

Tratamentos conservadores da osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos: Uma revisão de literatura

*Conservative treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw:
literature review*

Ítalo da Silva Pluceno
Franciele Mendes Matias
Ângela Catarino Maragno
Muryel da Rosa Bortort
Patricia Fernandes Ávila Ribeiro
Juliana Milioli Voltolini

Vinculação do Artigo

Curso de Odontologia, Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma/SC

Endereço para correspondência

Ítalo da Silva Pluceno
Curso de Odontologia - UNESC
Av. Universitária 1105
Criciúma SC, Bairro Universitário
CEP 88806-000
E-mail: italopluceno@gmail.com

Artigo a ser submetido a Revista Brasileira de Odontologia Hospitalar - RBROH

Resumo: A osteonecrose dos maxilares é uma condição desafiadora e potencialmente debilitante, é uma doença de origem multifatorial mas que comumente está associada a efeitos adversos de alguns medicamentos como os bisfosfonatos e, mais recentemente, o denosumabe. Essa condição é caracterizada pela exposição de osso necrótico na região maxilofacial, muitas vezes resultando em complicações dolorosas ao paciente, diminuindo sua qualidade de vida. O objetivo deste estudo é comparar as diferentes abordagens terapêuticas para o tratamento da osteonecrose dos maxilares causada pelo uso de medicamentos e avaliar sua eficácia no alívio dos sintomas e melhora da cicatrização óssea.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares, bisfosfonatos, tratamentos conservadores, ozonioterapia.

Abstract: The osteonecrosis of the jaw is a challenging and potentially debilitating condition, it is a disease of multifactorial origin, but is commonly associated with adverse effects of some medications such as bisphosphonates, and more recently denosumab. This condition is described by the exposure of necrotic bone in the maxillofacial region, often resulting in painful consequences for the patient, impairing their quality of life. The objective of this study is to compare different therapeutic approaches for the

treatment of osteonecrosis of the jaw caused by the use of medications and to evaluate their effectiveness in relieving symptoms and improving bone healing.

Key words: Osteonecrosis of the jaw, Bisphosphonate, conservative treatments, ozone therapy.

1 – Introdução

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (ONM) é um efeito adverso de fármacos como os bisfosfonatos, drogas antirreabsortivas e antiangiogênicos. Essa alteração óssea é uma condição adversa caracterizada pela exposição de osso necrótico em pacientes que estejam fazendo uso ou que tenham histórico de terapia com essas classes medicamentosas (HOCKMULLER et al., 2021).

A ONM pode se apresentar como osso necrótico e exposto, processo inflamatório ou infeccioso, fístula extra e intraoral, comunicação buco sinusal, osteólise que se estende a borda inferior do corpo da mandíbula ou assoalho do seio maxilar, mobilidade dentária sem relação a doença periodontal crônica (RUGGIERO et al 2021).

Os bisfosfonatos são uma classe medicamentosa amplamente utilizada com a principal função de inibição das atividades das células osteoclásticas, podendo ser utilizada para o tratamento de diversas patologias ósseas metabólicas,

sendo as mais comuns o tratamento de osteoporose e até mesmo o tratamento de doenças potencialmente malignas, como mieloma múltiplo, câncer de mama e de próstata por exemplo (NEVILLE et al. 2009).

Em 2013 o Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo criou um alerta terapêutico em farmacovigilância, CVS-57/13 - Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 1-10-2013, a fim de informar sobre os riscos e cuidados necessários sobre o uso e prescrição dos bisfosfonatos. A osteonecrose dos maxilares representou 14% do número total das reações graves recebidas, correspondendo a 56% das reações do sistema muscular ou esquelético.

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) relata que os medicamentos antirreabsortivos como os bisfosfonatos, denosumabe e alguns antiangiogênicos, estão relacionados com um risco em potencial de desencadear osteonecrose dos maxilares. Esse risco é notavelmente mais alto em pacientes oncológicos que fazem tratamento para doenças malignas (menos de 5%), em comparação com o grupo de pacientes que fazem tratamento para osteoporose (menos de 0,05%), ou seja, pacientes com câncer que fazem tratamento com drogas antirreabsortivas

tem uma porcentagem significativamente maior de desencadear a osteonecrose dos maxilares em comparação a pacientes que fazem tratamento de osteoporose ou outras condições benignas.

Segundo uma publicação feita pela AAOMS em 2022, para realizar o diagnóstico de osteonecrose medicamentosa e diferenciá-la de outras formas de condições de ONM, deve ser realizado o histórico e o exame clínico no paciente. Devendo os critérios exigidos para estabelecer o diagnóstico da ONM medicamentosa incluir os seguintes aspectos:

1. Histórico de terapia com agentes antirreabsortivos isoladamente ou em combinação modulares imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos.
2. Exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intraoral ou extraoral em região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas.
3. Sem histórico médico de radioterapia nos maxilares

ou doença metastática nos maxilares.

O diagnóstico da osteonecrose depende de achados clínicos, exames de imagens e histórico médico. Sintomatologia como mobilidade dentária, dor, inchaço na mucosa, eritema, ulceração e parestesia podem surgir antes que a ONM seja clinicamente detectável, enquanto as áreas de osso necrótico podem permanecer assintomático por longos períodos (DANTAS e SILVA 2022).

Os exames de imagem desempenham um papel crucial na confirmação do diagnóstico, embora atualmente não haja sinais radiológicos específicos para a doença. Portanto, é necessário utilizar métodos de imagem apropriados, como radiografia panorâmica, tomografia computadorizada e, em casos duvidosos, ressonância magnética, cintilografia óssea, tomografia por emissão de pósitrons, marcadores bioquímicos como o telopeptídeo de reticulação c-terminal-CTX e, em alguns casos, biópsia para diferenciar osteonecrose de condições malignas.

Os tratamentos para ONM podem variar entre tratamento cirúrgico invasivo, tratamento cirúrgico conservador e tratamentos conservadores. A terapia de escolha varia com o estadiamento clínico das lesões (ALMEIDA 2021).

O tratamento de ONM é complexo e muitas vezes mutilante, por isso, o presente trabalho tem como objetivo analisar os diferentes tipos de tratamentos conservadores da osteonecrose medicamentosa, como o desbridamento cirúrgico, a antibioticoterapia, a oxigenação hiperbárica, ou as novas propostas de tratamentos, como a laserterapia de baixa potência (LT) e a ozonioterapia (OZT).

2 - Metodologia:

O presente trabalho se trata de uma revisão bibliográfica descritiva, qualitativa documental e retrospectiva. Foram selecionados artigos das línguas inglesa e portuguesa nas bases de dados PubMed®, Google Acadêmico®, Scielo® e livros publicados entre os anos de 2007 à 2023, utilizando os termos “osteonecrose dos maxilares”, “antirreabsortivos”, “antiangiogênicos” e seus correspondentes.

Após uma busca nas bases de dados, foram identificados inicialmente 52 documentos. Após a aplicação dos critérios de inclusão, 35 desses documentos foram selecionados.

3 - Revisão de literatura:

3.1. - Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos

A ONM é uma condição caracterizada pela presença de tecido ósseo exposto, ou osso, que pode ser sondado por meio de uma fístula intra ou extraoral, na região maxilofacial e que persiste por mais de 8 semanas em pacientes com histórico de tratamento com medicamentos antirreabsortivos ou medicamentos antiangiogênicos e que não possuem histórico de radioterapia ou doenças metastáticas na região (RUGGIERO et al 2022).

A ONM pode se desenvolver espontaneamente ou após procedimentos odontológicos invasivos que manipulem tecido ósseo, como exodontias dento-alveolares, implantes ou traumas na região. Por essa razão é importante garantir que as próteses em contato com a mucosa estejam bem ajustadas, a fim de evitar úlceras na mucosa causadas pela pressão do uso da peça protética (DOTO e DOTTO 2011) (POXLEITNER et al 2017).

A presença de infecções na cavidade oral, apresenta um fator de risco para pacientes que fazem uso de terapias medicamentosa com antiangiogênicos e antirreabsortivos, já que a presença de infecção local determina na grande maioria dos casos em necessidade de intervenção odontológica (NICOLATOU-GALITIS et al. 2019).

A região maxilofacial apresenta uma maior tendência a desencadear ONM devido a uma elevada taxa de remodelação óssea, ocasionada pelas forças oclusais emitidas, traumas causados pela escovação e alimentação. Além da cavidade oral ser um ambiente rico em microrganismos, favorecendo a aparição de infecções. Esses fatores podem justificar o desenvolvimento da doença na região maxilofacial (DAMASCENO et al 2022).

A AAOMS divide a ONM em estágios de acordo com os sinais e sintomas apresentados.

Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas.
Estágio 1	Osso/fistulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, assintomáticas, sem evidência de infecção.
Estágio 2	Osso/fistulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, associadas à infecção.
Estágio 3	Osso/fistulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, associadas a infecção e

	complicações adicionais.
--	--------------------------

FONTE : AAOMS 2022

3.2. - Medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos

Os bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos utilizados para tratamentos de diversas doenças ósseas metabólicas, como ossificação rotópica, displasia fibrosa, osteogênese imperfeita, doença óssea de paget, hipercalcemia, artropatia destrutiva e envolvimento esquelético com câncer metastático ou mieloma múltiplo (WATTS 2014).

Segundo Ribeiro et al (2021) os bisfosfonatos são fármacos que agem através de dois mecanismos de ação relacionados com atividades antirreabsortivas e antiangiogênicas. Esses medicamentos possuem meia-vida plasmáticas de aproximadamente uma década. Além disso um dos principais efeitos adversos associado ao uso desses medicamentos é a ONM, caracterizada por uma área de exposição óssea e necrose tecidual resultante da inadequação do suprimento sanguíneo no local, causado pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular, levando a lesão necrótica óssea.

Desta forma a necrose dos maxilares é o resultado da incapacidade do tecido ósseo se regenerar e se remodelar adequadamente diante de situações inflamatórias desencadeados por fatores como estresse mecânico. Isso ocorre em virtude da íntima relação dessas estruturas com a cavidade oral e sua microbiota, como, também, através da sua exposição frequente ao ambiente externo decorrente dos procedimentos odontológicos, tornando-as, dessa forma, mais sujeitas a infecções, além de ainda estar relacionado com traumas mecânicos causados durante a mastigação (DOTTO e DOTTO 2011) (HEWITT et al 2007).

Outro medicamento que está intimamente ligado com a ONM é o denosumabe. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que exibe uma alta afinidade específica ao se ligar ao RANKL, evitando que este ligante ative o seu único receptor, o RANK, presente na superfície dos osteoclastos e seus precursores, independente da superfície óssea, resultando na inibição da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, resultando em uma redução na reabsorção óssea (WYNGAERT et al 2011).

Atualmente o denosumabe possui dois diferentes registros na Anvisa, um com indicação para metástase óssea (Xgeva®) e o outro com indicação para o

tratamento da osteoporose (Prolia®) (CONITEC 2022).

De acordo com a bula dos medicamentos (Prolia® e XGEVA®), o denosumabe é um medicamento antirreabsortivo utilizado para o tratamento de diversas alterações sistêmicas, como osteoporose, perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal, prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com metástase óssea de tumores sólidos, tratamento de hipercalcemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso, e é indicado para o tratamento de adolescentes esqueleticamente maduros e adultos com tumor de células gigantes do osso que é irressecável ou onde a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave.

Segundo Ruggiero et al (2014) os agentes antiangiogênicos são medicamentos inibidores da tirosina quinase e anticorpos monoclonais que interferem na formação de novos vasos sanguíneos, interrompendo assim a cascata de sinalização da angiogênese. Esses medicamentos demonstram eficácia no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos e outras doenças malignas.

Além dos medicamentos citados, outros medicamentos que têm sido apontados como causadores da doença são os imunossupressores, principalmente os corticosteróides (AIES), pois estes também interferem no metabolismo ósseo podendo gerar necrose do tecido ósseo (EDUARDO et al 2019).

Diversos fatores de risco estão associados a ONM, principalmente o uso intravenoso de bifosfonatos, especialmente quando prolongado. Intervenções cirúrgicas nos ossos gnáticos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos também aumentam o risco. Além disso outros fatores podem aumentar o risco de desencadear a doença como pacientes com diabetes, doenças renais, hiperparatireoidismo e tabagismo têm maior probabilidade de desenvolver necrose óssea dos ossos gnáticos (EDUARDO et al. 2019).

No entanto, de acordo com Ruggiero et al 2022, provar a causalidade de qualquer complicação relacionada ao uso de medicamentos é um desafio no ponto de vista epidemiológico, já que a ONM é uma entidade rara de natureza multifatorial e existem pacientes que apresentam a doença sem ter se submetido a tratamentos com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos.

Aminobisfosfonatos Antineoplásicos:

Pamidronato dissódico (Aredia®)	Potência relativa de 100 Infusão IV a cada quatro semanas
Ibandronato de sódio (Boniva®)	Potência relativa de 10.000 Infusão IV a cada quatro semanas
Ácido zoledrônico (Zometa®)	Potência relativa de 100.000 Infusão IV a cada quatro semanas

Aminobisfosfonatos para osteoporose:

Risedronato de sódio (Actonel®)	Potência relativa de 5.000 VO semanal.
Risedronato de sódio de liberação tardia (Atelvia®)	Potência relativa de 5.000 VO semanal.
Ibadronato de sódio (Boniva®)	Potência relativa de 10.000 VO semanal Infusão IV a cada três meses.
Alendronato de sódio (Fosamax®)	Potência relativa de 1.000 VO semanal.
Ácido zoledrônico (Reclast®)	Potência relativa de 100.000 IV anual.

Antineoplásico Denosumab:

Denosumab (Xgeva®)	Injeção a cada quatro semanas.
-----------------------	--------------------------------

Denosumab para osteoporose:

Denosumabe (Prolia®)	Injeção a cada seis meses.
-------------------------	----------------------------

Inibidores de tirosina-quinase:

Sunitinib (Sutent®)
Sorafenib (NexAVAR®)

Anticorpo monoclonal que inibe o fator de crescimento endotelial vascular:

Bevacizumab (Avastin®)

Anti inflamatório esteroideal:

Dexametasona (Decadron®)	Inibição da proliferação de células do sistema imune, inibição da angiogênese.
-----------------------------	--

FONTE: Neville et al 2016 e Eduardo et al 2019

3.3. - Tratamentos conservadores e prevenção:

O principal objetivo do tratamento do paciente com diagnóstico de ONM confirmado inclui eliminar a dor, controlar a infecção de tecidos duros e moles e diminuir a evolução ou a ocorrência da necrose óssea (RIBEIRO et al 2021).

O manejo conservador é aquele onde a abordagem cirúrgica não é o principal foco terapêutico, onde um tratamento tópico, ou sistêmico, visa fornecer condições locais ideais para a cicatrização, combate à infecção e facilitação do processo de extrusão espontânea de sequestros ósseos (HUCKMULLER et al 2021).

Segundo a AAOMS pacientes que fazem uso de terapias medicamentosas com essas drogas e que não apresentam sintomas ou sinais clínicos da doença, são classificados como pacientes de risco e devem ser orientados sobre a higienização da cavidade oral a fim de evitar qualquer processo infeccioso, além de controle periódico com o cirurgião dentista para prevenção.

Pacientes que apresentam estágio 0 da doença o tratamento consiste no manejo sistêmico incluindo o uso de analgésicos e antibióticos.

Pacientes que apresentam estágio 1 da doença recomenda-se o uso de enxaguantes bucais antimicrobianos a base de clorexidina, acompanhamento clínico trimestral, educação e orientação de higiene oral e cuidados odontológicos.

Pacientes que apresentam estágio 2 da doença indica-se o uso de antibióticos orais e enxaguante bucal antimicrobiano a base de clorexidina e desbridamento para alívio da dor.

Pacientes que apresentam estágio 3 da doença, recomenda-se o uso de enxaguantes bucais antibacteriano a base de clorexidina, antibióticos, controle da dor e desbridamento/ressecção cirúrgica para atenuação de longo prazo de infecção e dor.

Estudos indicam de forma convincente que a eliminação cirúrgica da necrose e do osso infectado é necessária para alcançar uma cura completa das lesões. Isso ocorre porque o osso necrótico pode atrapalhar o processo de cicatrização e impedir a recuperação da mucosa nas áreas afetadas. No entanto, mesmo que o tratamento conservador não resulte na resolução total do problema, ele pode ter um efeito positivo na ferida, promovendo sua estabilização. Isto, por sua vez, pode levar a uma intervenção cirúrgica menos invasiva, melhorando a qualidade de vida dos pacientes (RIBEIRO et al 2021).

3.4. - Abordagem terapêutica alternativa:

3.4.1. Ozonioterapia

De acordo com a resolução 166/15 emitida pelo CFO, uma das indicações de uso de ozonioterapia, em âmbito odontológico, é para o tratamento de osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos.

A molécula de ozônio consiste em três átomos de oxigênio (O₃). O ozônio pode ser veiculado em água, óleo vegetal insaturado e na apresentação gasosa. Essa molécula provoca vasodilatação periférica local, aumento do fluxo sanguíneo e a estimulação do sistema imunológico, oxigenação e metabolismo celular, promovendo aceleração do processo de cicatrização de tecidos moles e duros. Além de possuir propriedades anti-inflamatórias auxiliando no alívio da dor e sintomas da ONM (OLIVEIRA et al 2021).

A aplicação do ozônio favorece a formação de sequestro ósseo e cicatrização das lesões, pois possui um alto poder oxidante e demonstra eficácia na eliminação de microrganismos como bactérias, vírus, fungos e protozoários. Além disso, em comparação com o oxigênio, o O₃ possui uma maior solubilidade em água o que facilita a penetração dos tecidos além de se dissolver de maneira mais eficiente no plasma sanguíneo (RIPAMONTI et al. 2011) (MOURÃO et al 2021).

3.4.2. Fotobiomodulação

A fotobiomodulação, popularmente conhecido como laserterapia, tem a capacidade de alterar o metabolismo das células osteoblásticas, aumentando a sua

proliferação. Além disso gera analgesia e possui efeitos biomoduladores e anti-inflamatórios, o que promove a formação e cicatrização do tecido ósseo e reparação de tecidos moles, pois possui propriedades que auxiliam na reparação tecidual (PEREIRA et al. 2021).

O tratamento para pacientes diagnosticados com ONM, possui como principal objetivo diminuição da dor e controle de infecção a fim de diminuir o avanço ou até mesmo o surgimento da necrose (PEREIRA et al. 2021).

Em estudo realizado por Vescovi et al. (2007) mostrou a eficácia da fotobiomodulação como tratamento adjuvante em 19 pacientes com diagnóstico de osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos, no seguinte estudo foi observado redução ou desaparecimento dos sintomas (dor, inchaço, sangramento, presença de pus ou fistula), bem como a cicatrização das ulcerações da mucosa que cobrem o osso exposto. Foi concluído que o tratamento com fotobiomodulação foi um sucesso na redução da sintomatologia da doença e não na cura.

Portanto a fotobiomodulação quando utilizada como tratamento adjuvante na osteonecrose dos maxilares, releva resultados promissores, sobretudo quando aplicada de maneira adequada, considerando o estágio em que a doença se

encontra e o protocolo correto do tratamento utilizado, oferecendo uma abordagem eficaz na promoção e cicatrização do tecido ósseo.

3.4.3. Oxigenação hiperbárica

De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), a oxigenação hiperbárica consiste na inalação de oxigênio puro em um ambiente pressurizado a uma pressão superior a pressão atmosférica.

Embora o tratamento de ONM não esteja indicado pela SBMH, Freiburg et al. (2019) relata que a oxigenação hiperbárica tem a capacidade de inibir a supressão dos bisfosfonatos sobre renovação óssea, auxiliando em sua cicatrização. Isso ocorre porque a OHB tem a capacidade de aumentar as concentrações locais de substâncias chamadas ROS e RNS, que desempenham um papel importante na regulação da atividade dos osteoclastos e osteoblastos, células responsáveis pela renovação da matriz óssea. Além disso, a OHB pode induzir a cicatrização de feridas de várias maneiras, incluindo a indução de mobilização de células-tronco e vasculogênese. Os efeitos clínicos da OHB podem variar dependendo da dose, do tipo de tecido e do tempo de aplicação.

3.4.4. L-PRF

O plasma rico em fibrina com leucócitos (L-PRF) é uma matriz cicatricial autóloga. Esse método de tratamento incorpora o uso de concentrado de plaquetas ricas em leucócitos e fibrina obtido pelo próprio sangue do paciente, e é caracterizado pela ausência de adição de produtos químicos, sem a necessidade de fazer uso de anticoagulantes ou trombinas, ou qualquer outro agente de geleificação. Esse plasma possui a capacidade de estimular a proliferação celular, remodelação da matriz e angiogênese.

A combinação do desbridamento cirúrgico adjuvante a terapia com L-PRF pode ser um tratamento promissor para os casos de ONM, pois o plasma rico em fibrina e leucócitos tem como finalidade acelerar processos de remodelação e cicatrização de tecidos moles e duros (MALUF et al. 2016) (DUQUE et al 2017). A aplicação do L-PRF deve ser realizada sobre o osso saudável, após o desbridamento cirúrgico, para que haja reparação tecidual e reparação dos danos causados pela ONM. Essa abordagem proporciona um ambiente propício para a regeneração óssea e a cicatrização de tecidos moles (MALUF et al 2016) (DUQUE et al 2017).

3.4.5. Terapia fotodinâmica antimicrobiana

A terapia fotodinâmica é uma alternativa adjuvante no tratamento auxiliar da osteonecrose que envolve a aplicação de laser de baixa potência em conjunto com um corante fotossensibilizador em um comprimento de onda característico (630-880nm) que reage sob essa luz. Nesse processo, a terapia fotodinâmica antimicrobiana desencadeia a formação de espécies reativas de oxigênio, que resulta na redução e morte de microrganismo, além de evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana (RIBEIRO et al 2021) (MENEZES et al 2021).

O azul de metileno é o corante mais empregado nesse tipo de terapia, o que atrai para si a luz do laser de baixa potência iniciando um processo de destruição dos componentes essenciais dos microrganismos ou alteração das atividades metabólicas de maneira irreversível, resultando na eliminação bacteriana (RIBEIRO et al. 2021)

Poli et al (2018) relatou os benefícios da terapia fotodinâmica em um relato de caso, onde uma paciente do sexo feminino de 62 anos fazia uso de bisfosfonato a três anos.

A paciente apresentou quadro de ONM após realizar exodontia com presença de osso necrótico. Foi realizado

tratamento com antibioticoterapia, desbridamento e uso adjuvante da terapia fotodinâmica para realizar a descontaminação dos tecidos moles e duros por um período de dois meses. Após, observou-se a redução da presença de microrganismos, diminuição de dor, favorecendo a cura das lesões.

4 - Discussão:

A osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos é um tema controverso que divide opiniões e debates entre os especialistas. A abordagem terapêutica mais eficaz envolve o manejo e a prevenção, destacando-se a importância de consultas odontológicas prévias ao início da terapia com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos.

O objetivo dessas consultas é informar ao paciente sobre os riscos de desenvolvimento da doença e melhorar a saúde bucal, reduzindo a necessidade de procedimentos invasivos que envolvam a manipulação de tecido ósseo, como a eliminação de focos de infecção oral e a remoção de tórus ou dentes impactados (Neville et al., 2019).

Ruggiero et al. (2014) considera terapias farmacológicas baseadas em antibioticoterapia associada ao uso de enxaguantes antimicrobianos como padrão ouro no tratamento da osteonecrose dos

maxilares. Em sua publicação mais recente, em 2022, Ruggiero et al. observou uma escassez de evidências em relação ao tratamento adjuvantes, como a oxigenação hiperbárica ou terapias a base de ozônio.

No entanto, ensaios clínicos randomizados conduzidos por Freiberg et al. (2019) demonstraram que o tratamento com oxigenação hiperbárica (OHB) como complemento adjuvante ao tratamento medicamentoso e cirúrgico da osteonecrose dos maxilares resultou em taxas significativas de melhora na cicatrização das feridas e redução do score de dor relatado pelos pacientes, em comparação com aqueles que receberam apenas o tratamento cirúrgico e medicamentoso preconizado pela AAOMS.

Um estudo conduzido por Ripamonti et al. (2012) avaliou o uso de gás ozonizado (O³) em 24 pacientes oncológicos diagnosticados com osteonecrose dos maxilares medicamentosa de estágio 2. Os pacientes foram submetidos a insuflação de O³ a cada três dias, por um período de dez dias. Dos 24 pacientes, 18 apresentaram sequestro ósseo espontâneo seguido de reepitelização da mucosa oral, nesse estudo não foram relatados efeitos adversos ao tratamento utilizado. Além disso a pesquisa destacou que a terapia com gás ozonizado se mostrou eficaz e

segura, especialmente em lesões maiores que 2,5 mm.

Um outro estudo realizado por Ripamonti et al. (2011) demonstrou a eficácia do uso do ozônio em pacientes que apresentaram osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. No estudo foram avaliados 10 pacientes de ambos os sexos entre 53 e 77 anos de idade. O estudo visava avaliar a eficácia e tolerabilidade do ozônio em forma oleosa no tratamento destas lesões, e concluíram que este tipo de terapia é eficaz e seguro, já que os resultados obtidos foram positivos.

O ozônio promoveu a expulsão espontânea do osso necrótico em 80% dos pacientes, sem a necessidade de intervenção cirúrgica planejada. Além disso, observou-se a cicatrização completa das feridas com reepitelização da mucosa oral.

Outras opções de tratamentos vêm sendo estudadas, a terapia com plaquetas rica em fibrina e leucócitos (L-PRF) tem se mostrado um tratamento promissor em casos de osteonecrose dos maxilares em estágio 2, pois estimula e acelera o processo de reparo do tecido ósseo e a cicatrização de tecidos moles (Duque et al., 2017). Essa abordagem é considerada promissora e conservadora de baixa complexidade.

Por outro lado, a terapia fotodinâmica envolve a aplicação de um

fotossensibilizador seguido pela irradiação de um comprimento de onda específico, demonstrando promessa no controle de infecções e promovendo cicatrização de feridas. Da mesma forma a fotobiomodulação vem sendo estudada como uma opção para reduzir a dor e acelerar a cicatrização de feridas em pacientes com ONM.

Embora esses tratamentos mostrem alto potencial no tratamento da ONM, ainda sim são necessários mais pesquisas e estudos para avaliar sua segurança e eficácia. Além de estudos adicionais, também é necessário considerar questões relacionadas a acessibilidade do tratamento, custo-benefício e padronização de protocolos de tratamento.

Ao discutir esses pontos, é importante reconhecer as limitações dos estudos revisados para compreender e interpretar corretamente as implicações clínicas.

Considerações finais:

A osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos apresenta desafios clínicos significativos, destacando a abordagem de tratamentos clínicos eficazes baseado em evidências.

Embora seja possível observar avanços nos tratamentos da osteonecrose dos maxilares, a implementação prática

desses tratamentos enfrenta desafios a acessibilidade e padronização dos protocolos terapêuticos, não há um tratamento definitivo estabelecido para osteonecrose dos maxilares, sendo fundamental reconhecer o papel do cirurgião dentista na conscientização e no manejo preventivo dessa condição.

A realização de tratamento odontológico prévio ao início da terapia farmacológica, com agentes antiangiogênicos e antirreabsortivos, pode ajudar a minimizar os riscos e complicações. Além disso a abordagem do tratamento da doença deve ser multidisciplinar considerando cuidadosamente os riscos e benefícios de cada opção terapêutica.

Referências bibliográficas:

ALMEIDA, Arthur Caetano. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura**. Research, Society and Development, v. 10, n. 2 (2021)

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2023). **Dental recommendations for CY 2024 review**. Submitted via MedicarePhysicianFeeSchedule@cms.hhs.gov to Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services.

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. 2020. **Bula do medicamento Prolia®**. Disponível em : <https://www.amgen.com.br/~media/Them>

[es/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/prolia_bula_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=0CB2AD6F9DF42D64F3411B1E8E082640](https://www.amgen.com.br/~media/Them/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/prolia_bula_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=0CB2AD6F9DF42D64F3411B1E8E082640)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. **Bula do medicamento XGEVA®**. Disponível em :

https://www.amgen.com.br/~media/Them/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/xgeva_bula_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=220106E9DC1C532FB208DB4EA509E0D4

BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos**. Rev Brasileira de Reumatologia. 2012

Centro de Vigilância Sanitária. Comunicado CVS-57/13 – Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 1-10-2013. Assunto: **Divulgação do Alerta Terapêutico em Farmacovigilância 02/2013** – Uso de bisfosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). **Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5**. 2022. Disponível em : https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/comunicacoes/relatorios/2022/20220401_relatorio_cp_19_denosumabe_osteoporose_drc.pdf

Conselho Federal de Odontologia (CFO). **Resolução nº 166, 24 de Novembro de 2015**. Disponível em : <https://website.cfo.org.br/wp-content/uploads/2020/08/ANEXO-RESOLU%C3%87%C3%83O-CFO-166-2015.pdf>

Conselho Federal de Medicina (CFM). **RESOLUÇÃO CFM Nº 1.457/1995**. Disponível em : <https://sbmh.com.br/indicacoes/indicacoes-de-oxigenoterapia-hiperbarica-pelo-conselho-federal-de-medicina/>

- DAMASCENO, Jéssica Ribeiro; RABELO, Ana Heloisa Pereira; GUEDES, Cizelene do Carmo Faleiros Veloso. **Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM), uma revisão de literatura acerca do conhecimento dos profissionais e orientação dada ao paciente para redução do risco.** Research, Society and Development, v. 11, n. 12, 2022.
- DANTAS, Rebeca Carolina Moraes., SILVA, Aline Santos. **Denosumabe e osteonecrose dos maxilares:O que o cirurgião-dentista precisa saber?.**Revista Ciência Plural. 2022
- DOTTO, Luis Marcelo; DOTTO, Anderson Cesar. **Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso.** RFO UPF vol.16 no.2 Passo Fundo Mai./Ago. 2011
- DUQUE, Maria Gisela Buitrago et al. **Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso.** RFO, Passo Fundo, v. 22, n. 3, p. 368-373, set./dez. 2017
- EDUARDO,Fernanda de Paula., BEZINELLI, Letícia Mello., CORRÊA, Luciana. **ODONTOLOGIA HOSPITALAR.** 1 ed. Barueri Manole 2019
- FREIBERG, John J et al. **Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009
- HEWITT, Catarina, FARAH, Camile S. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review.** J Oral Pathol Med. 2007; 36 (6):319-28.
- HOCKMULLER, Mileny; VELASKI, Danielle Pereira; KOTH, Valesca Sander; BARBIERI, Silene. **Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos.** *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 2021.
- MALUF, Gustavo et al. **Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report.** Brazilian Dental Journal (2016)
- MENEZES, Iasmin Lima et al. **Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão.** Brazilian Journal of Health Review. 2021
- MOREIRA, F. F.; OLIVEIRA, E. L. P.; BARBOSA, F. S.; SILVA, J. G. **Low-Level Laser Therapy in the expression of collagen after muscular surgical injury.** Fisioter. Pesqui. São Paulo, v.18, n.1, p. 37-42, 2011.
- MOURÃO, Maria Marina de Mesquita et al. **Efetividade da ozonioterapia em lesões osteonecróticas maxilares – Revisão de Literatura.** Research, Society and Development, v. 10. 2021
- NEVILLE, Brad. **Patologia oral e maxilofacial.** 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009
- NEVILLE, Brad W. et al. **Patologia oral e maxilofacial.** 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 912 p.
- NICOLATOU-GALITIS et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment.** Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019
- OLIVEIRA, Cleidiana Celi Bonfin et al. **Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates:**

Case Report. Rev Brasileira de Cancerologia 2021

PEREIRA, Talissa Iurko Martins et al. **FOTOBIMODULAÇÃO COMO ALTERNATIVA PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA.** Singular Saúde e Biológicas. 2021

POLI, Pier Paolo, SOUZA, Francisley Ávila, MAIORANA, Carlo. **Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report.** ELSEVIER. 2018

POXLEITNER, Phillipp; ENGELHARDT, Monika; SCHMELZEISEN, Rainer; VOSS, Pit. **The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw.** Dtsch Arztebl Int. 2017

RIBEIRO, Bruno Araujo Lauande Massete. et al. **Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa.** Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.2, p. 8744-8762 mar./apr. 2021

RIPAMONTI, Carla Ida, CISLAGHI, Enrico, MARIANI, Luigi, MANIEZZO, Massimo. **Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study.** Oral Oncology Journal by Elsevir. 2011

RIPAMONTI, Carla Ida et al. **Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates—Preliminary data** Medical ozone gas insufflation in

treating ONJ lesions. Oral Oncology Journal by Elsevier. 2012

RUGGIERO, Salvatore L, DODSON, Thomas B, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA, Bhoomi., O'RYAN, Felice; **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014**

RUGGIERO, Salvatore L, DODSON, Thomas B, AGHALOO T, CARLSON ER, WARD, Brent B, KADEMANID, Deepak. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update.** J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21.

VESCOVI, Paolo et al. **Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment.** Journal of Oral Maxillofacial Surgery 2007

WYNGAERT, Van den T, Wouters K, Huizing MT, Vermorken JB. **RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem?.** Support Care Cancer. 2011

WATTS, Nelson B . **Long-term risks of bisphosphonate therapy.** Arq Bras Endocrinol Metab. Julho 2014

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE ODONTOLOGIA**

FRANCIELE MENDES MATIAS MENDES

ÍTALO DA SILVA PLUCENO

**TRATAMENTOS CONSERVADORES DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

CRICIÚMA

2023

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC
CURSO DE ODONTOLOGIA**

FRANCIELE MENDES MATIAS MENDES

ÍTALO DA SILVA PLUCENO

**TRATAMENTOS CONSERVADORES DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES
INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Projeto de pesquisa do Curso de Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense-UNESC submetido para aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

Orientadora: Prof.^a Juliana Milioli Voltolini

CRICIÚMA

2023

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares é uma condição desafiadora e potencialmente debilitante. É uma doença de origem multifatorial, mas que comumente está associada a efeitos adversos de alguns medicamentos como os bisfosfonatos, e mais recentemente o denosumabe. Essa condição é caracterizada pela exposição de osso necrótico na região maxilofacial, muitas vezes resultando em complicações dolorosas ao paciente, diminuindo a sua qualidade de vida. O objetivo desse projeto de pesquisa é comparar as diferentes abordagens terapêuticas para a osteonecrose dos maxilares causada pelo uso de medicamentos e avaliar sua eficácia no alívio dos sintomas e melhora da cicatrização óssea. As opções de tratamentos conservadores incluem o tratamento com ozonioterapia, tratamento com plasma rico em fibrina, oxigenação hiperbárica, laser de baixa intensidade e terapia fotodinâmica.

Palavras-chave: Osteonecrose. Bisfosfonatos. Osteonecrose de Maxilares. Ozonioterapia

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ONM	Osteonecrose dos maxilares
AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
BF	Bisfosfonatos
CFO	Conselho Federal de Odontologia
L-PRF	Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
SBMH	Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica
OHB	Oxigenação hiperbárica

Sumário

1. INTRODUÇÃO	6
1.1. Justificativa	8
1.2. Pergunta de pesquisa	9
1.3. Hipóteses	9
2. OBJETIVO	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivo específico	10
3. METODOLOGIA	11
4. REVISÃO DE LITERATURA	12
4.1. Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos	12
4.2. Medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos	13
4.3. Tratamentos conservadores e prevenção	16
4.4. Abordagem terapêutica alternativa	17
4.4.1. Ozonioterapia	17
4.4.2. Fotobiomodulação	18
4.4.3. Oxigenação hiperbárica	19
4.4.4. L-PRF	19
4.4.5. Terapia fotodinâmica antimicrobiana	20
5. CRONOGRAMA	21
6. ORÇAMENTO	22
6.1. Custas	22
6.1.1. Capital	22
6.1.2. Custeio	22
REFERENCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose medicamentosa (ONM) dos maxilares é um efeito adverso de fármacos como os bisfosfonatos, drogas antirreabsortivas e antiangiogênicos. Essa alteração óssea é uma condição adversa caracterizada pela exposição de osso necrótico em pacientes que estejam fazendo uso ou que tenham histórico de terapia com essas classes medicamentosas (HOCKMULLER et al., 2021).

Segundo Ruggiero et al (2022) a ONM pode se apresentar como osso necrótico e exposto, processo inflamatório ou infeccioso, fístula extra e intraoral, comunicação buco sinusal, osteólise que se estende a borda inferior do corpo da mandíbula ou assoalho do seio maxilar, mobilidade dentária sem relação a doença periodontal crônica.

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) classifica os sinais e sintomas em estágios, que variam de 0 a 3. Onde 0 é o paciente que apresenta sinais e sintomas inespecíficos da doença ou achados clínicos e radiográficos, no estágio 1 o paciente apresenta osso necrótico sem sinais de inflamação/infecção, no estágio 2 o paciente apresenta osso necrótico, infecção, áreas eritematosas com ou sem fístula, e, por fim, no estágio 3 o paciente apresenta osso necrótico com sintomatologia dolorosa, fístula extraoral, comunicação buco sinusal, osteólise que se estende da região inferior da mandíbula e assoalho do seio maxilar.

Para Dotto e Dotto (2011) a ONM apresenta-se com maior frequência em mandíbula do que em relação à maxila. Essa alteração geralmente está relacionada a procedimentos odontológicos que possam causar traumas mecânicos ao tecido ósseo, como exodontias de elementos dentários, implantes e até mesmo traumas causados por próteses mal adaptadas.

A osteonecrose dos ossos gnáticos induzida pelo uso de bisfosfonatos foi relatada pela primeira vez na literatura no ano de 2003 por Marx.

Segundo NEVILLE (2009) os bisfosfonatos são uma classe medicamentosa amplamente utilizado com a principal função de inibição das atividades das células osteoclásticas, podendo ser utilizada para o tratamento de diversas patologias ósseas metabólicas, sendo elas as mais comuns o tratamento de osteoporose e até mesmo no tratamento de doenças potencialmente malignas como mieloma múltiplo, câncer de mama e de próstata por exemplo.

Em 2013 o Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo criou um alerta terapêutico em farmacovigilância, CVS-57/13 - Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 1-10-2013, a fim de informar sobre os riscos e cuidados necessários sobre o uso e prescrição dos bisfosfonatos. A osteonecrose dos maxilares representou 14% do número total das reações graves recebidas, correspondendo a 56% das reações do sistema muscular ou esquelético.

A AAOMS relata que os medicamentos antirreabsortivos como os bisfosfonatos, denosumabe e alguns antiangiogênicos estão relacionados com um risco em potencial de desencadear osteonecrose dos maxilares. Esse risco é notavelmente mais alto em pacientes oncológicos que fazem tratamento para doenças malignas (menos de 5%), em comparação com o grupo de pacientes que fazem tratamento para osteoporose (menos de 0,05%), ou seja, pacientes com câncer que fazem tratamento com drogas antirreabsortivas tem uma porcentagem significativamente maior de desencadear a osteonecrose dos maxilares em comparação a pacientes que fazem tratamento de osteoporose ou outras condições benignas.

Segundo uma publicação feita pela AAOMS em 2022, para realizar o diagnóstico de osteonecrose medicamentosa e diferenciá-la de outras formas de condições de ONM deve ser realizado por histórico e exame clínico. Os critérios exigidos para estabelecer o diagnóstico da ONM medicamentosa devem incluir os seguintes aspectos:

1. Histórico de terapia com agentes antirreabsortivos isoladamente ou em combinação modulares imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos.
2. Exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral em região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas.
3. Sem histórico médico de radioterapia nos maxilares ou doença metástase nos maxilares.

Segundo Dantas e Silva (2022) o diagnóstico da osteonecrose depende de achados clínicos, exames de imagens e histórico médico. Sintomatologia como mobilidade dentária, dor, inchaço na mucosa, eritema, ulceração e parestesia podem

surgir antes que a ONM seja clinicamente detectável, enquanto áreas de osso necrótico podem permanecer assintomático por longos períodos.

Os exames de imagem desempenham um papel crucial na confirmação do diagnóstico, embora atualmente não haja sinais radiológicos específicos para a doença. Portanto, é necessário utilizar métodos de imagem apropriados, como radiografia panorâmica, tomografia computadorizada e, em casos duvidosos, ressonância magnética, cintilografia óssea, tomografia por emissão de pósitrons, marcadores bioquímicos como o telopeptídeo de reticulação c-terminal-CTX e, em alguns casos, biópsia para diferenciar osteonecrose de condições malignas.

Segundo ALMEIDA (2021) os tratamentos para ONM podem variar entre tratamento cirúrgico invasivo, tratamento cirúrgico conservador e tratamentos conservadores. A terapia de escolha varia com o estadiamento clínico das lesões.

O tratamento de ONM é complexo e muitas vezes mutilante, por isso, o presente trabalho tem como objetivo analisar os diferentes tipos de tratamentos conservadores da osteonecrose medicamentosa, como desbridamento cirúrgico, antibioticoterapia, oxigenação hiperbárica, ou novas propostas de tratamentos, como a laserterapia de baixa potência (LT) e a ozonioterapia (OZT).

1.1. Justificativa

A osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos é uma preocupação crescente na prática clínica, pois afeta a qualidade de vida dos pacientes e demanda recursos significativos do sistema de saúde.

Existe uma necessidade premente de investigar abordagens terapêuticas eficazes no tratamento da respectiva doença, ao mesmo tempo minimizar a invasividade dos procedimentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. É nesse contexto que se justifica um estudo aprofundado sobre os tratamentos conservadores da osteonecrose dos maxilares.

A relevância deste tema reside no fato de que, embora diversos tratamentos tenham sido propostos, não existe um consenso claro sobre a melhor abordagem terapêutica. Além disso muitos profissionais de saúde e pacientes podem não estar cientes das opções de tratamento conservador e de seus benefícios.

1.2. Pergunta de pesquisa

Existe evidência de que os tratamentos conservadores da osteonecrose dos maxilares apresentam diferenças significativas em sua eficácia?

1.3. Hipóteses

Não existe diferenças estatisticamente significativa na eficácia dos tratamentos conservadores da osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo geral

Identificar os diferentes tipos de tratamentos conservadores usados no manejo da osteonecrose dos maxilares causada pelo uso de medicamentos.

2.2. Objetivo específico

- Avaliar a eficácia de cada tipo de tratamento conservador em termos de resolução da doença, como eliminação da dor e melhoria na qualidade de vida dos pacientes;
- Analisar a segurança dos tratamentos conservadores, identificando possíveis complicações ou efeitos adversos associados a cada abordagem;
- Comparar os resultados clínicos e os estágios dos diferentes tratamentos conservadores, destacando suas vantagens e desvantagens em relação a uns e outros.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho caracterizou-se por uma revisão da literatura com pesquisa de artigos científicos na língua inglesa e portuguesa, em base de dados PubMed, SciELO, Google Acadêmico e livros, publicados no período de 2007 a 2023 selecionados 35 documentos. Se dará no fim o esclarecimento do conhecimento sobre o tratamento conservador de osteonecrose induzida por medicamentos.

A busca foi realizada no período de junho a novembro de 2023. Foram utilizadas as seguintes palavras chaves “low-level laser therapy”, “osteonecrosis of the jaw”, “osteonecrose dos maxilares”, “bisfosfonatos”, “abordagem odontológica em bisfosfonatos”, “ozonioterapia”, “laserterapia de baixa potência osteonecrose”, “osteonecrose de mandíbula”. Em geral, todos os artigos selecionados preencheram os critérios de serem relatos de caso, revisões bibliográficas ou revisões sistemáticas e estudos retrospectivos e observacionais de inclusão bem definidos.

4. REVISÃO DE LITERATURA

4.1. Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos

A ONM é uma condição caracterizada pela presença de tecido ósseo exposto ou osso que pode ser sondado por meio de uma fístula intra ou extraoral, na região maxilofacial e que persiste por mais de 8 semanas em pacientes com histórico de tratamento com medicamentos antirreabsortivos ou medicamentos antiangiogênicos e que não possuem histórico de radioterapia ou doenças metastáticas na região (RUGGIERO et al 2022).

Segundo Poxleitner et al (2017) a ONM pode se desenvolver espontaneamente ou após procedimentos odontológicos invasivos que manipulem tecido ósseo como exodontias dento-alveolares, implantes ou traumas na região. Por essa razão é importante garantir que as próteses em contato com a mucosa estejam bem ajustadas, a fim de evitar úlceras na mucosa causadas pela pressão do uso da peça protética.

Segundo Nicolatou-Galitis et al., (2019) a presença de infecções na cavidade oral, apresenta um fator de risco para pacientes que fazem uso de terapias medicamentosa com antiangiogênicos e antirreabsortivos, já que a presença de infecção local determina na grande maioria dos casos em necessidade de intervenção odontológica.

Segundo Damasceno et al (2022) a região maxilofacial apresenta uma maior tendência a desencadear ONM devido a uma elevada taxa de remodelação óssea, devido às forças oclusais emitidas, traumas causados pela escovação e alimentação. Além da cavidade oral ser um ambiente rico em microrganismos, favorecendo a aparição de infecções. Esses fatores podem justificar o desenvolvimento da doença na região maxilofacial.

A AAOMS divide a ONM em estágios de acordo com os sinais e sintomas apresentados

Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas
-----------	--

Estágio 1	Osso/fístulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, assintomáticas, sem evidência de infecção
Estágio 2	Osso/fístulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, associadas à infecção
Estágio 3	Osso/fístulas expostas e necróticas que podem ser sondadas até o osso, associadas a infecção e complicações adicionais

Fontes; AAOMS 2022

4.2. Medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos

Os BF são medicamentos antirreabsortivos utilizados para tratamentos de diversas doenças ósseas metabólicas, como ossificação rotópica, displasia fibrosa, osteogênese imperfeita, doença óssea de paget, hipercalcemia, artropatia destrutiva e envolvimento esquelético com câncer metastático ou mieloma múltiplo (WATTS 2014).

Segundo Ribeiro et al (2021) os BF são fármacos que agem através de dois mecanismos de ação relacionados com atividades antirreabsortivas e antiangiogênicas. Esses medicamentos possuem meia-vida plasmáticas de aproximadamente uma década. Além disso um dos principais efeitos adversos associado ao uso desses medicamentos é a ONM, caracterizada por uma área de exposição óssea e necrose tecidual resultante da inadequação do suprimento sanguíneo no local, causado pela inibição do fator de crescimento endotelial vascular, levando a lesão necrótica óssea.

Desta forma a necrose dos maxilares é o resultado da incapacidade do tecido ósseo se regenerar e se remodelar adequadamente diante de situações inflamatórias desencadeados por fatores como estresse mecânico. Isso ocorre em virtude da íntima relação dessas estruturas com a cavidade oral e sua microbiota, como também da sua exposição frequente ao ambiente externo decorrente dos procedimentos odontológicos, tornando-as, dessa forma, mais sujeitas a infecções,

além de também estar relacionado com traumas mecânicos causados durante a mastigação (DOTTO e DOTTO 2011) (HEWITT et al 2007).

Outro medicamento que está intimamente ligado com a ONM é o denosumabe. O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que exibe uma alta afinidade específica ao se ligar ao RANKL, evitando que este ligante ative o seu único receptor, o RANK, presente na superfície dos osteoclastos e seus precursores, independente da superfície óssea, resultando na inibição da formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, resultando em uma redução na reabsorção óssea (WYNGAERT et al 2011).

Atualmente o denosumabe possui dois diferentes registros na Anvisa, um com indicação para metástase óssea (Xgeva®) e o outro com indicação para o tratamento da osteoporose (Prolia®) (CONITEC 2022).

De acordo com a bula do medicamento (Prolia® e XGEVA®), o denosumabe é um medicamento antirreabsortivo utilizado para o tratamento de diversas alterações sistêmicas, como osteoporose, perda óssea em pacientes submetidos a tratamentos de câncer de próstata ou de mama que causam diminuição hormonal, prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com mieloma múltiplo e em pacientes com metástase óssea de tumores sólidos, tratamento de hipercalcemia associada à malignidade refratária a bisfosfonato intravenoso e é indicado para o tratamento de adolescentes esqueleticamente maduros e adultos com tumor de células gigantes do osso que é irressecável ou onde a ressecção cirúrgica pode resultar em morbidade grave.

Segundo Ruggiero et al (2014) os agentes antiangiogênicos são medicamentos inibidores da tirosina quinase e anticorpos monoclonais que interferem na formação de novos vasos sanguíneos, interrompendo assim a cascata de sinalização da angiogênese. Esses medicamentos demonstram eficácia no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos e outras doenças malignas.

Além dos medicamentos citados, outros medicamentos que têm sido apontados como causadores da doença são imunossupressores principalmente os corticosteróides (AIES), pois também interferem no metabolismo ósseo podendo gerar necrose do tecido ósseo (EDUARDO et al 2019).

Segundo Eduardo et al 2019 diversos fatores de risco estão associados a ONM, principalmente o uso intravenoso de bifosfonatos, especialmente quando

prolongado. Intervenções cirúrgicas nos ossos gnáticos em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos também aumentam o risco. Além disso outros fatores podem aumentar o risco de desencadear a doença como, pacientes com diabetes, doenças renais, hiperparatireoidismo e tabagismo têm maior probabilidade de desenvolver necrose óssea dos ossos gnáticos.

No entanto, de acordo com Ruggiero et al 2022, provar a causalidade de qualquer complicação relacionada ao uso de medicamentos é um desafio no ponto de vista epidemiológico, já que a ONM é uma entidade rara de natureza multifatorial e existem pacientes que apresentam a doença sem ter se submetido a tratamentos com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos.

Aminobisfosfonatos antineoplásicos:

<ul style="list-style-type: none"> • Pamidronato dissódico (Aredia®) 	Potência relativa de 100 Infusão IV a cada quatro semanas
<ul style="list-style-type: none"> • Ibandronato de sódio (Boniva®) 	Potência relativa de 10.000 Infusão IV a cada quatro semanas
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido zoledrônico (Zometa®) 	Potência relativa de 100.000 Infusão IV a cada quatro semanas

Aminobisfosfonatos para osteoporose:

Risedronato de sódio (Actonel®)	Potência relativa de 5.000 VO semanal
Risedronato de sódio de liberação tardia (Atelvia®)	Potência relativa de 5.000 VO semanal
Ibadronato de sódio (Boniva®)	Potência relativa de 10.000 VO semanal Infusão IV a cada três meses
Alendronato de sódio (Fosamax®)	Potência relativa de 1.000 VO semanal
Ácido zoledrônico (Reclast®)	Potência relativa de 100.000 IV anual

Antineoplásico Denosumab:

Denosumab (Xgeva®)	Injeção a cada quatro semanas
--------------------	-------------------------------

Denosumab para osteoporose

Denosumabe (Prolia®)	Injeção a cada seis meses
----------------------	---------------------------

Inibidores de tirosina-quinase:

Sunitinib (Sutent)
Sorafenib (NexAVAR)

Anticorpo monoclonal que inibe o fator de crescimento endotelial vascular:

Bevacizumab (Avastin)

Anti Inflamatório Esteroidal

Dexametasona (Decadron®)	Inibição da proliferação de células do sistema imune, inibição da angiogênese
--------------------------	---

FONTE: Neville et al 2016 e Eduardo et al 2019

4.3. Tratamentos conservadores e prevenção

O objetivo principal do tratamento do paciente com diagnóstico de ONM confirmado inclui eliminar a dor, controlar a infecção de tecidos duros e moles e diminuir a evolução ou a ocorrência da necrose óssea (RIBEIRO et al 2021).

O manejo conservador, é aquele onde a abordagem cirúrgica não é o principal foco terapêutico, onde um tratamento tópico ou sistêmico, visa fornecer condições locais ideais para a cicatrização, combate à infecção e facilitação do processo de extrusão espontânea de sequestros ósseos (HUCKMULLER et al 2021).

Segundo a AAOMS pacientes que fazem uso de terapias medicamentosas com essas drogas e que não apresentam sintomas ou sinais clínicos da doença, são classificados como pacientes de risco e devem ser orientados sobre a higienização

da cavidade oral a fim de evitar qualquer processo infeccioso, além de controle periódico com o cirurgião dentista para prevenção.

Pacientes que apresentam estágio 0 da doença o tratamento consiste no manejo sistêmico incluindo o uso de analgésicos e antibióticos.

Pacientes que apresentam estágio 1 da doença recomenda-se o uso de enxaguantes bucais antimicrobianos a base de clorexidina, acompanhamento clínico trimestral e educação e orientação de higiene oral e cuidados odontológicos.

Pacientes que apresentam estágio 2 da doença indica-se o uso de antibióticos orais e enxaguante bucal antimicrobiano a base de clorexidina e desbridamento para alívio da dor.

Pacientes que apresentam estágio 3 da doença, recomenda-se o uso de enxaguantes bucais antibacteriano a base de clorexidina, antibióticos, controle da dor e desbridamento/ressecção cirúrgica para atenuação de longo prazo de infecção e dor.

Estudos indicam de forma convincente que a eliminação cirúrgica da necrose e do osso infectado é necessária para alcançar uma cura completa das lesões. Isso ocorre porque o osso necrótico pode atrapalhar o processo de cicatrização e impedir a recuperação da mucosa nas áreas afetadas. No entanto, mesmo que o tratamento conservador não resulte na resolução total do problema, ele pode ter um efeito positivo na ferida, promovendo sua estabilização. Isso, por sua vez, pode levar a uma intervenção cirúrgica menos invasiva, melhorando assim a qualidade de vida dos pacientes (RIBEIRO et al 2021).

4.4. Abordagem terapêutica alternativa

4.4.1. Ozonioterapia

De acordo com a resolução 166/15 emitida pelo CFO, uma das indicações de uso de ozonioterapia em âmbito odontológico é para o tratamento de osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos.

A molécula de ozônio consiste em três átomos de oxigênio (O₃). O ozônio pode ser veiculado em água, óleo vegetal insaturado e na apresentação gasosa. Essa molécula provoca vasodilatação periférica local, aumento do fluxo sanguíneo,

oxigenação e metabolismo celular, promovendo aceleração do processo de cicatrização de tecidos moles e duros. (OLIVEIRA et al 2021)

A ozonioterapia possui um alto poder oxidante e demonstra eficácia na eliminação de microrganismos como bactérias, vírus, fungos e protozoários. Além disso em comparação com o oxigênio, o O₃ possui uma maior solubilidade em água o que facilita a penetração dos tecidos além de se dissolver de maneira mais eficiente no plasma sanguíneo (MOURÃO et al 2021).

Um estudo realizado por Ripamonti et al. (2011) demonstrou a eficácia do uso do ozônio em pacientes que apresentaram osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos. No estudo foram avaliados 10 pacientes de ambos os sexos entre 53 e 77 anos de idade. O estudo visava avaliar a eficácia e tolerabilidade do ozônio em forma oleosa no tratamento destas lesões, e concluíram que este tipo de terapia é eficaz e seguro, já que os resultados obtidos foram positivos.

Nos resultados desse estudo 80% dos pacientes desenvolveram sequestro ósseo com expulsão espontânea de osso necrótico, no qual o sequestro ósseo foi removido facilmente pelo dentista com uma pinça sem dor ao paciente e sem sangramento. Além disso foi observado a cicatrização completa das feridas com reepitelização da mucosa oral.

É importante ressaltar que a intervenção cirúrgica planejada não foi necessária em nenhum dos pacientes, já que o osso necrótico foi expulso espontaneamente.

4.4.2. Fotobiomodulação

Segundo PEREIRA et al (2021) a fotobiomodulação popularmente conhecido como laserterapia tem a capacidade de alterar o metabolismo das células osteoblásticas, aumentando a sua proliferação. Além disso melhora a analgesia e possui efeitos anti-inflamatórios, o que promove a formação e cicatrização do tecido ósseo e reparação de tecidos moles, pois possui propriedades que auxiliam na reparação tecidual. O tratamento para pacientes diagnosticados com ONM, possui como principal objetivo diminuição da dor e controle de infecção a fim de diminuir o avanço ou até mesmo o surgimento da necrose.

Em estudo realizado por Vescovi et al. (2007) mostrou a eficácia da fotobiomodulação como tratamento adjuvante em 19 pacientes com diagnóstico de

osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos, no seguinte estudo foi observado redução ou desaparecimento dos sintomas (dor, inchaço, sangramento, presença de pus ou fístula), cicatrização das ulcerações da mucosa que cobre o osso exposto. Foi concluído que o tratamento com fotobiomodulação foi um sucesso na redução da sintomatologia da doença e não na cura.

Portanto a fotobiomodulação quando utilizada como tratamento adjuvante na osteonecrose dos maxilares, releva resultados promissores, sobretudo quando aplicada de maneira adequada, considerando o estágio em que a doença se encontra e o protocolo correto do tratamento utilizado, oferecendo uma abordagem eficaz na promoção e cicatrização do tecido ósseo.

4.4.3. Oxigenação hiperbárica

De acordo com a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), a oxigenação hiperbárica consiste na inalação de oxigênio puro em um ambiente pressurizado a uma pressão superior a pressão atmosférica.

Embora o tratamento de ONM não esteja indicado pela SBMH, ensaios clínicos randomizados realizados por Freiberg et al (2009), o tratamento com oxigenação hiperbárica (OHB) como complemento adjuvante ao tratamento medicamentoso com antibioticoterapia e tratamento cirúrgico da ONM, demonstrou taxas de melhoras nas cicatrizações das feridas, diminuição do escore da dor relatada pelos pacientes em comparação aos pacientes que receberam apenas o tratamento convencional cirúrgico e tratamento medicamentoso com antibioticoterapia preconizada pela AAOMS .

Apesar da oxigenação hiperbárica ser uma terapia promissora no tratamento da osteonecrose dos maxilares, revelando potencial significativo. Novos estudos científicos são essenciais para explorar seu alcance completo e aprimorar ainda mais sua eficácia.

4.4.4. L-PRF

O plasma rico em fibrina com leucócitos (L-PRF) é uma matriz cicatricial autóloga. Esse método de tratamento incorpora o uso de concentrado de plaquetas ricas em leucócitos e fibrina obtido pelo próprio sangue do paciente, e é caracterizado pela ausência de adição de produtos químicos (sem a necessidade de

fazer uso de anticoagulantes ou trombinas, ou qualquer outro agente de geleificação). Além da capacidade de estimular a proliferação celular, remodelação da matriz e angiogênese. A combinação do desbridamento cirúrgico adjuvante a terapia com L-PRF pode ser um tratamento promissor para os casos de ONM, pois o plasma rico em fibrina e leucócitos tem como finalidade acelerar processos de remodelação e cicatrização de tecidos moles e duros. (MALUF et al 2016) (DUQUE et al 2017)

Segundo Duque et al (2017) A L-PRF tem se mostrado um tratamento promissor em casos de ONM em estágio 2, pois tem a capacidade de estimular e acelerar o processo de reparo do tecido ósseo e a cicatrização de tecidos moles, sendo considerado um tratamento promissor e conservador de baixa complexidade.

4.4.5. Terapia fotodinâmica antimicrobiana

A terapia fotodinâmica é uma alternativa adjuvante no tratamento auxiliar da osteonecrose que envolve a aplicação de laser de baixa potência em conjunto com um corante fotossensibilizador em um comprimento de onda característico (630-880nm) que reage sob essa luz. Nesse processo, a terapia fotodinâmica antimicrobiana desencadeia a formação de espécies reativas de oxigênio, que resulta na redução e morte de microrganismo, além de evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana. (RIBEIRO et al 2021) (MENEZES et al 2021)

Segundo Ribeiro et al 2021, o azul de metileno é o corante mais empregado nesse tipo de terapia, o que atrai para si a luz do laser de baixa potência iniciando um processo de destruição dos componentes essenciais dos microrganismos ou alteração das atividades metabólicas de maneira irreversível resultando na eliminação bacteriana.

Poli et al (2018) relatou os benefícios da terapia fotodinâmica em um relato de caso, onde uma paciente do sexo feminino de 62 anos fazia uso de bisfosfonato a três anos, a paciente apresentou quadro de ONM após realizar exodontia com presença de osso necrótico. Foi realizado tratamento com antibioticoterapia, desbridamento e uso adjuvante da terapia fotodinâmica para realizar a descontaminação dos tecidos moles e duros por um período de dois meses. Observou a redução da presença de microrganismos, diminuição de dor, favorecendo a cura das lesões.

5. CRONOGRAMA

ATIVIDADES	2023									
	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Revisão bibliográfica				x	x	X	x	x	x	
Submissão ao comitê de ética										

ATIVIDADES	2024										
	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
Metodologia Revisão bibliográfica integrativa		x	x	x	x	x					
Elaboração do artigo		x	x	x	x	x					
Apresentação do Trabalho de Conclusão de Curso						x					
Submissão do artigo para revista						x					

6. ORÇAMENTO

Todas as despesas serão de responsabilidade dos autores do estudo e da Universidade do Extremo Sul Catarinense.

6.1. Custas

6.1.1. Capital

Tabela 1 - Despesas de capital

Discriminação	Quantidade	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
Notebook	1	2800,00	2800,00
Impressora	1	500,00	500,00
Total			3.300,00

6.1.2. Custeio

Tabela 2 - Despesas de custeio

Discriminação	Quantidade e	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
Resmas de papel tipo A4	2	15,00	30,00
Cartuchos de tinta	2	25,00	50,00
Total			80,00

Os custos do projeto serão de responsabilidade da acadêmica que colherá os dados.

REFERENCIAS

ALMEIDA, Arthur Caetano. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura.** Research, Society and Development, v. 10, n. 2 (2021)

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2023). **Dental recommendations for CY 2024 review.** Submitted via MedicarePhysicianFeeSchedule@cms.hhs.gov to Centers for Medicare & Medicaid Services, Department of Health and Human Services.

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. **Bula do medicamento XGEVA®.** Disponível em :
https://www.amgen.com.br/~/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/xgeva_bula_profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=220106E9DC1C532FB208DB4EA509E0D4

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda. 2020. **Bula do medicamento Prolia®.** Disponível em :
https://www.amgen.com.br/~/media/Themes/CorporateAffairs/amgen-com-br/amgen-com-br/PDF/Products/prolia_bula-profissional-de-saude.ashx?la=pt-BR&hash=0CB2AD6F9DF42D64F3411B1E8E082640

BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.** Rev Brasileira de Reumatologia. 2012

Centro de Vigilância Sanitária. Comunicado CVS-57/13 – Núcleo de Farmacovigilância/DITEP, de 1-10-2013. Assunto: **Divulgação do Alerta Terapêutico em Farmacovigilância 02/2013** – Uso de bisfosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula.

CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS). **Denosumabe para o tratamento de osteoporose e doença renal crônica em estágio 4 e 5.** 2022. Disponível em :
https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2022/20220401_relatorio_cp_19_denosumabe_osteoporose_drc.pdf

Conselho Federal de Medicina (CFM). **RESOLUÇÃO CFM N° 1.457/1995.** Disponível em :
<https://sbmh.com.br/indicacoes/indicacoes-de-oxigenoterapia-hiperbarica-pelo-conselho-federal-de-medicina/>

Conselho Federal de Odontologia (CFO). **Resolução nº 166, 24 de Novembro de 2015.** Disponível em : <https://website.cfo.org.br/wp-content/uploads/2020/08/ANEXO-RESOLU%C3%87%C3%83O-CFO-166-2015.pdf>

DAMASCENO, Jéssica Ribeiro; RABELO, Ana Heloisa Pereira; GUEDES, Cizelene do Carmo Faleiros Veloso. **Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM), uma revisão de literatura acerca do conhecimento dos profissionais e orientação dada ao paciente para redução do risco.** Research, Society and Development, v. 11, n. 12, 2022.

DANTAS, Rebeca Carolina Moraes., SILVA, Aline Santos. **Denosumabe e osteonecrose dos maxilares:O que o cirurgião-dentista precisa saber?.**Revista Ciência Plural. 2022

DOTTO, Luis Marcelo; DOTTO, Anderson Cesar. **Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso.** RFO UPF vol.16 no.2 Passo Fundo Mai./Ago. 2011

DUQUE, Maria Gisela Buitrago et al. **Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso.** RFO, Passo Fundo, v. 22, n. 3, p. 368-373, set./dez. 2017

EDUARDO,Fernanda de Paula., BEZINELLI, Letícia Mello., , CORRÊA, Luciana. **ODONTOLOGIA HOSPITALAR.** 1 ed. Barueri Manole 2019

FREIBERG, John J et al. **Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2009

HEWITT, Catarina, FARAH, Camile S. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review.** J Oral Pathol Med. 2007; 36 (6):319-28.
HOCKMULLER, Mileny; VELASKI, Danielle Pereira; KOTH, Valesca Sander; BARBIERI, Silene. **Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos.** *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 2021.

MALUF, Gustavo et al. **Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report.** Brazilian Dental Journal (2016)

MENEZES, Iasmin Lima et al. **Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão.** Brazilian Journal of Health Review. 2021

MOREIRA, F. F.; OLIVEIRA, E. L. P.; BARBOSA, F. S.; SILVA, J. G. **Low-Level Laser Therapy in the expression of collagen after muscular surgical injury.** Fisioter. Pesqui. São Paulo, v.18, n.1, p. 37-42, 2011.

MOURÃO, Maria Marina de Mesquita et al. **Efetividade da ozonioterapia em lesões osteonecróticas maxilares – Revisão de Literatura.** Research, Society and Development, v. 10. 2021

NEVILLE, Brad W. et al. **Patologia oral e maxilofacial**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016, 912 p.

NEVILLE, Brad. **Patologia oral e maxilofacial**. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009

NICOLATOU-GALITIS et al. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment**. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2019

OLIVEIRA, Cleidiana Celi Bonfin et al. **Ozonotherapy for Treatment of Radiation Therapy-induced Jaw Osteonecrosis and Bisphosphonates: Case Report**. Rev Brasileira de Cancerologia 2021

PEREIRA, Talissa Iurko Martins et al. **FOTOBIMODULAÇÃO COMO ALTERNATIVA PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA**. Singular Saúde e Biológicas. 2021

POLI, Pier Paolo, SOUZA, Francisley Ávila, MAIORANA, Carlo. **Adjunctive use of antimicrobial photodynamic therapy in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: A case report**. ELSEVIER. 2018

POXLEITNER, Phillipp; ENGELHARDT, Monika; SCHMELZEISEN, Rainer; VOSS, Pit. **The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw**. Dtsch Arztebl Int. 2017

RIBEIRO, Bruno Araujo Lauande Massete. et al. **Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa**. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v.4, n.2, p. 8744-8762 mar./apr. 2021

RIPAMONTI, Carla Ida, CISLAGHI, Enrico, MARIANI, Luigi, MANIEZZO, Massimo. **Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study**. Oral Oncology Journal by Elsevir. 2011

RUGGIERO, Salvatore L, DODSON, Thomas B, AGHALOO T, CARLSON ER, WARD, Brent B, KADEMANID, Deepak. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update**. J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21.

RUGGIERO, Salvatore L, DODSON, Thomas B, FANTASIA J, GOODDAY R, AGHALOO T, MEHROTRA, Bhoomi., O'RYAN, Felice; **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014**

WYNGAERT, Van den T, Wouters K, Huizing MT, Vermorcken JB. **RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem?**. Support Care Cancer. 2011

VESCOVI, Paolo et al. **Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment.** Journal of Oral Maxillofacial Surgery 2007

WATTS, Nelson B . **Long-term risks of bisphosphonate therapy.** Arq Bras Endocrinol Metab. Julho 2014

