela região, citado no artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão de literatura”.

Tal condição traz consigo sintomatologias como dor e limitação do movimento e quando associada ao uso de medicamento recebe a nomenclatura de osteonecrose induzida por medicamentos como evidenciado pela American of Oral and maxillofacial Surgeons (AAOMS).

Ademais, a osteonecrose induzida por medicamentos tem forte evidência e associação com o uso da classe medicamentosa dos Bisfosfonatos, como citado no artigo “Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos” o qual relata que tal classe medicamentosa tem como mecanismo o estímulo da atividade osteoblástica e inibição da atividade osteoclástica, recrutando e promovendo apoptose das células responsáveis pela reabsorção do osso, os osteoclastos. Assim como no artigo citado anteriormente, Ruggiero et al., 2014 e Yarom et al., 2019, trazem também a forte evidência da relação dos bisfosfonatos com a osteonecrose induzida por medicamentos, enriquecendo o conhecimento, quando apresentam que pela sua natureza cumulativa, quando utilizado por grandes períodos, é um forte fator de risco para o desenvolvimento da doença.

Entretanto, segundo Maciel et al., 2023, a condição pode também ser fortemente associada a outras três classes medicamentosas além dos bisfosfonatos, sendo elas os corticóides, antirreabsortivos e antiangiogênicos. Em convergência, Johnston, 2016, enriqueceu o conhecimento citando que a osteonecrose além dos bisfosfonatos, pode estar associada ao uso de anticorpos monoclonais como o Bevacizumab e denosumab, inibidores de tirosina quinase como o Sunitinib, Sorafenib e Cabozantinib e os inibidores de MTOR como Temsirolimus e Everolimus.

Ademais, Dotto & Dotto em 2011 citou que mais do que relacionada a medicamentos, a osteonecrose induzida por medicamentos não é causada exclusivamente pelo uso dos fármacos, mas também tem forte relação com mudanças de fatores sistêmicos juntamente a fatores locais, como alterações do fluxo sanguíneo

ósseo, que podem ser geradas pela hipovascularização, cessação vascular mecânica por razões de fraturas bem como pelo uso dos fármacos em convergência ao dito no artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão de literatura”.

Assim como Maciel et al., 2023, Ricardo et al., trouxe no artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão de literatura”, que as principais classes medicamentosas que podem induzir a osteonecrose relacionada aos medicamentos são além dos bisfosfonatos, o denosumabe e antiangiogênicos, os quais atuam de forma equivalente, inibindo a atividade dos osteoclastos, como também evidenciado por Ruggiero et al., 2014 e Yarom et al., 2019 quanto ao mecanismo de atuação dos bisfosfonatos.

De acordo com os estudos e artigos levantados foi possível analisar que a osteonecrose pode ser ocasionada não apenas pelo uso isolado dos medicamentos, ou seja, acontecer de forma natural, mas também pode ser resultado da realização de procedimentos, sejam eles cirúrgicos ou como consequência de traumas na mucosa, como a doença periodontal e próteses mal adaptadas, assim como citado por OTTO et al., 2012, o qual salientou que a osteonecrose quando induzida por medicamentos pode se apresentar assintomática por semanas, meses ou anos, bem como citou que a mesma pode ser ocasionada de forma espontânea ou por procedimentos invasivos, como exodontias e procedimentos cirúrgicos ou até mesmo o uso de próteses removíveis que gerem algum tipo de agressão a mucosa oral.

Assim como Otto et al., 2012, Dotto & Dotto também concluiu que a doença pode acontecer de forma espontânea e por isso cuidados devem ser levados em conta quando o paciente faz uso de tais medicações durante o atendimento odontológico.

Em adição ao dito por Otto et al., 2012, Carvalho et al., 2018 & Ruggiero et al., 2014 a osteonecrose induzida por medicamentos também pode estar associada a fatores locais como idade, câncer, osteoporose, osteopenia, fatores anatômicos locais, tratamento cirúrgico e uso de próteses removíveis, em convergência com Otto et al., presença de doença inflamatória na mucosa oral, condições sistêmicas que interferem no suprimento sanguíneo e consequentemente oxigênio para os tecidos, em convergência com o citado no artigo “Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão de literatura”.

Pimolbutr, K, et al., 2012, concluiu o mesmo citado por Otto et al., 2012, Carvalho et al., 2018 & Ruggiero et al., 2014 e adicionou que traumas causados por dentaduras, infecção/inflamação crônica no osso alveolar, como a doença periodontal, implantes dentários osteointegrados, além da exodontia dental também foram concluídos como fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose induzida por medicamentos.

Em contrapartida aos fatores de risco citados pelos autores, Fernandes et al., 2022 concluiu que o principal fator de risco para a osteonecrose relacionada aos medicamentos é o uso dos antirreabsortivos e como fator local temos a presença das exodontias dentais. Entrando em discordância, Santos et al., 2011; Silva et al., 2013 evidenciaram que outros fatores de risco como hemodiálise, hipotireoidismo, corticoterapia, diabetes mellitus, obesidade, cancro, osteoporose, tabagismo, idade e mulheres na menopausa são fatores importantes e decisivos para o desenvolvimento da osteonecrose.

Lima et al., 2019 ; Maciel et al., 2023 concordaram com Fernandes et al., 2022, que as exodontias dentais são fatores de risco locais que mais ajudam e estimulam no desenvolvimento da condição, entretanto, salientam ainda que doença periodontal, infecção periapical e cirurgia periodontal/periapical e traumas locais também são fortes fatores na indução a osteonecrose induzida por medicamentos, concordando então com outros autores que evidenciaram que existem vários outros riscos que podem ser causadores da osteonecrose.

Caminha et al., 2019 reafirmou, em concordância com Maciel et al., 2023 que o uso de corticóides podem auxiliar no desenvolvimento da osteonecrose, entretanto, adicionou que alcoolismo, lúpus eritematoso sistêmico, hemoglobinopatias e falhas nos sistemas trombolítico e fibrinolítico tem que ter destaque quando estamos nos referindo a tal condição, em especial pelo aumento recente na incidência, quando tais condições estão associadas aos bisfosfonatos.

Quanto aos protocolos clínicos para o tratamento da osteonecrose induzida por medicamentos, com base em uma coleta rica de artigos foi possível analisar que não há um protocolo único e efetivo para a resolução da condição, bem como citado por Vieira, 2014, o qual mostrou em seu estudo que não há um protocolo terapêutico definitivo, com nenhum tratamento certo que apresentou total eficácia, assim como em concordância Ruggiero et al., 2014 afirmou que não há também um protocolo

padrão a ser seguido, com a finalidade do tratamento sendo a redução da infecção e alívio da dor.

Apesar do que Vieira disse, Fernandes et al., 2022 realizou um estudo onde o concluído foi a efetividade do tratamento com o desbridamento supra gengival associado ao uso de clorexidina 0,2% e amoxicilina com ácido clavulânico por 14 dias, sendo ricamente efetivo na estabilização da osteonecrose e alívio da dor. Porém, o mesmo evidenciou que apenas foi alcançado o sucesso com o tratamento cirúrgico, realizando sequestrotomia e curetagem óssea limitada da lesão.

Concordando com Vieira, 2014 e Fernandes et al., 2022, Santos, P.S.F.L et al, evidenciou que muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas para que se tenha um protocolo de atendimento eficaz da osteonecrose.

Entretanto, Vieira, 2014, salientou que o tratamento deve ser baseado no estágio atual da doença, assim como Ruggiero et al, 2014, o qual ainda adicionou que é necessário o conhecimento dos estágios da doença para que não se tenha tratamentos imprudentes e incompatíveis, podendo fazer com que o indivíduo evolua para estágios mais avançados. Ademais, Vieira, 2014 apresentou que o tratamento deve ter como principais objetivos controlar as infecções dos tecidos moles e duros, reduzir tanto a progressão como a ocorrência da osteonecrose, eliminar a dor, incluir o uso de analgésicos e a realização de algumas opções apresentadas como o desbridamento cirúrgico, sequestrotomia, antibioticoterapia, oxigenioterapia hiperbárica, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas, ozonioterapia e hormônio da paratireoide (PTH).

Em comum acordo com os autores, no artigo “Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws- characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncologic treatment” afirmam que ainda há a necessidade de mais estudos e pesquisas para que se tenha um efetivo tratamento para a condição, afinal ainda se encontram muitas dúvidas e inconclusividade em relação aos tratamentos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, foi possível analisar que a osteonecrose induzida por medicamentos pode se apresentar de forma sintomática e assintomática, com os principais sintomas sendo osso necrótico exposto em cavidade oral, odor desagradável, edema, infecção, problemas de cicatrização e pode-se ter a presença, dependendo do estágio da condição, outras complicações como fraturas patológicas. Em adição, a osteonecrose induzida por medicamentos é um tema que vem sendo foco de vários novos estudos, entretanto, por ser recente, ainda há necessidade de novas pesquisas, com a condição apresentando diversas opções de tratamento, mas ainda nenhum protocolo clínico principal definido, ou seja, as condutas clínicas ainda se apresentam muito divergentes.

Ademais, investir em prevenção é nossa principal conduta em pacientes que fazem o uso da classe medicamentosa antirreabsortiva e antiangiogênica, tendo a necessidade de um controle e manutenção desses pacientes antes, durante e depois da administração, sempre realizando uma minuciosa anamnese, indagando os pacientes quanto ao tempo de uso dos medicamentos e vias de administração, sem exceção analisando e avaliando o risco e oportunidade de tratamentos propostos, como cirurgias invasivas, afinal a osteonecrose pode sim acontecer de maneira espontânea mas principalmente de forma induzida.

É de suma importância que o cirurgião dentista tenha ciência não apenas do aumento da incidência da condição, mas também dos mecanismos de ação dos medicamentos administrados, bem como condutas de tratamento e, em especial, da importância e acompanhamento, sempre evidenciando o trabalho multidisciplinar para um sucesso clínico e qualidade de vida dos pacientes.

6. REFERÊNCIAS

ARADJO, Riohei de; JESUS, Lara Oliveira de; VOLPONI, Roberta Oliveira; SILVA, Renan Rodrigues. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review study. *Revista Contemporânea, Barretos*, v. 4, n. 6, p. 1–20, 2024.

BARBOSA, Letícia Fornel; JESUS, Levi Saulo Rodrigues de; TOGNETTI, Valdineia Maria; ZAGO, Patricia Maria Wiziack. Osteonecrose maxilar induzida por agentes antirreabsortivos: conceitos, epidemiologia e conhecimento de profissionais e usuários. *Universidade São Francisco, Bragança Paulista, SP*,

BROZOSKI, M. A.; TRAINA, A. A.; DEBONI, C. Z.; MARQUES, M. M.; NACLÉRIO-HOMEM, M. G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos, 2012.

BROZOSKI, Mariana Aparecida; TRAINA, Andreia Aparecida; DEBONI, Maria Cristina Zindel; MARQUES, Márcia Martins; NACLÉRIO-HOMEM, Maria da Graça. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*

CAMINHA, R. D.; CHICRALA, G. M.; JUNIOR, L. A. S.; SANTOS, P. S. D. S. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos, 2019.

CAMINHA, Raquel D'Aquino Garcia; CHICRALA, Gabriela Moura; SOARES JÚNIOR, Luiz Alberto Valente; SANTOS, Paulo Sérgio da Silva. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. *Einstein (São Paulo)*, v. 17, n. 4, 2019.

CARVALHO, L. N. V.; DUARTE, N. N. T.; FIGUEIREDO, M. A.; ORTEGA, K. L. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção, 2018.

CASSONI, Andrea et al. Adalimumab: another medication related to osteonecrosis of the jaws? *Case Reports in Dentistry*, v. 2016, Article, 2016.

DUPONT, Lucas Lemos; CAVALCANTE, Larissa Tanyan Vieira; VASCONCELOS, Lucas Eduardo Ribeiro de; SILVA, Laura Heloísa Cavalcante; QUEIROGA e SILVEIRA, Maria Luísa Cassimiro de; RODRIGUES, Gabrielle Helena Monte. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 7, n. 2, p. 279, 2024.

HOCKMULLER, M.; VELASKI, D. P.; KOTH, V. S.; BARBIERI, S. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos, 2021.

HOCKMULLER, Mileny; VELASKI, Danielle Pereira; KOTH, Valesca Sander; BARBIERI, Silene. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos.

JÚNIOR, A. A. C. P. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos, 2017.

LUCENA, Pedro Gabriel Azevedo; MOURA, Paloma Silva de; ANJOS, Raissa Soares dos. Tratamento conservador de osteonecrose dos maxilares induzida por denosumabe: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, v. 6, n. 10, p. 2591–2607, out. 2024.

MONTE, Francisca Mariane Martins; FURTADO, Manuela Almeida Montenegro. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: uma revisão narrativa da literatura. *Research, Society and Development*, v. 12, n. 4, e20812441166, 2023

OTTO, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – risk characteristics, clinical risk factors, clinical features, possible localization and impact on oncological treatment, 2012.

PIMOLBUTR, Kununya; PORTER, Stephen; FEDELE, Stefano. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naive patient: a comprehensive review of the literature. *BioMed Research International*, v. 2018.

RICARDO, Anne Gabrielle Chaves et al. Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: revisão de literatura, 2023.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management, 2006.

SANTOS, P. S. F. L.; SOBRINHO, A. L. P. C. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos.

SILVA, Suzana Bio da; OLIVEIRA, Samara Martins de; SOARES, Sofia Crevelario Martinelli; MELLO, Beatriz Reis de Barros; SALES, Munique Candelleiro;

ANCHIETA, Roberta Gonzales de. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de drogas anti-reabsortivas e antiangiogênicas. *Ciências da Saúde*, v. 29, n. 142, 28 jan. 2025.

SOUZA, L. N. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: revisão da literatura e apresentação de um caso clínico, 2009.

STARLING, I. R. N. Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti-reabsortivos: relato de caso e revisão de literatura, 2018