

**FACSETE**

**MARA LUCIA REGONATO COLANGELO**

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA:  
Revisão de Literatura**

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
2023**

**MARA LUCIA REGONATO COLANGELO**

**INFLUÊNCIA DOS BIFOSFONATOS NA IMPLANTODONTIA:  
Revisão de Literatura**

Monografia apresentada ao curso de Especialização Lato Sensu da FACSETE, como requisito parcial para conclusão do curso de Implante.

Área de concentração: Implantodontia

Orientadora: Clarissa Estefani Segato

**SÃO JOSÉ DO RIO PRETO  
2023**

Colangelo, Mara Lucia Regonato  
Influência dos bifosfonatos na implantodontia: revisão de  
literatura / Mara Lucia Regonato Colangelo, 2023  
33 f.

Orientadora: Clarissa Estefani Segato  
Monografia (especialização) – Faculdade de Tecnologia de  
Sete Lagoas

1. implantodontia 2. osteonecrose dos maxilares 3.  
bisfosfonatos

I. Título

II. Clarissa Estefani Segato

III.

**FACSETE**

Monografia intitulada “**Influência dos Bifosfonatos na Implantodontia: Revisão de Literatura**”, de autoria da aluna Mara Lucia Regonato Colangelo

Aprovada em 22/06/2023 pela banca constituída dos seguintes professores:

---

Clarissa Estefani Segato

Orientador

---

Antonio Carlos Francisco

FACSETE

---

Idelmo Rangel Garcia Junior

FACSETE

São José do Rio Preto, 22 de junho de 2023

## DEDICATÓRIA

Dedico a meus pais, que já partiram Álvaro Lázaro Rigonato e Luair Monteiro Malta Regonato, que foram e ainda são o meu ponto de referência em minha caminhada.

A eles, amor eterno e gratidão.

A meu esposo, Lucio Colangelo Filho, que foi meu maior incentivador, pela sua paciência e ajuda.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço, ao Senhor, pois sem ele, tudo isso não seria possível.

*“Os analfabetos do século 21 não serão aqueles que não sabem ler e escrever, mas aqueles que não sabem aprender , desaprender e reaprender.”*

*Alvin Toffler*

## RESUMO

A reabilitação oral de pacientes, vem notadamente, demonstrando expressivo crescimento na área odontológica, tendo em vista o aumento da expectativa de vida das pessoas, a alta taxa de sucesso e a previsibilidade do tratamento. No entanto, o uso de algumas medicações utilizadas, dentre elas, os Bisfosfonatos (BFs), estão sendo associadas como um fator de risco para o insucesso no tratamento, por estar relacionada a presença de um quadro patológico denominado Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bisfosfonatos (ONMB). Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo, através de uma revisão de literatura, mostrar os riscos da ONMB, bem como enfatizar a importância da prevenção, de um correto diagnóstico e as opções de tratamento da doença. Para tanto, o trabalho utilizou como metodologia um estudo de revisão de literatura, onde foram utilizados artigos em bases de dados de caráter científico, como *Lilacs*, *Bireme*, *Scielo*, publicados no período de 2010 a 2022. Os resultados apontaram que a probabilidade de desenvolvimento da ONMB aumenta no paciente em uso de BFs, quando este é submetido a procedimentos mais invasivos odontológicos, sendo a melhor conduta a prevenção, e periodicamente, procurando um cirurgião-dentista a fim de analisar o quadro de saúde bucal, reduzindo assim, as chances da incidência de lesões ósseas. Assim, conclui-se que a importância do conhecimento das possíveis complicações relacionadas com a utilização dos BFs por parte dos cirurgiões dentistas para que os mesmos possam orientar aos pacientes sobre a prevenção que pode ser realizada durante, após ou até mesmo antes do início do tratamento.

**Palavras-chave:** implantodontia, osteonecrose dos maxilares, bisfosfonatos.

## **ABSTRACT**

The oral rehabilitation of patients has notably shown significant growth in the dental field, in view of the increase in people's life expectancy, the high success rate and the predictability of the treatment. However, the use of some medications used, among them, Bisphosphonates (BPs), are being associated as a risk factor for treatment failure, as it is related to the presence of a pathological condition called Osteonecrosis of the Jaws induced by Bisphosphonates (ONMB). Therefore, the present work aimed, through a literature review, to show the risks of ONMB, as well as to emphasize the importance of prevention, a correct diagnosis and treatment options for the disease. Therefore, the work used as a methodology a literature review study, where articles were used in scientific databases, such as Lilacs, Bireme, Scielo, published in the period from 2010 to 2022. The results showed that the probability of development of ONMB increases in patients using BFs, when they are submitted to more invasive dental procedures, prevention being the best conduct, and periodically looking for a dental surgeon in order to analyze the oral health situation, thus reducing the chances the incidence of bone lesions. Thus, it is concluded that the importance of knowledge of possible complications related to the use of BFs by dentists so that they can guide patients about the prevention that can be performed during, after or even before the start of treatment.

**Key-words:** implant dentistry, osteonecrosis of the jaws, bisphosphonates.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AAOMFS** - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

**AAOMS** - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

**BFs** - Bisfosfonatos

**IV** - Via intravenosa

**ONMB** - Osteonecrose dos Maxilares relacionados aos Bisfosfonatos

**VO** - Via oral

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>13</b>
2.1 Bifosfonatos (BPs).....	13
2.2 Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bifosfonatos (ONMB).....	
Tratamento Protocolo de Atenção Odontológica para ONMB .....	17
<b>3 CONCLUSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>4 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>30</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O desenvolvimento das técnicas na área da implantodontia a fim de proporcionar as reabilitações orais tem sido amplamente empregado, adquirindo um aumento expressivo, contudo, junto a isso, alguns problemas relacionados à interferência por efeitos adversos oriundos do uso de alguns fármacos também começam a aparecer, podendo prejudicar a longevidade dessas reabilitações, dentre eles o uso dos Bisfosfonatos (BFs), fármacos inibidores da atividade osteoclástica que, quando utilizado de modo sistêmico, está sendo associado à Osteonecrose dos Maxilares relacionados aos Bisfosfonatos (ONMB) patologia esta relativamente recente, que interfere gravemente na qualidade de vida pela exposição de osso necrótico e dor na mandíbula e maxila, produzindo morbidade significativa ao doente afetado.

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)* considerou em 2007 que a ONMB ocasiona a exposição de uma região óssea na maxila ou mandíbula, sem regressão, em oito semanas; e em pacientes que utilizam ou utilizaram por tempo prolongado os BFs, sem radiação, na maxila e mandíbula. Uma vez ingerido pelo paciente, seja via oral ou endovenosa, os BFs causam um acúmulo substancial da droga que atrapalha o processo de remodelação, dificultando uma boa recuperação do osso em procedimentos odontológicos nos maxilares (MAUES *et al.*, 2020).

Considera-se, assim, que a atual pesquisa mostra-se relevante em diversos pontos na área odontológica, por se tratar de um tema essencial para o conhecimento do profissional quanto aos danos que podem ocorrer, assim como também para assegurar aos pacientes que fazem uso de BFs, ou seja, que se encontram em zona de risco, livres de possíveis procedimentos invasivos e conseqüentemente problemas futuros.

Logo, diante da crescente prescrição de BFs para tratamento de pacientes com algumas doenças do metabolismo ósseo, se faz necessária uma revisão de literatura visando elucidar dúvidas relativas ao aparecimento de lesões necróticas nos maxilares, bem como condutas referentes a esta condição.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 Bifosfonatos (BPs)

Para a prática clínica odontológica, é de significativa relevância o conhecimento dos cirurgiões-dentistas a despeito das indicações de fármacos, das possíveis relações com as demais drogas e seus efeitos colaterais. Neste contexto, encontram-se os BPs, uma classe de medicamentos que têm como principal característica a redução da reabsorção óssea (ARAÚJO *et al.*, 2019).

Chaves, Queiroz e Faloni (2018) explicam que os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato, conhecido como um inibidor natural de reabsorção óssea. Tal inibidor apresenta um átomo central de oxigênio (P-O-P), este sofre uma rápida hidrólise enzimática, tornando-o ineficaz para o tratamento de patologias. Nos BFs, o (P-O-P) é substituído por (P-C-P), tornando-os mais resistentes à degradação enzimática, elevando sua meia vida, levando-os a serem capazes de influenciar, de maneira mais eficaz, no metabolismo ósseo.

Quando a ponte de oxigênio é trocada por carbono, duas cadeias principais são estabelecidas, ou seja, a R1 e R2. A cadeia lateral R1, segundo explicam Scarpa *et al.* (2010) permite maior afinidade ao mineral ósseo o que acaba por auxiliar na sua adesão, possibilitando um direcionamento mais rápido e eficaz do BFs ao osso. Já a cadeia longa R2, conforme apontam Sampaio *et al.* (2010) estabelece a potência antirreabsortiva e o mecanismo de ação farmacológico. Os referidos autores ressaltam que as duas cadeias possuem expressiva relevância para a efetividade de tais fármacos.

Através de estudos realizados por William Neuman e Herbert Fleisch na década de 60, ficou evidenciado que o pirofosfato reduzia a formação de dissolução de cristais de fosfato de cálcio, isto é, indicaram que este, provavelmente, fosse capaz de agir como um regulador fisiológico da calcificação (DE QUEIROZ GATIS *et al.*, 2021).

Posteriormente a tais estudos, ficou evidenciado que os BPs atuavam de maneira análoga ao fosfato de cálcio, dificultando a mineralização e a reabsorção óssea. Assim, a partir de dos anos 80 e 90 os BPs começaram a ser desenvolvidos e então comercializados para fins clínicos em patologias que afetam o aumento da reabsorção e perda de massa óssea (SANTOS *et al.*, 2016).

Para Fontenele *et al.* (2017) os BFs constituem um grupo de substâncias com atividades antirreabsortivas, antiangiogênicas e antitumorais, agindo de modo a aumentar a massa óssea, acabando por reduzir o risco de fraturas ósseas que ocorrem comumente em casos de pacientes portadores de doenças capazes de influenciar a qualidade óssea pela perda de mineral ósseo.

Complementando, Flores *et al.* (2016) enfatizam que tais fármacos exibem significativa função no tratamento de diferentes patologias que comprometem o tecido ósseo, como por exemplo a osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e em metástases ósseas, estas consideradas muito comuns em casos de câncer de pulmão, mama e próstata. Observa-se que o efeito antirreabsortivo desses fármacos é atribuído principalmente à sua ação inibitória sobre os osteoclastos.

A despeito dos osteoclastos, Santos *et al.* (2020) explicam se tratar de células que compõe a matriz óssea, possuindo expressiva participação na reabsorção e remodelação óssea do tecido ósseo. Tal reabsorção do tecido ósseo somente é realizada quando os osteoclastos ativos criam sua borda corrugada.

Dentro da mesma linha de entendimento, Chaves, Queiroz e Faloni (2018) argumentam que os BFS, análogos de pirofosfato, tendem a acelerar a apoptose osteoclástica, por conseguinte, ocorrendo assim uma diminuição da mineralização do tecido ósseo, provocando uma redução da taxa remodeladora pela ausência das células responsáveis em função da reabsorção da matriz óssea. Tal medicamento ainda opera de maneira direta na inibição da via de recrutamento das células osteoclásticas. Assim sendo, o tecido ósseo começa a exibir propriedades como hipocelularidade, baixa de oxigênio e redução da vascularização.

Seu mecanismo de ação consiste em impedir a perda de massa óssea inibindo a diferenciação e ativação osteoclástica e indução a apoptose celular. Contudo, a atividade antirreabsortiva desse medicamento gera um efeito secundário afetando o turnover ósseo, visto que este necessita dos processos de reabsorção e aposição óssea trabalhando em conjunto. A meia vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 12 anos, e seu uso prolongado pode derivar em acúmulo considerável da droga no esqueleto (DE QUEIROZ GATIS *et al.*, 2021).

George *et al.* (2018) defendem que tal grupo previne a redução da densidade óssea mineral, comumente usados no tratamento de osteoporose e em neoplasias malignas. Os BPs dificultam a função dos osteoclastos por meio de células precursoras, acarretando desta maneira, a morte celular. Apresentam expressiva

afinidade pelo tecido ósseo, e ficando estes acumulados neste tecido por um extenso período de tempo. Possuem propriedades que diminuem a quantidade de vasos sanguíneos e dificultam a função das células endoteliais.

Tais ações, segundo Gudino *et al.* (2017) acarretam uma redução de regeneração óssea, junto com a hipermineralização e hipovascularização do tecido ósseo, levando ao desenvolvimento da osteonecrose por um conjunto de isquemia seguida de infecção secundária.

Considerados muito eficazes no tratamento de patologias osteodegenerativas, os BPs são capazes de controlar e reduzir a perda de massa óssea, contudo, importante se faz salientar, que o mesmo não possui apenas ações benéficas, ao contrário, além da inibição dos osteoclastos, este fármaco promove ainda a inibição da angiogênese induzindo os queratinócitos a apoptose (SANTOS *et al.*, 2020).

Segundo a literatura, os BFs são divididos em duas categorias principais, dos quais estão incluídos os não nitrogenados, estes menos potentes (primeira geração), e os nitrogenados, considerados os mais potentes devido à sua modificação para obterem um melhor desempenho antirreabsortivo (segunda e terceira geração). Como exemplos de BFs não nitrogenados estão o etidronato e clodronato, e como nitrogenados estão o ácido zoledrônico, pamidronato e ibandronato (MORAES; OLIVEIRA; FAVRETTO, 2020).

As variações encontradas na estrutura química dos BFs possui a finalidade de aumentar a seletividade óssea, potencializar, ajustar a seletividade e reduzir a toxicidade dos BFs. Todos exibem peculiaridades de uma elevada meia vida, que possui duração de meses a anos, por se aderir a hidroxiapatita dos ossos, e se conservarem lá até a reabsorção óssea (LAVOR, 2018).

Quanto a forma de administração, estas podem ser realizadas por via oral (VO) ou pela via intravenosa (IV). Dentre as vias de administração por via oral, estão o fármaco Risedronato, Ibandronato, Clodronato, e Alendronato sendo este último o mais comercializado. Já dentre as vias de administração intravenosa estão o Zoledronato, Pamidronato e Ibandronato. Na área de Implantodontia, o alendronato de sódio tem se mostrado um dos BFs os mais potentes na inibição da reabsorção óssea *in vitro* e *in vivo*, ocasionando até a morte dos osteoclastos (RODRIGUES *et al.*, 2014).

Ribeiro *et al.* (2018) postulam que quando administrado por via oral, a absorção de BFS é baixa, em taxas iguais ou inferiores a 1% da dose total. Já quando estes são administrados por via intravenosa, são rapidamente retirados pelo plasma e exibem uma taxa de excreção renal de 40% nas primeiras 24 horas, sem metabolização. Grupos distintos de BFS podem atuar através de mecanismos diferentes, contudo, os resultados finais são análogos, isto é, reduções expressivas da atividade osteoclástica e indução de apoptose.

Os BFS administrados por via intravenosa se estabelecem como a classe mais potente em relação aos administrados por via oral. Já os zolendronatos e os pamidronatos são os mais potentes de uso clínico de formulações intravenosas. Importante se faz salientar que além dos BFS, os medicamentos denosumabe (antirreabsortivo) e bevacizumabe (antiangiogênico) são também considerados, nos dias atuais, como grupo de fármacos de risco à desenvolver um quadro clínico de osteonecrose (CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018).

Chianesi e Monteiro (2018) enfatizam que a ocorrência torna-se mais frequente quando associada ao uso intravenoso, mensal e por um período maior que três anos. Dados avaliados comprovam que 0,5% dos pacientes obtiveram o risco do desenvolvimento da doença posteriormente a exodontias utilizando o fármaco por via oral. Já os que o utilizaram por via endovenosa exibiram o risco de 1.6% a 14.8% do desenvolvimento posteriormente exodontias.

Quanto aos efeitos adversos dos BFS, Scansetti *et al.* (2013) citam a intolerância gastrointestinal, dores ósseas, musculares e articulares, cefaléia, náuseas, vômitos, febre hipocalcemia, hipofosfatemia, hipercolesterolemia, aumento da creatinina sérica, hipertensão, rash cutâneo, tonturas, reações alérgicas, entre outras.

Já Maues *et al.* (2020) citam ainda como demais efeitos colaterais, a gastrite, esofagite e cancro do esôfago, quando administrado por via oral; por síndrome gripal, distúrbios hidroelectrolíticos, dores musco-esqueléticas, uveíte, fibrilação auricular e osteonecrose dos maxilares, por via endovenosa.

Tais efeitos encontram-se ligados diretamente a forma, tempo e dosagem de administração do fármaco, contudo, como efeito principal do uso de BFS, tem-se a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bifosfonatos (ONMB), possuindo expressivo destaque dentro da área da odontologia.

## 2.2. Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bifosfonatos (ONMB)

A osteonecrose incide em uma condição clínica assinalada por necrose óssea consequente de fatores sistêmicos e locais que afetam a vascularização óssea. Scarpa *et al.* (2010) a define como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistente a um período de mais de oito semanas, em doentes que tomaram BFs de maneira sistêmica e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular.

Os primeiros casos de ONMB foram citados na literatura científica por Marx, somente em 2003, quando foram identificadas 36 lesões ósseas em Mandíbula e/ou Maxila em pacientes que faziam uso de Pamidronato ou Zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave. Desde então, a mesma passou a ser reconhecida como uma complicação clínica com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Sua etiologia, embora não ser completamente elucidada, comumente relacionam casos que usam o medicamento por via endovenosa a procedimentos odontológicos, trauma local, metabolismo ósseo, hipovascularização e até processos infecciosos, salvo ainda pelo fato dos BFs ainda permanecerem presentes no osso por aproximadamente 12 anos posteriormente a interrupção da terapêutica (CARVALHO *et al.* 2018).

A necrose óssea pode ser compreendida com o efeito da incapacidade do tecido ósseo afetado de se reparar ou mesmo de se remodelar frente a quadros inflamatórios acarretados por exodontias, estresse mecânico, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal. Além disso, tem-se que a predisposição genética fundamentada em polimorfismos associados às drogas ou ao metabolismo ósseo tem sido, do mesmo modo, apontada no desenvolvimento de tal alteração óssea induzindo a um modelo multifatorial para ONMB (EID, 2014).

As regiões anatômicas mais afetadas pela ONMB são o tórus lingual e a linha milohioidea na mandíbula e o tórus palatino na maxila. Os sinais clínicos apresentados da ONMB incluem exposições de tecido ósseo necrótico, dor localizada, mobilidade dentária, fístulas que não regridem, edema e parestesia. Comumente, tais lesões ósseas aparecem a partir de extrações dentárias ou mesmo

por procedimentos invasivos bucais, contudo, podem ainda aparecer exposições ósseas necróticas (COUTO, 2018).

O quadro clínico, pode ainda, apresentar sintomatologia dolorosa, tumefação em região circundante e mucosa, fraturas patológicas e manifestação de infecções. Ribeiro *et al.* (2018) acrescentam ainda como possíveis manifestações clínicas, eritema e ulceração na mucosa e, quando envolve a maxila, sinusite

Existem vários fatores de risco para o desenvolvimento de ONMB, estes podem variar de acordo com a via e tempo de administração, tipo de fármaco e dosagem. Já os principais fatores de risco podem ser agrupados como os relacionados a medicamentos, locais e sistêmicos/demográficos. Os fatores de risco demográficos são idade (aumenta do risco em 9% por cada década de vida); o sexo (ocorre em ambos os sexos, tendo prevalência maior no sexo feminino); e a raça (possui uma predileção pela raça caucasiana); Os fatores locais, como traumas cirúrgicos, como extração dentária, implantes dentários, higiene oral deficiente, doenças infecciosas orais (cárie, doença periodontal) e trauma ocasionado por próteses removíveis (RIGO *et al.*, 2017).

Ainda os fatores de risco relacionados aos medicamentos que incluem a potência particular de cada BFs e o tempo de uso. O zoledronato destacasse como mais potente que o pamidronato, sendo este o mais potente que os BFs orais. Adicionalmente, a administração endovenosa confere um risco mais alto do que a administração oral. Dentre outros fatores de risco associados estão tipo de câncer, comorbidades como anemia (hemoglobina < 10g/dL), hipertensão, diabetes e hipotireoidismo, terapia com corticoides e outros quimioterápicos, e o uso de álcool e tabaco (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

A prevenção da ONMB, conforme aponta Souza *et al.* (2020) ocorrem primeiramente através do controle de fatores locais e sistêmicos os quais são conhecidos. Antes mesmo do início ao tratamento com BFs, é importante estar preparando o meio bucal do paciente de modo a eliminar plausíveis fontes de infecções e exodontias de elementos dentários que exibam mau prognóstico. Tais tratamentos acarretam significativo impacto sobre o não surgimento da doença. Logo, para Santos *et al.* (2020) é importante que todo paciente que for submeter à terapia com BFs sejam orientados quanto a prevenção da doença.

Sturrock *et al.* (2019) complementam que a prevenção na avaliação de risco de desenvolvimento da mesma nos casos em que o paciente já iniciou a terapia.

Bicudo (2015) ressalta que o cuidado odontológico preventivo antes e durante a terapia com BFs reduz em cerca de 50% o risco de desenvolvimento da ONMB.

Quanto a sua manifestação, a ONMB se manifesta por meio de inúmeros sinais e sintomas que revelam níveis diferenciados de gravidade e complexidade. Assim, de acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMFS), tal patologia é agrupada em estágios, dos quais Ruggiero *et al.* (2014) citam:

A) estágio 0, onde não há exposição óssea e os sinais e sintomas são leves, apenas histologicamente é possível perceber pequena quantidade de osso necrótico ou pré-necrótico; B) estágio 1, no qual o tecido mole encontra-se inflamado, há também exposição óssea, mas não existe dor; C) estágio 2, onde o tecido mole aparenta ter inflamação ou infecção, o osso exposto também está presente, e o paciente relata sintomatologia dolorosa; D) estágio 3, há presença de infecção, osso necrótico exposto, pode haver ainda fratura patológica e fístula extraoral. A partir da determinação do estágio da doença é que se traça o plano de tratamento.

O diagnóstico de ONMB é essencialmente fundamentado na história e no exame clínico do paciente. Nas fases iniciais não são detectadas manifestações radiográficas e em regra, os pacientes não exibem sintomas. Em situações onde a exposição óssea começa a torna-se maior, o sinal clínico mais evidenciado é a presença de rugosidades em tecido mole que circulam a área do osso necrosado, podendo ainda haver sinais de infecção secundária. Já em estágios mais adiantados, os pacientes costumam queixar-se de dor intensa, exibindo áreas de parestesia (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Diaz-Reverand *et al.* (2018) pontuam que o tratamento da ONMB devem ser escalonado mediante o estágio da doença e sua evolução, bem como individualizado segundo as comorbidades o paciente. Contudo, segundo Scarpa *et al.* (2010) antes do tratamento com BFs, o paciente necessita realizar um exame da cavidade bucal completo, com realização de todos os procedimentos invasivos, como exodontias, cirurgias periodontais, colocação de implantes, haja visto, que uma saudável saúde oral precisa ser obtida.

Júnior *et al.* (2020) explicam que o diagnóstico geralmente é realizado por alguns exames tanto de imagem quanto laboratoriais, sendo a biópsia evitada, já que as intervenções cirúrgicas são relatadas como responsável pela maior prevalência de casos.

Considerando que ocorre alteração da massa óssea, o emprego de imagens radiográficas torna-se um artifício viável para diagnosticar e acompanhar a evolução dos pacientes, que se utilizam de tal fármaco, visto que, torna-se plausível visualizar radiolucências inespecíficas, adulterações na cortical óssea, periostite, formação de sequestro ósseo (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Dentre os exames imaginológicos os mais usados para esses casos são densitometria óssea, radiografia panorâmica, tomografia computadorizada e tomografia computadorizada de feixe cônico. Tais exames mostram uma visão dos ossos da face, permitindo a percepção de outras plausíveis alterações neste osso; já como exames laboratoriais estão o Telopectídeo-C terminal (CTX) que reconhece a reabsorção óssea através do colágeno degradado durante o processo. Ainda que exiba elevada sensibilidade, tal exame não é muito peculiar, uma vez que pode reconhecer demais patologias também (RIBEIRO *et al.*, 2020).

Verifica-se portanto, que a ONMB se reporta como uma complicação de difícil manejo na clínica odontológica, podendo trazer aos pacientes efeitos indesejáveis, impacto negativo na qualidade de vida e ainda morbidade. Assim, não obstante as inúmeras teorias que buscam esclarecer os mecanismos que culminam na doença, se faz necessário conhecer todas as formas de tratamento e o cuidado do profissional dentista neste cenário.

### **2.3 Tratamento Protocolo de Atenção Odontológica para ONMB**

A utilização dos BFs, e o aumento do tempo de uso desses medicamentos, têm desencadeado diversos casos de complicações associadas à sua administração, como é o caso da ONMB, tornando seu tratamento, segundo a literatura existente, um desafio.

O tratamento da osteonecrose dos maxilares dispõem-se a fechar a ferida necrótica, sendo complexa a sua realização. Tal procedimento demanda a associação de inúmeras terapias que propõem-se ao controle da dor, infecção e da progressão da doença. Para tanto, é indispensável, logo de início, a realização individual de risco, estadiamento da osteonecrose e avaliação das condições sistêmicas atuais que o paciente se encontra (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

A avaliação de risco individual, conforme aponta Jardim (2019) envolve o conhecimento do profissional cirurgião-dentista de fatores associados aos medicamentos como, por exemplo das as principais drogas que estão associadas ao risco de ONMB, seu mecanismo de ação, indicações e da capacidade de incorporação óssea. Além disso, defende a realização de uma anamnese bem minuciosa que possibilite ao profissional ter acesso a informações importantes como as vias de administração, tempo, dose, potência da medicação e frequência de uso, datas da última e da próxima administração. Dentre os demais fatores associados estão à saúde do paciente, comorbidades como a diabetes, pacientes em tratamento quimioterápico, uso de medicamentos como antitrombóticos, anticoagulantes (SALES; CONCEIÇÃO, 2020).

A despeito das terapias conservadoras, Sturrock *et al.* (2019) explicam que estas incidem na promoção da manutenção da higiene oral e conseqüente abolição de patógenos bucais por meio da utilização de enxagües bucais e terapia antibiótica sistêmica. Embora essa terapia não consiga provocar o fechamento da ferida cirúrgica mediante o estadiamento em que se encontra, tal alternativa consegue trazer conforto sintomático ao paciente a longo prazo. No entendimento Vilela-Carvalho *et al.*, (2018) a terapia conservadora pode, por vezes, não ser suficiente para extinguir as lesões, contudo, dispõe-se sempre a eliminar a dor.

No ano de 2009, determinadas diretrizes para o tratamento da ONMB foram publicadas pela AAOMS, dentre elas, a recomendação de se interromper o BFs 3 meses antes e 3 meses depois do procedimento invasivo como maneira de se prevenir a doença em pacientes que se encontravam sob terapia antirreabsortiva, contudo, em uma edição mais atualizada, essa indicação somente foi recomendada para pacientes que se encontram em alto risco, permitindo a interrupção do fármaco 2 meses antes e 2 meses depois do tratamento cirúrgico. Tem-se que o fator tempo de uso da medicação reduz quando existe uma associação dos BFs com a utilização expressiva de corticosteroides e/ou antiangiogênicos (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Andrade (2014) ressalta, entretanto, que a suspensão do fármaco precisa ser fundamentada no estado geral do paciente, e não exclusivamente no risco de ONMB. Segundo o referido autor, a supressão do fármaco pode ter implicações graves como desenvolvimento de metástases ósseas, progressão de lesões osteolíticas e dor.

O uso de BFs orais, conforme apontam Passeri, Bértolo e Abuabara, (2011) não são tão cruciais para o risco de ONMB, assim sendo, as cirurgias orais eletivas neste caso, não são contraindicadas, contudo, segundo os autores, o paciente necessita estar consciente do risco, necessitando até mesmo, estar assinando um termo de consentimento antes de qualquer procedimento invasivo, sendo ele, monitorado criteriosamente no pós-operatório. De toda forma, observa-se que tais pacientes exibem manifestações menos graves e melhor resposta aos tratamentos.

Ruggiero *et al.* (2014) ressaltam que em pacientes oncológicos não é aconselhada a realização de cirurgias orais eletivas, de modo a priorizar o tratamento endodôntico à exodontia sempre que for possível. As avaliações dentais precisam prosseguir ao longo do curso da terapia com BFs em intervalos de 6 a 12 meses. Já os pacientes com ONMB estabelecida, em circunstâncias onde a terapia conservadora não surtiu efeito, a terapia cirúrgica precisa ser realizada.

As principais diretrizes publicadas sugerem tratamentos baseados na classificação de estadiamento clínico do paciente indicado pela AAOMS. Assim, realizou-se o estadiamento a partir dos sinais e sintomas clínicos presentes, com a finalidade de auxiliar no diagnóstico correto da mesma, estabelecendo um protocolo de tratamento de acordo com o estágio da doença, conforme tabela 1.

**TABELA 1 - ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA ONMB**

<b>ESTÁGIO</b>	<b>TRATAMENTO PROPOSTO</b>
Em risco	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem tratamento indicado</li> <li>• Orientação ao paciente</li> </ul>
Estágio 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos</li> </ul>
Estágio 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Acompanhamento clínico trimestral</li> <li>• Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFs</li> </ul>
Estágio 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento sintomático com antibiótico VO</li> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Controle da dor</li> <li>• Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa</li> </ul>
Estágio 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bochechos antibacterianos</li> <li>• Terapia antibiótica e controle da dor</li> <li>• Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção</li> </ul>

Fonte: Adaptada de Ruggiero *et al.*, 2014

Scarpa *et al.* (2010) enfatizam que diferentes modalidades de tratamento são propostas a partir da determinação do estágio da doença. Aos pacientes que se encontram no estágio 0, é preciso orientá-los quanto aos cuidados para que a mesma não progrida; aos que apresentam o estágio 1, o mais indicado é prescrever bochecho com clorexidina 0,12%, bem como haver um acompanhamento clínico periódico. É imprescindível ainda que, os pacientes recebam a cada 2 meses instruções referentes ao hábito de higiene bucal, e nenhum tratamento cirúrgico deve ser indicado neste período.

No estágio 2, como o paciente já apresenta dor, além das recomendações e bochechos já recomendados, é indispensável haver necessário a prescrição de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e de antibiótico terapia empírica com penicilina 500mg a cada 6 horas, em casos onde o paciente relatar alergia é recomendada a prescrição de azitromicina 250mg/dia; a prescrição do antibiótico estende-se por cerca de 14 dias após o desaparecimento dos sintomas. Quando o quadro de dor for muito intenso ou persistente, pode associar o uso de metronidazol 500mg três vezes ao dia. Alguns autores ainda afirmam que a terapia hiperbárica, seria um auxiliar importante em qualquer fase do tratamento, devido ao auxílio efetivo na regeneração tecidual (BROZOSKI *et al.*, 2012).

No estágio 3, que é o mais avançado, além de orientação ao paciente e bochecho com clorexidina, está indicado o uso de antibiótico por via endovenosa, e mesmo que alguns autores sejam a favor da terapia conservadora ao invés de debridamento cirúrgico, devido a chances de recidiva, em casos onde o osso necrosado tem mobilidade, estão segmentados, com áreas de sequestros ou com envolvimento da basilar, a terapia conservadora não se mostra efetiva (CATAGNETTO, 2013).

Já no estágio III, recomenda-se o debridamento e a sequestrotomia com a terapia antibiótica e analgésicos (SCARPA *et al.*, 2010). Outras opções de tratamentos complementares podem ser incluídas como a suspensão do BFs, terapia em câmara hiperbárica, laserterapia e debridamento cirúrgico. Esses tratamentos, porém, nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico. A prevenção é, sempre, a melhor opção (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Além das condutas recomendadas pela AAOMS, existe ainda vários tipos de terapias coadjuvantes ao tratamento da ONMB como, por exemplo, a Laserterapia, método utilizado em larga escala dentro da odontologia, sobretudo para terapia de

lesões em tecidos moles. Sua aplicação demonstra uma expressiva quantidade de implicações positivas em pós-operatórios, como alívio da dor, cicatrização de feridas e regeneração de nervos (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014).

Vescovi *et al.* (2012) acrescentam que tal técnica ainda possui a vantagem de cortar o osso sem atrito, reduzindo dessa maneira, o risco de morte celular por calor. Além disso, a vaporização da água retira as camadas de tecido, impedindo a assim que não ocorra a contaminação da ferida, e ainda possui potencial para efeitos antimicrobianos e bioestimulantes, agindo na formação de novo osso. Tal particularidade bioestimulante pode ser benéfica no tratamento da ONMB.

A Terapia fotodinâmica (aPDT) incide na utilização de um corante fotoativo, ativado por laser. Esse tipo de terapia apresenta efeito antimicrobiano evitando o desenvolvimento de micro-organismos peculiares que são capazes de modificar a microbiota da cavidade oral deixando-a favorável para o desenvolvimento de infecções, e, por conseguinte, promovendo a antissepsia da ferida. A ativação do corante fotoativo promove uma reação com a liberação de um tipo diferenciado de oxigênio, mais tóxico e de radicais livres, estes tornam-se capazes de extinguir lipídeos, ácidos nucleicos e demais componentes celulares (SOUZA *et al.* 2019).

Como outra alternativa de terapia tem-se a ozonioterapia, que exhibe propriedades antimicrobianas, antiálgicas e anti-inflamatórias, proporcionando bons resultados quando aplicadas direta ou indiretamente nas lesões de ONMB, a medida que promove melhor oxigenação da lesão e neoangiogênese. Por não exhibir efeitos colaterais e contraindicações torna a terapia promissora para o tratamento da ONMB, sendo, no entanto, necessários estudos que comprovem sua eficácia diante da patologia (KAGAMI *et al.*, 2018).

A terapia cirúrgica é fundamentada na administração de antibióticos que se incorporam no osso, possui propriedades fluorescentes como a tetraciclina e seus derivados. Demanda de um planejamento meticuloso e conhecimento de técnicas com o escopo de impedir agravos ou recidivas. Os procedimentos normalmente são executados em centros cirúrgicos por profissionais especializados (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

Dentre as técnicas cirúrgicas mais conhecidas destaca-se a curetagem, sequestrotomia ou desbridamento, saucerização e mandibulectomia (BICUDO, 2015). A avaliação pós operatória necessita ser periódica e a avaliação radiográfica precisa

ser realizada após 6 meses. Quanto as reintervenções cirúrgicas, estas precisam ser realizadas após 3 meses caso houver necessidade.

Diante disso, é de extrema importância para o profissional cirurgião-dentista estar sempre atento à saúde geral do seu paciente, em especial sobre todo e qualquer tratamento de saúde realizado previamente, concomitantemente e posteriormente ao tratamento odontológico; aos sinais e sintomas clínicos a fim de realizar a prevenção e em casos de ocorrência, o correto diagnóstico e consequente tratamento da ONMB, evitando sua progressão.

## 4 CONCLUSÃO

Os BPs são fármacos que diminuem a reabsorção óssea, sobretudo ao dificultarem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos. Atualmente, conforme apontam Fontenele *et al.* (2017) vem sendo identificada uma expressiva relação entre o uso crônico de tais medicamentos e a osteonecrose dos maxilares, que por ser benéfico no tratamento das doenças osteodegenerativas, tem sido muito usados, contudo, exibe determinados efeitos colaterais, como a ONMB.

Assim, Santos *et al.* (2020) entendem que a mesma se tornou motivo de inúmeros estudos na Odontologia, sobretudo em virtude da Implantodontia encontrar-se diretamente associada às implicações de remodelamento ósseo, fazendo-se, então indispensável, compreender as possíveis complicações em pacientes que fazem uso de tal fármaco.

Scarpa *et al.* (2010) argumentam que a ONMB pode ser compreendida como a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistindo por um período de mais de oito semanas, em doentes que fizeram uso de BFs sistêmicos, e que não receberam radioterapia localizada. Desta forma, Eid (2014) frisa que aumentam os riscos associados a procedimentos odontológicos, como exodontias, implantes, tratamentos periodontais e endodônticos, bem como de trauma por próteses, que representam os principais fatores de risco sugestivo para que a osteonecrose ocorra.

De etiologia pouco esclarecida, contudo, muito abordada em literatura, acredita-se que determinados fatores colaboram para o desenvolvimento da doença, dos quais Santos *et al.* (2020) citam as características sendo pela droga, a potência e a duração da terapêutica; pelos fatores locais da complicação e fatores demográficos e sistêmicos.

Stramandinoli-Zanicotti *et al.* (2018) citam como principais indicações terapêuticas dos BPs o tratamento de osteoporose pós-menopausa (sendo mais empregado o alendronato, que atua prevenindo fraturas patológicas), doença de Paget (para garantir melhoria da morfologia óssea e redução da dor), em pacientes com câncer de próstata e de mama com metástases ósseas (atuando no controle da dor, prevenção de fraturas e hipercalcemia), nos casos de mieloma múltiplo (agindo na redução da manifestação de patologias ósseas associadas, fraturas e alívio da dor).

Quanto aos critérios de diagnósticos, RIBEIRO *et al.* (2020) preconizam que pode-se empregar de determinados exames, sejam eles de imagem como laboratoriais. Quanto a de imagens estão a Densitometria óssea, a radiografia panorâmica ou tomografias computadorizadas; já como exames laboratoriais tem-se o Telopectídeo-C terminal (CTX).

Conforme Chianesi e Monteiro (2018) o risco de desenvolver a ONMB em pacientes que recebem BFs por via de administração endovenosa é expressivamente maior do que quando administrado por via oral. Já o risco em pacientes que usam Bfs orais, Carvalho *et al.* (2018) pontuam que estes são mais descrito para casos em que a duração do tratamento é superior a 3 anos. Quanto a cirurgia dento alveolar eletiva, esta pode não ser contraindicada neste grupo. Aconselha-se, desta maneira, que o paciente seja prontamente informado do pequeno risco de comprometimento da cicatrização óssea.

É consenso, segundo Bicudo (2015) que a prevenção da ONMB encontrasse diretamente associada na adequação de meio bucal que precede a terapia com os BFs e na avaliação de risco de desenvolvimento da osteonecrose em casos onde o paciente já deu início a terapia.

Logo, Sturrock *et al.* (2019) defendem que para haver um tratamento mais seguro para o paciente, a anamnese é primordial. Os autores defendem ainda ser indispensável mencionar a relevância do conhecimento dos profissionais cirurgiões dentista de tal complicação, de modo que os mesmos saibam como proceder e informar o paciente da doença e suas complicações.

Os pacientes que usaram BFs, porém ainda não apresentam a ONMB precisa, segundo Jardim (2019) ter um acompanhamento profissional, como uma atuação preventiva da doença, considerando que a mesma pode advir mesmo depois de tanto tempo depois do uso do medicamento. Já os pacientes que encontram-se prestes a dar início ao tratamento com BFs, estes devem, conforme Cordeiro e Gottardo (2019) ser tratados de modo que o risco de osteonecrose seja reduzido, logo, o tratamento com o BFs somente carece ser principiado a partir do momento que o paciente exiba condições satisfatórias de saúde bucal e sistêmica.

Considerando que o tratamento para os casos que já apresentam a osteonecrose é mais restrito e de complexa resolução, Mourão, Moura e Manso, (2013) defendem que o manejo para seu controle tem sido centrado nos esforços

para o controle da dor, de infecções secundárias e a prevenção da lesão para que não se expanda ou apareçam em novas áreas.

A partir dos sinais e sintomas clínicos presentes, Junior *et al.* (2020) esclarecem que o tratamento é baseado no estágio clínico, em estágios, que vão variar em relação a presença de osso exposto, sintomatologia dolorosa e também em relação ao dano sofrido pelos tecidos envolvidos. Assim, foram elaborados pela AAOMS um protocolo de conduta que classificada em quatro estágios (0-3), onde nos estágios 1 e 2 o tratamento é considerado conservador, enquanto o estágio 3 deve ser tratado através de uma abordagem cirúrgica, ou seja, o debridamento/ressecção do osso infectado.

O tratamento da complicação em questão, conforme Souza e Batista (2022) é difícil e objetiva o fechamento da ferida necrótica. Logo, protocolos terapêuticos adjuvantes são relatados na literatura exibindo índices de sucesso como as terapias conservadoras que promovem a manutenção da higiene oral e consequente eliminação de patógenos bucais através do uso tópico de enxaguatórios bucais e terapia antibiótica sistêmica.

Além das condutas indicadas pela AAOMS, como as terapias coadjuvantes que vêm sendo utilizadas em larga escala e descritas pela literatura para manejo da OMNB tem ainda como opção, conforme citam segundo Paz, Paiva e Barbosa (2014) a laserterapia, a terapia fotodinâmica (aPDT), ozonioterapia e a terapia cirúrgica, reforçando que toda e qualquer terapia deve ser repensada diante da progressão da osteonecrose.

Perante os mais diversos tipos de tratamentos e compreendendo o quanto a ONMB afeta a vida do paciente de maneira negativa, faz-se pertinente ao profissional cirurgião-dentista estar avaliando constantemente as mais diferentes maneiras de tratamento propostas, bem como seus resultados obtidos e possíveis implicações ao paciente.

Com base na revisão de literatura realizada, pode-se verificar que existem muitas evidências que sugerem a associação entre a utilização prolongada de BFs em especial na forma intravenosa, e maior propensão à ocorrência de OMNB, que pode ser desencadeado por traumas no osso ou cirurgias invasivas na cavidade oral.

O tratamento é complexo, e baseado nos estágios em que se encontra o paciente, objetivando o fechamento da ferida necrótica. Protocolos terapêuticos

adjuvantes são descritos em literatura apresentando índices de sucesso como a laserterapia, terapia fotodinâmica, ozonioterapia.

Acredita-se que através dos estudos apresentados nesta revisão de literatura, que o acompanhamento periódico e a manutenção da saúde bucal por um cirurgião-dentista durante a terapia com os BFs seja o ponto chave para estes pacientes na tentativa de diminuir a ocorrência desta complicação garantindo assim saúde, assistência e bem-estar.

Considera-se, entretanto, levando em consideração a relevância do tema, que novos trabalhos sejam realizados para elucidar o melhor tratamento a ser indicado nesses casos pelos profissionais envolvidos, assim como os pacientes devem ter conhecimento das consequências que o uso da droga pode trazer aos maxilares após procedimentos odontológicos.

#### 4 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAÚJO, M. G. C. de. *et al.* Osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfanatos. In Silva Neto, B. R. (Org), **Prevenção e Promoção de Saúde**, 6, 161–17, 2019.
- BICUDO, L. L. **Osteonecrose dos maxilares – cuidados e orientações**. Conferência. 5º Congresso da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, 2015.
- BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**, [s.l.], v. 52, n. 2, p.260-270, 2012.
- CARVALHO L.N.V. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odont**, 2018, v. 31, p. 48.
- CHAVES, R.A.C.; QUEIROZ T.P.; FALONI, A.P.S. Bifosfonatos e denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar Rebram**, 2018, v. 21, p. 68.
- CHIANESI, A.C.M.; MONTEIRO,C.A. A importância dos bifosfonatos na odontologia. Centro universitário são Lucas. Porto Velho, p. 1–22, 2018.
- CORDEIRO, F.L.L.; GOTTARDO, V.D. Bifosfonatos na Odontologia. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Vol.25,n.1,pp.44-48, 2019.
- COUTO, E. D. S. Z. **A terapia com bifosfonatos e a osteonecrose dos maxilares**. Clube de autores, 2018.
- DE QUEIROZ GATIS, Michelly Cauás et al. Bifosfonatos e as repercussões nos maxilares: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e28410917923- e28410917923, 2021.
- DIAZ-REVERAND, S. A. *et al.* Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. *Rev Esp Cir Oral Maxilofac*, v. 40, n. 3, p. 104–111, 2018.
- EID, A. Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. **Oral maxillofacial surg clinnam**, 2014, (26): 231-37.
- FLORES, J. A. **Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos**: um novo desafio para a odontologia. *Campo Mourão*. 1(1):153-166, 2016.
- FONTENELE, J W N et al. Bifosfonatos associados à osteonecrose dos maxilares: uma análise bibliométrica. **Revista Bahiana de Odontologia**, v. 8, n. 4, p. 117-124, 2017.
- GEORGE, E. L. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. **Bone Reports**; v.8; n.1; p.104-109; 2018.

GUDINO, L. C. *et al.* Bisphosphonates for Paget's disease of bone in adults. Cochrane Database **Syst Rev**; v.1; n.12; p.1-130; 2017.

JARDIM, J. de F. Editorial - Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos. Revista Expressão Católica Saúde, 2019, 4(1), 3.

JÚNIOR, E. F. S.; SILVA, J. A.; SOARES, M. S.; MORAIS, H. H. A. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n. 2, p. 189-203, 2020.

KAGAMI, H. et al. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agente related osteonecrosis of the jaws. **Oral diseases**. 2018;24(1-2): 52-56.

LAVOR, F.A.A. **Osteonecrose associada ao uso do bifosfonato na implantodontia**. Faculdade Sete Lagoas. Centro Carirense de Pós-Graduação (CECAP). Juazeiro do Norte, Ceará. Monografia para conclusão de especialização em implantodontia. 29 páginas. 2018.

MAUES, L. C. B., *et al.* A utilização de Bisfonatos e aumento do risco de osteonecros: revisão de literatura / The use of bisphonates and increased risk of osteonecrosis: literature review. **Brazilian Journal of Development**, 2020. 6(12), 97712–97718.

MORAES, C.M.; OLIVEIRA, D.C.; FAVRETTO, C.O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos: revisão de literatura. **Revista Saúde Multidisciplinar (Mineiros)**. 2020 out, 8(2): 45-50.

MOURÃO, C.F.A.B.; MOURA, A.P.; MANSO, J.E.F. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. **Rev. Bras. Cir.** 2013; 42(2):113-117.

OLIVEIRA, M.A. et al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento. **Arq Med Hosp Fac Cienc Med St Casa São Paulo**. 2014;59(1):43–8.

PASSERI, L.A.; BERTOLO, M.B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**. v. 51, n. 4, p. 401-7, 2011.

PAZ, F.J.S.; PAIVA, T.H.S.; BARBOSA, G.N. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **Clínica e Pesquisa em Odontologia – UNITAU**. v. 6, n. 1, p. 59-68, 2014.

RIBEIRO, G. H. *et al.* Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology, 84(1), 102–108, 2018.

RIBEIRO, R.C. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **J Dent Public Health**. 2020;11(1):25-32.

RIGO, R.F. *et al.* Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura. **RvAcBO**, 2017; 26(1):31-3.

RODRIGUES, F. *et al.* Um levantamento feito com questionários sobre o uso, as indicações e o grau de osteonecrose associada aos bisfosfonatos na cidade de Porto Alegre – Brasil. **ImplantNews**, v. 11, n. 1, p. 69-76, 2014.

RUGGIERO, S. *et al.* American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medicationrelated osteonecrosis of the jaw - 2014 update. **J Oral Maxillofac Surg.** 2014;72(10):1938–56.

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

SAMPAIO F. C. *et al.* Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. **Rev. Fac. Odontol.** Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

SANTOS, L.C.S *et al.* Influência do uso de bifosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. **Revista Baiana de Odontologia**, 2016, v.2, p. 136-145.

SANTOS, W.B. *et al.* Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**; v.12; n.2; 2020.

SOUZA, R.P.; BATISTA, F.R.S. Osteonecrose de mandíbula e maxila relacionada ao uso de Bifosfonato. **Revista Ibero-Americana de Humanidades**, Ciências e Educação. São Paulo, v.8.n.05. maio. 2022.

SCANSETTI, M. *et al.* Osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bisfosfonatos. **PerioNews**, v. 7, n. 3, p. 267-271, 2013.

SCARPA, L. C. *et al.* Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, 2010, v. 12, n. 1, p. 86-92.

SOUZA, S.L.X. *et al.* Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). **Revista SalusVita**. Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.

SOUZA, T. *et al.* Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenoso. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 7 fev. 2020.

STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, R. T. *et al.* Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO**. 2018 Jan-Jun;15(1):50-9.

STURROCK, A. *et al.* Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. **BJM Open**, 9. 1-7, 2019.

VESCOVI, P. *et. al.* Early surgical laserassisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 101 treated

sites with long-term follow-up. **Photomedicine and Laser Surgery**. V. 30, n. 1, p. 5-13, jan. 2012.

VILELA-CARVALHO, A. C. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontologia**, 31(2), 48–63, 2018.