

# Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos: Revisão narrativa de literatura

Drug-induced osteonecrosis of the jaws: Narrative literature review

Osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos: Una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 14/10/2024 | Revisado: 23/10/2024 | Aceitado: 24/10/2024 | Publicado: 27/10/2024

**Gabriela Guimarães Basílio**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-7364-1435>

Faculdade de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [gabriela.22831@alunofpm.com.br](mailto:gabriela.22831@alunofpm.com.br)

**Welliton Ermerson Pereira Marques**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5564-8277>

Faculdade de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [Welliton.21767@alunofpm.com.br](mailto:Welliton.21767@alunofpm.com.br)

**Mayra Maria Coury de França**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9395-6823>

Faculdade Patos de Minas, Brasil

E-mail: [mayra.franca@faculdadepatosdeminas.edu.br](mailto:mayra.franca@faculdadepatosdeminas.edu.br)

**Tulio Silva Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3243-6242>

Faculdade de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [tulio.pereira@faculdadepatosdeminas.edu.br](mailto:tulio.pereira@faculdadepatosdeminas.edu.br)

**Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-7537>

Faculdade de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [cizelene.guedes@faculdadepatosdeminas.edu.br](mailto:cizelene.guedes@faculdadepatosdeminas.edu.br)

## Resumo

A osteonecrose é uma alteração patológica óssea em que ocorre a necrose do tecido ósseo, sem infecção prévia. A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (BFS) foi descrita pela primeira vez em 2003 por Marx. No entanto, a nomenclatura atual foi modificada pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), mantendo a descrição como um efeito de várias outras classes de medicamentos. Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a patogênese da Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamento (OMIM), alterações nos maxilares, diagnóstico e quais os tratamentos podem ser realizados, bem como as medidas de prevenção. Além disso, analisar e identificar quais os medicamentos que induzem a osteonecrose na cavidade oral e os procedimentos de risco para acometimento desta alteração. Como metodologia, foi realizada a busca dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico com abordagem qualitativa. Foi realizado um levantamento de artigos pesquisados nas bases de dados Google Acadêmico, BVS com pesquisas correlacionadas ao tema osteonecrose dos maxilares causadas por medicamentos. Foram contemplados artigos dos anos de 2003 a 2023. Mais estudos sobre OMIM devem ser realizados, ainda assim, o acompanhamento periódico e a manutenção da saúde bucal realizada pelo um cirurgião-dentista e a inclusão deste profissional em uma equipe multiprofissional é primordial para diminuir as complicações que se acomete a cavidade oral.

**Palavras-chave:** Osteonecrose; Odontologia; Bisfosfonatos.

## Abstract

Osteonecrosis is a pathological bone disorder in which bone tissue necrosis occurs without prior infection. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws (BFS) was first described in 2003 by Marx. However, the current nomenclature was modified by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) to drug-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), maintaining the description as an effect of several other classes of drugs. This study aimed to carry out a narrative literature review on the pathogenesis of Drug-Induced Osteonecrosis of the Jaws (DIOJ), changes in the jaws, diagnosis and what treatments can be carried out, as well as preventive measures. In addition, the aim was to analyze and identify which drugs induce osteonecrosis in the oral cavity and the procedures at risk of this alteration. The methodology used was a search of various authors and references on a specific topic with a qualitative approach. A survey was carried out of articles researched in the Google Scholar and VHL databases with research correlated to the topic of osteonecrosis of the jaws caused by medication. Articles from 2003 to 2023 were included. More studies on OMIM need to be carried out, but regular monitoring and maintenance of oral health by a

dental surgeon and the inclusion of this professional in a multi-professional team is essential to reduce the complications that affect the oral cavity.

**Keywords:** Osteonecrosis; Dentistry; Bisphosphonates.

### Resumen

La osteonecrosis es un trastorno óseo patológico en el que se produce necrosis del tejido óseo sin infección previa. La osteonecrosis de los maxilares asociada a bifosfonatos (BFS) fue descrita por primera vez en 2003 por Marx. Sin embargo, la nomenclatura actual fue modificada por la Asociación Americana de Cirujanos Orales y Maxilofaciales (AAOMS) a osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos (MRONJ), manteniendo la descripción como efecto de varias otras clases de fármacos. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión narrativa de la literatura sobre la patogenia de la osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos (OCDM), los cambios en los maxilares, el diagnóstico y qué tratamientos se pueden llevar a cabo, así como las medidas de prevención. Además, se pretendía analizar e identificar qué fármacos inducen osteonecrosis en la cavidad oral y los procedimientos con riesgo de sufrir esta alteración. Como metodología, se realizó una búsqueda en diversos autores y referencias sobre un tema específico con un enfoque cualitativo. Se realizó un levantamiento de artículos investigados en las bases de datos Google Scholar y BVS con investigaciones correlacionadas al tema osteonecrosis de los maxilares causada por medicamentos. Se incluyeron artículos de 2003 a 2023. Es necesario realizar más estudios sobre la OMIM, pero el seguimiento y el mantenimiento regulares de la salud oral por parte de un cirujano dentista y la inclusión de este profesional en un equipo multiprofesional son esenciales para reducir las complicaciones que afectan a la cavidad oral.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; Odontología; Bisfosfonatos.

## 1. Introdução

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (BFS) teve seu primeiro relato em 2003 por Marx em pacientes com mieloma múltiplo ou câncer de mama metastático tratados com Pamidronato e Zoledronato, logo após, foi relatado também em pacientes tratados com antiangiogênicos e denosumabe por esse motivo a Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2014) alterou sua nomenclatura para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), mantendo sua descrição como um efeito de diversos outras classes de medicamentos além dos bisfosfonatos, sendo eles: corticóides, antirreabsortivos, terapia antiangiogênica (Maciel et al., 2023).

É uma alteração decorrente das mudanças de fatores locais e sistêmicos que alteram o fluxo sanguíneo ósseo. Podendo ser explicado por fatores como: hipovascularização, cessação vascular mecânica devido fraturas e uso de fármacos (Dotto & Dotto, 2011).

A osteonecrose é uma alteração doença óssea onde ocorre a necrose do tecido ósseo, sem infecção anterior. A Osteonecrose dos Maxilares Induzidas por Medicamentos (OMIM) é uma condição rara, definida como exposição de osso ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intraoral ou extraoral e que não cicatriza em até oito semanas (Maciel et al., 2023).

Os corticosteróides, o alcoolismo, o lúpus eritematoso sistêmico, as hemoglobinopatias e falhas nos sistemas trombolítico e fibrinolítico são alguns desses fatores que merecem destaque. Recentemente, o aumento na incidência de osteonecrose dos maxilares tem sido ligado ao uso de BFS (Caminha et al., 2019; Dotto & Dotto, 2011).

A OMIM pode permanecer sem sintomas por várias semanas, meses ou até mesmo anos, podendo exibir alguns sinais que precedem o surgimento clínico da osteonecrose, que geralmente é provocada por inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes (Pasetti et al., 2022).

O diagnóstico inicial da OMIM é fundamentado na história e na avaliação clínica do paciente. Os primeiros sintomas e sinais são dor intensa no osso e a mobilidade dos dentes não estão relacionadas a doenças periodontais, traumas dentários ou outras lesões, como aumento do volume da mucosa oral, eritema, ulceração, drenagem de secreção oral, exposição óssea, osteomielite, fratura patológica e fístula sinusal (Faria, 2010; Vasconcelos & Santos, 2023).

Esta doença se manifesta clinicamente como uma exposição do osso alveolar, que pode ocorrer espontaneamente ou como resultado de um procedimento cirúrgico invasivo, como a exodontia, cirurgia periodontal ou a cirurgia de implante

dental. Além disso, fatores como trauma oral, infecção e má higiene bucal também podem contribuir para o seu desenvolvimento (Faria, 2010; Ferreira et al., 2023).

No começo da OMIM, não é possível notar alterações nos exames radiográficos, porém em estágios mais avançados onde existe um comprometimento ósseo maior, é possível de ser identificadas alterações na radiografia como esclerose óssea difusa, presença de sequestros ósseos, reabsorção periosteal e fístula bucossinusal. (Filgueira et al., 2019).

Essa alteração é de grande relevância para a saúde humana, visto que está relacionada a efeitos de medicações muito utilizadas pela população, por exemplo os bisfosfonatos. Também estão relacionados, menos frequente, os medicamentos inibidores do RANK-L como o denosumabe, alguns antiangiogênicos como o bevacizumabe. O uso de algum desses medicamentos associados a execução de procedimentos invasivos no tecido ósseo da cavidade oral ou qualquer infecção que acometa o osso dos maxilares, podem levar a osteonecrose (Caminha et al., 2019).

Justifica-se a escolha do tema osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (OMIM) devido sua relevância para o meio acadêmico e sua incidência no sistema de saúde brasileiro, sendo que pacientes e profissionais muitas vezes desconhecem quais medicamentos podem induzir a osteonecrose dos maxilares.

O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão narrativa de literatura sobre a patogênese da Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamento (OMIM), alterações nos maxilares, diagnóstico e quais os tratamentos podem ser realizados, bem como as medidas de prevenção. Além disso, analisar e identificar quais os medicamentos que induzem a osteonecrose na cavidade oral e os procedimentos de risco para acometimento desta alteração.

## **2. Metodologia**

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura. Conforme Mattos (2015), para realização de uma revisão narrativa, não são necessários critérios explícitos e sistemáticos para a busca e análise. Não precisa se esgotar as fontes de informações para realizar os estudos. Não são necessárias buscas exaustivas e sofisticadas, visto que, as interpretações das informações estão sujeitas a subjetividade dos autores. Essa revisão é ideal para fundamentação de dissertações, teses, trabalhos de conclusão de cursos e artigos que permite a busca aprofundada dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico com abordagem qualitativa.

Segundo Günther (2006), a pesquisa qualitativa, por sua vez, é subjetiva. Em outras palavras, seu resultado não apresenta números concretos, mas sim narrativas, ideias e experiências individuais dos participantes. Foi realizado um levantamento de artigos pesquisados nas bases de dados Google Acadêmico, BVS com pesquisas correlacionadas ao tema osteonecrose dos maxilares causadas por medicamentos. Foram contemplados artigos de revisão dos anos de 2003 a 2023 utilizando para as pesquisas os termos “Osteonecrose”, “Odontologia”, “Bisfosfonatos”.

A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura de títulos dos artigos para encontrar estudos que correlacione ao tema, caso contemplasse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos foram lidos e, persistindo na inclusão, foi feita a leitura do artigo completo, conforme descrito no Quadro 1.

**Quadro 1** - Processo de seleção dos artigos.

Bases de dados/processo de busca e seleção	Busca inicial	Excluídos após critério seleção	Selecionados para leitura completa	Excluídos após leitura completa	Selecionados para elaboração do trabalho
Google acadêmico	1.870	1.809	61	29	32
Scielo	8	4	4	2	2
RSDJournal	19	4	15	11	4
BVS	20	13	7	2	5
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>				

Fonte: Autoria própria.

O processo de busca e seleção resultou num total de 42 obras que foram utilizadas na redação da presente revisão.

### 3. Revisão da literatura

#### 3.1 Bisfosfonato

Os bisfosfonatos (BFs) fazem parte de alguns dos medicamentos que são capazes de modificar a história natural de neoplasias malignas que podem provocar metástases ósseas, como o mieloma múltiplo, cânceres de próstata e mama. Tem capacidade também de modular o metabolismo ósseo em doenças como osteoporose e doença de Paget, tornando-se uma terapia padrão para esses casos (Sales et al., 2020).

Os bisfosfonatos são divididos em nitrogenados e não nitrogenados. Os não nitrogenados ou de primeira geração inativam os osteoclastos por meio da produção de metabólitos citotóxicos que são semelhantes aos trifosfato de adenosina (ATP). Portanto, os BFs, possuiu uma alta afinidade com os minerais dos ossos e são absorvidos pelos osteoclastos à medida que o osso é reabsorvido. Devido à sua capacidade cumulativa, interferem nas enzimas metabólicas, resultando na apoptose das células osteoblásticas (Vasconcelos & Santos, 2023; Velaski et al., 2020).

Os nitrogenados de 2ª geração possuem uma potência 1000 vezes superior devido à sua maior afinidade com a molécula de nitrogênio com o cálcio no tecido ósseo. O seu mecanismo baseia-se na ação de inibir a enzima farnesil difosfato sintase, causando alterações citoesqueléticas, reduzindo significativamente a capacidade reabsortiva dos osteoclastos e induzindo a morte celular, tendo como consequência a diminuição da taxa remodeladora e reabsortiva, além de estimularem a atividade osteoblástica (Santos & Vasconcelos, 2023; Velaski et al., 2020).

A meia vida plasmática dos bisfosfonatos é curta, mas depois de absorvidos pelos osteoclastos através da endocitose, permanece na estrutura óssea por volta de 10 anos (Brozoski et al., 2012; Santos & Vasconcelos, 2023).

Os não nitrogenados são o etidronato, clodronato e tiludronato. Os mais utilizados atualmente são os nitrogenados, por terem uma maior potência sendo eles: Alendronato, Ibandronato, Pamidronato, Risedronato e Zolendronato. O Alendronato é administrado via oral para o tratamento de osteoporose. O Pamidronato e Zolendronato são BFs de alta potência e são utilizados via endovenosa no tratamento de neoplasias malignas (Brozoski et al., 2012). O Quadro 2 mostra os tipos de bisfosfonatos, as vias de administração e indicações.

**Quadro 2** - Medicamentos causadores de osteonecrose e suas indicações.

<b>Bisfosfonatos nitrogenados</b>			
<b>Substância</b>	<b>Princípio ativo</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Indicação</b>
Alendronato	Alendronato de sódio	Oral	Osteoporose Doença de Paget Osteogênese imperfeita
Ibandronato	Ibandronato de sódio	Oral	Osteoporose
Pamidronato	Pamidronato dissódico	Intravenoso	Hipercalemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Doença de Paget
Risedronato	Risedronato sódico	Oral	Osteoporose Doença de Paget
Zoledronato	Ácido zoledronico	Intravenoso	Hipercalemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Osteoporose Doença de Paget
<b>Bisfosfonatos não nitrogenados</b>			
Etidronato	Etidronato dissódico	Oral	Osteoporose Doença de Paget
Clodronato	Clodronato dissódico	Intravenosa	Hipercalemia vinculada a malignidade Mieloma múltiplo
Tiludronato	Tiludronato dissódico	Oral	Doença de Paget
<b>Antiangiogênicos</b>			
Bevacizumab	Bevacizumabe	Intravenosa	Câncer colo-retal, pulmão, mama e rins metastático Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal
Sunitinib	Malato de Sunitinibe	Oral	Carcinoma de células renais avançado Tumores estromais gastrointestinais Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado.
<b>Inibidores de Rank-L</b>			
Denosumab	Denosumabe	Subcutânea	Osteoporose Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de câncer de próstata ou de mama Prevenção de metástase óssea de tumores sólidos Tumor ósseo de células gigantes.

Fonte: Adaptado de Vilela-Carvalho et al. (2018).

Mediante análise do quadro anterior, conclui-se que existe uma maior quantidade de medicamentos da classe dos bisfosfonatos do que os antiangiogênicos e inibidores do RANK-L, sendo que, os bisfosfonatos tem maior capacidade de induzir a Osteonecrose.

### 3.2 Terapia antiangiogênica

Os antiangiogênicos constituem outra classe de medicamentos associados com a OMIM. O processo de angiogênese possibilita o crescimento e a formação de novos vasos sanguíneos, sendo essa característica crucial para o avanço de doenças, principalmente as oncológicas. Portanto, a prescrição de medicamentos antiangiogênicos em situações de câncer é feita para prevenir metástases sanguíneas e nódulos linfáticos (Biasi et al., 2015; Vasconcelos & Santos, 2023).

Como são prescritos em situações de câncer com a intenção de evitar metástases por meio dos gânglios e sistema linfático, isso pode resultar em isquemia, provocando osteonecrose dos maxilares (Biasi et al., 2015).

A angiogênese é mediada por sinais químicos do organismo, sendo o fator de crescimento endotelial (VEGF) o mais relevante nesse processo. Este sinal se liga aos receptores das células endoteliais, que revestem a parede interna dos vasos sanguíneos estimulando a angiogênese e alterando o equilíbrio de neoformação vascular (Vasconcelos & Santos, 2023).

O mecanismo de ação dos antiangiogênicos resume-se em bloquear a ação direta ou indireta do fator de crescimento endotelial. Algumas drogas como o bevacizumabe tem ação de impedir a ligação entre o VEGF e as células endoteliais. Já o sunitinib, um outro antiangiogênico, tem ação de forma endógena, impedindo que os receptores de VEGF enviem sinalização para as células endoteliais (Chaves et al., 2018; Vasconcelos & Santos, 2023).

### 3.3 Denosumabe inibidor RANK-L

Denosumabe é um medicamento antirreabsortivo e um anticorpo anti-RANKL que contém o mesmo mecanismo de ação da osteoprotegerina produzida pelos osteoblastos. Denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que se conecta facilmente ao ativador receptor do fator nuclear RANK-L. Essa ligação, semelhante à do endógeno osteoprotegerina (OPG), impede a interação com RANK-L na membrana dos osteoclastos. Por esta ação, o denosumabe impede a diferenciação, ativação e sobrevivência dos osteoclastos (Dantas & Silva, 2022; Freire et al., 2023; Vasconcelos & Santos, 2023).

A formação óssea é, portanto, favorecida sobre a reabsorção óssea, resultando em um crescimento considerável de massa óssea e, conseqüentemente diminuindo a probabilidade de fraturas. Ao impedir a interação RANK-L, ele interrompe a formação, a diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos, reduzindo assim a reabsorção óssea. O denosumabe é empregado no tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas malignas como o tumor ósseo de células gigantes (Dantas & Silva, 2022).

Diferentemente do bisfosfonato, o denosumabe possui meia-vida curta, já que os inibidores de RANKL não se fixam ao osso; assim, seus efeitos sobre o osso são breves e o diminuem principalmente em seis meses após a interrupção do tratamento (Dantas & Silva, 2022; Vasconcelos & Santos, 2023). Contudo, estudos confirmaram que o denosumabe tem potencial para colocar o paciente em risco para OMIM. Além disso, a troca de pacientes de um BF para denosumabe pode acentuar a rapidez com que osteonecrose se desenvolve (Dantas & Silva, 2022).

### 3.4 Incidência

A incidência e a severidade da osteonecrose associada ao uso de medicamentos estão diretamente relacionadas com a dose, forma de administração e também a duração do tratamento. A OMIM pode afetar tanto a maxila como a mandíbula, sendo o local de maior prevalência a mandíbula devido sua menor vascularização (Santos et al., 2011). A ocorrência dessas lesões é mais frequente e observada em pacientes idosos, com o uso da terapia antirreabsortiva de alta potência, altas doses de nitrogênio e administradas por via endovenosa. Alguns estudos indicam que a osteonecrose parece estar mais associada em pacientes que fazem o uso via endovenosa, com administração mensal e por um período maior que três anos. A prevalência é maior entre as mulheres (Freire et al., 2023; Santos & Ferreira, 2020).

No entanto, muitos pacientes que fazem o uso para o tratamento de osteoporose que usam bisfosfonatos via oral por

um longo período podem apresentar o surgimento dessa lesão, visto que o tempo de uso em pacientes que fazem o uso acima de 3 anos é um dos fatores de risco (Santos et al., 2011).

Pacientes que recebem doses via oral cumulativas baixas em tempo menor que 2 anos, podem continuar a terapia antirreabsortiva durante o tratamento odontológico invasivo. Já pacientes com risco elevado de desenvolver osteonecrose, aqueles que fazem o uso de uma terapia de doses mais altas via oral em um tempo igual ou superior a 3 anos, com fatores de risco de comorbidade associada devem suspender a terapia 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia, até que o sítio cirúrgico tenha sido cicatrizado. Pacientes que fazem o uso via endovenosa tem risco elevado comparado aqueles que fazem uso via oral (Carneiro et al., 2020).

A patogênese da OMIM é multifatorial, mas ainda está um pouco obscura, muitos estudos e hipóteses tem sido estudada. Até o momento, sabe-se que alguns fatores de risco contribuem para seu desenvolvimento são pacientes que fazem o uso de medicamentos antirreabsortivos prescritos para o tratamento de doenças ósseas (Maciel et al., 2023).

### 3.5 Fatores de risco

O uso da terapia antirreabsortiva é o principal fator de risco sistêmico para OMIM, enquanto que os procedimentos cirúrgicos invasivos principalmente a extração dentária é o principal fator de risco local (Fernandes et al., 2022; Maciel et al., 2023).

Ainda assim, alguns fatores de risco sistêmicos são favoráveis para o desenvolvimento dessa lesão, como hemodiálise, hipotireoidismo, corticoterapia, diabetes mellitus, obesidade, cancro, osteoporose, tabagismo e idade. Mulheres no período da menopausa com idade > 50 anos tem diminuição da produção de estrógeno o que leva a um desequilíbrio da remodelação óssea. A reabsorção óssea ocorre em nível maior que a formação óssea, o que resulta em perda progressiva de osso, o que leva a osteoporose pós-menopausa (Santos et al., 2011; Silva et al., 2013).

Os fatores locais que mais contribuem para o surgimento da osteonecrose, foram os procedimentos odontológicos mais invasivos como extração dentária, doença periodontal, infecção periapical e cirurgia periodontal/periapical, além de traumas locais (Lima et al., 2018; Maciel et al., 2023).

Observa-se também que a osteonecrose induzida por medicamentos, pode ocorrer de forma espontânea, mesmo sem qualquer infecção ou tratamento dentário pré-existente, com isso, é importante levar em consideração esse risco ao submeter esses pacientes ao tratamento odontológico (Dotto & Dotto, 2011).

### 3.6 Diagnóstico

O diagnóstico de osteonecrose é definido a partir das seguintes características: tratamento atual ou anterior com alguma terapia antirreabsortiva, clinicamente nota-se a presença de ulcerações na mucosa bucal com exposição de osso que persiste por 8 ou mais semanas, presença de dor ou não, parestesia e dificuldade mastigatória (Fernandes et al., 2022). Exames radiográficos panorâmicos devem ser solicitados para auxiliar no diagnóstico, o aspecto radiográfico do paciente com a condição supracitada pode apresentar esclerose óssea difusa, presença de sequestros ósseos, reabsorção periosteal e fístula buccossinusal, espaçamento do ligamento periodontal em região de furca, assim como áreas radiolúcidas difusas. Na radiografia panorâmica pode detectar lesões osteolíticas seguida de envolvimento de cortical óssea (Spezzia, 2021; Teixeira, 2019).

Na radiografia panorâmica, a vantagem é a amplitude proporcionada pela radiografia que nos oferece toda a imagem do complexo maxilo-mandibular e como desvantagem o fato de ser uma imagem bidimensional dificultando a diferenciação de algumas hipóteses diagnósticas devido a incapacidade de estabelecer limites da lesão. Diante disso, fica clara a relevância da Tomografia Computadorizada e Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico, exames esses que oferecem uma imagem tridimensional que ajuda no diagnóstico diferencial das metástases ósseas, desvendando a dimensão precisa das alterações

ósseas, estrutura interna e a existência de sequestros (Dorigan et al., 2021).

No entanto, esses recursos de imagem não são suficientemente capazes de diagnosticar a OMIM de outras patologias como a osteorradiocrecção, osteonecrose associada à osteomielite ou osteonecrose induzida por esteroides. Sendo assim, a solicitação de exames laboratoriais como os marcadores séricos. O Telo-peptídeo C do Colágeno tipo I (CTX-1) tem por finalidade medir os níveis séricos desses marcadores que podem indicar a existência ou não de osteonecrose diante de uma intervenção cirúrgica em pacientes que utilizam bisfosfonatos ou outras medicações antirreabsortivas (Freire et al., 2023; Ribeiro et al., 2021).

O CTX é um marcador muito utilizado para avaliar a remodelação e reabsorção do tecido ósseo. O colágeno do tipo I é o principal constituinte presente na matriz orgânica óssea, que quando clivados durante o período de reabsorção, o CTX é liberado. No entanto, pacientes com diminuição da reabsorção óssea apresenta os níveis de CTX reduzidos (Freire et al., 2023; Ribeiro et al., 2021).

O CTX como biomarcador preditor da OMIM de acordo com os níveis séricos do paciente, onde níveis de CTX abaixo de 100 pg/ml indicam alto risco, entre 100pg/ml a 150 pg/ml é considerado risco moderado, e de 150 pg/ml a 299 pg/ml o risco é considerado pequeno, e em resultados maiores que 300 pg/ml, o paciente é considerado sem nenhum risco (Freire et al., 2023).

Entretanto, em um estudo realizado de 542 artigos incluindo 1442 pacientes, chegaram a conclusão que não há evidências que apoiem o exame dos níveis de CTX como sendo eficaz na predição de riscos de desenvolvimento de OMAM em pacientes que utilizam bisfosfonatos (Chaves et al., 2018; Dal Prá et al., 2017).

Contudo, o CTX é um exame importante para avaliar o metabolismo ósseo e na osteoclastogênese de pacientes que está em uso de bisfosfonatos, com isso, deve ser solicitado o exame antes da cirurgia invasiva (Ribeiro et al., 2021).

O NTX (telo-peptídeo de ligação cruzada N-terminal de colágeno tipo I) é um outro exame que também pode ser solicitado para avaliação da doença de OMIM, visto que os peptídeos resultantes da degradação do colágeno são transportados pela corrente sanguínea e uma parte é excretado pela urina (Freire et al., 2023).

O NTX-1 é medido tanto no soro, quanto na urina e seu resultado é determinado através de um ensaio imunológico. Quando comparamos o nível de qualidade satisfatória entre esses dois tipos de exames clínicos, o NTX é melhor por ser mais específico e oferecer um resultado mais assertivo (Freire et al., 2023).

### **3.7 Estágios da osteonecrose**

Segundo a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) classificou os estágios da Osteonecrose. Em risco, paciente fazem o uso de alguma terapia, mas não apresenta osso necrótico. No estágio 0, clinicamente se apresenta sem exposição óssea, podendo apresentar ou não alterações clínicas como: fístulas, mobilidade dentária e espessamento do ligamento periapical. Estágio 1, clinicamente se apresenta com exposição assintomática com pequena inflamação dos tecidos moles. Estágio 2, o paciente apresenta clinicamente osso exposto, inflamação ou infecção de tecido mole circundante e presença de dor. No estágio 3, clinicamente se apresenta como osso exposto, inflamação e/ou infecção dos tecidos moles circundantes, presença de dor, podendo apresentar osteólise severa estendendo-se até a borda inferior da mandíbula, ou fraturas patológicas e fístulas extra-orais (Freire et al., 2023; Vasconcelos & Santos, 2023).

### **3.8 Prevenção**

É necessário ter como atenção principal a prevenção, que está diretamente ligada a adequação do meio bucal. Sendo assim, o principal meio é a eliminação de focos de infecção antes do início da terapia aliado a um controle clínico e de exame imaginológico periódico e criterioso (Carneiro et al., 2020; Spezzia, 2019; Vilela et al., 2018).

Ademais, após a avaliação e adequação do meio bucal do paciente previamente ao tratamento, a visita preventiva com o dentista deve ser preconizada com o objetivo de esclarecer o paciente sobre os efeitos dos medicamentos, sobre a patologia, bem como os diferentes sinais e sintomas que podem surgir. Dentes com prognóstico duvidosos devem de ter uma atenção redobrada durante a terapia. O dentista deve orientar sobre a adequada higiene oral e sempre prezar pelos procedimentos preventivos (Fernandes et al., 2022; Sales & Conceição, 2020).

Contudo, a prevenção da OMIM é um processo contínuo e colaborativo, englobando a identificação de riscos, ações de prevenção antes, durante e após o tratamento de práticas odontológicas regulares para manter a saúde bucal e reduzir o risco de desenvolvimento desta condição (Vasconcelos & Santos, 2023).

### **3.9 Tratamento**

Os microrganismos que são encontrados com maior frequência na cavidade oral de pacientes com osteonecrose são das espécies *Moraxella*, *Actinomyces* e *Eikenella* (Carneiro et al., 2020). Esses microrganismos são sensíveis a penicilina, diante disso, essa é a droga de escolha para o tratamento não cirúrgico da doença. Contudo, o tratamento varia de acordo com o estágio em que a patologia se encontra (Lima et al., 2018).

Em um estudo sobre a eficácia do tratamento concluiu que o desbridamento supragengival associado ao uso de clorexidina 0,2% e Amoxicilina com Ácido Clavulânico por 14 dias foi capaz de estabilizar a osteonecrose, e aliviar a dor, porém a cura só foi alcançada após tratamento cirúrgico, envolvendo sequestrotomia e curetagem óssea limitada da lesão (Fernandes et al., 2022).

Contudo, apesar do tratamento ser baseado no estágio em que a patologia se encontra, não há um protocolo terapêutico determinado, pois nenhum demonstra total eficácia, no entanto deve ser preconizado o tratamento que alcança os objetivos de controlar a infecção dos tecidos moles e duros, minimizar a progressão e ocorrência da necrose, eliminar a dor, podendo incluir uso de analgésicos, desbridamento cirúrgico, sequestrotomia, antibioticoterapia, oxigenioterapia hiperbárica, laserterapia, uso de plasma rico em plaquetas, ozonioterapia, hormônio da paratireoide (PTH) (Vieira, 2014).

#### **3.9.1 Laserterapia**

A terapia com laser de baixa potência é o uso terapêutico da (luz laser ou led) que é absorvido pela célula desencadeando reações não térmicas, não citotóxicas e biológicas por meio da ação fotoquímica ou fotofísicas o que leva a uma reparação tecidual, analgesia, modulação da inflamação, angiogênese e redução da ação antimicrobiana (Dias et al., 2023).

A laserterapia como tratamento coadjuvante vem sendo utilizado em larga escala. Sua utilização na odontologia possui uma ampla aplicação, sendo utilizada para tratar lesões em tecidos moles. O efeito do laser de baixa potência na osteonecrose ocorre em duas etapas. A primeira é a ativação dos osteoblastos para a produção de matriz óssea e a segunda se baseia na redução da atividade dos osteoblastos através de um processo fisiológico e estimulação dos osteoclastos, que por meio da sua atividade reparadora, promove a reabsorção e, conseqüentemente, o processo de remodelação óssea (Menezes et al., 2021).

#### **3.9.2 Terapia fotodinâmica**

A Terapia Fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) envolve a aplicação de um corante (azul de metileno e azul de toluidina) comumente utilizados fotossensibilizante que será ativado por uma luz de um determinado comprimento de onda, como o laser. Esta terapia tem um efeito antimicrobiano que impede a proliferação de microrganismos que possam modificar a microbiota oral, favorecendo a antissepsia da ferida. Quando ativado pelo laser, o corante desencadeia uma reação que libera

um diferente tipo de oxigênio, mais nocivo e de radicais livres que têm a capacidade de destruir lipídeos, ácidos nucleicos e outros elementos celulares (Menezes et al., 2021). A concentração do fotossensibilizador, a potência, comprimento de onda, a microbiota existente e o tempo de exposição da aplicação, são fatores que influenciam na eficácia da (aPDT) (Dorigan et al., 2021; Menezes et al., 2021). Portanto, essa terapia é um método de tratamento não invasivo capaz de induzir a morte sem gerar resistência microbiana ou efeitos adversos para o paciente (Dias et al., 2023; Menezes et al., 2021).

### **3.9.3 Ozonioterapia**

A ozonioterapia tem propriedades antimicrobianas com ação bactericida, fungicida, virucida, antialérgica (capacidade de neutralizar os mediadores neuroquímicos da dor), anti-inflamatórias (eliminação dos mediadores inflamatórios). Portanto, a ozonioterapia apresenta resultados positivos, seja aplicada diretamente na lesão ou indiretamente, favorecendo uma oxigenação mais eficaz da lesão e neoangiogênese. No entanto, mesmo sem efeitos colaterais ou contraindicações, ainda são necessários estudos que confirmem sua eficácia frente à patologia (Menezes et al., 2021).

### **3.9.4 Remoção óssea**

A remoção óssea com o laser Er: YAG e as cirurgias guiadas por autofluorescência tem eficácia para o tratamento da OMIM, mas não tem resultados superiores quando comparado com a técnica convencional baseada no desbridamento da lesão (Almeida et al., 2021; Jesus et al., 2019).

O tratamento cirúrgico invasivo associado a suspensão do tratamento antirreabsortivo 4 semanas antes e 6 semanas após a cirurgia seguido do fechamento da ferida em três camadas e remoção total da lesão até atingir osso sangrante tem demonstrado na literatura os melhores resultados no tratamento da OMIM (Jesus et al., 2019).

A American Dental Association (ADA) sugere que os pacientes que fazem o uso da terapia por mais de três anos via oral, deve suspender o tratamento por no mínimo três meses antes e três meses após o procedimento cirúrgico (Carneiro et al., 2020).

### **3.9.5 Plasma rico em plaquetas e leucócitos L-PRF**

O plasma rico em plaquetas e leucócitos (PRP) apresenta ação antimicrobiana, anti-inflamatória e bioestimuladora, o que o coloca como uma ação válida para a prevenção da OMIM. O concentrado de plaquetas possui uma alta concentração de fatores de crescimento de proteínas, como exemplo o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proteínas ligadas a ativação plaquetária e citocinas. Fatores esses que são ótimos estimulantes e acelerados da cicatrização e regeneração tecidual (Viola et al., 2023).

Desta forma, podem ser úteis no tratamento da OMIM e como método preventivo da doença em extrações dentárias em pacientes a fazer terapia com bisfosfonatos. Estes concentrados são muito populares e têm muitas proteínas importantes para o crescimento, como fibrina, fibronectina e vitronectina (Ferreira et al., 2021).

Em relação à segurança do uso do PRP, a sua natureza autógena o torna bastante seguro, uma vez que o doador é o receptor e, dessa forma, não há perigo de hipersensibilidade ou de transmissão de doenças. O concentrado é obtido por meio da centrifugação de sangue autólogo sem adição de nenhum componente anticoagulante (Ferreira et al., 2021; Viola et al., 2023).

### **3.9.6 Oxigenação hiperbárica**

A terapia com oxigenação hiperbárica é realizada por meio da inalação de oxigênio puro em um nível mais elevado que a pressão atmosférica terrestre (acima de 1,5 atm), estando o paciente dentro de uma câmara hiperbárica na qual permite o controle exato da pressão atmosférica. Essa terapia fornece oxigênio aos tecidos que estão em quantidade insuficientes, para

manter a cicatrização adequada e combater infecções no indivíduo (Castro & Oliveira, 2003).

Segundo a Sociedade Brasileira de Medicina Hiperbárica (SBMH), esse tratamento terapêutico vem sendo cada vez mais utilizada em tratamentos para casos que exige recuperação tecidual, lesões complexas, lesões com necessidade de desbridamento cirúrgico, piora com risco de óbito e em lesões provocadas por radioterapia, como face, pés, genitália, mãos e mamas (SBMH, 2021).

### **3.9.7 Hormônio paratireoide humano (PTH)**

A teriparatida é um hormônio da paratireoide (PTH), é um peptídeo composto de 34 aminoácidos que são produzidos pelas glândulas da paratireoide na qual está envolvido no equilíbrio da homeostase do cálcio e fosfato presente em nosso organismo (Bracco et al., 2003; Leitão et al., 2024).

Em um estudo comparando a eficácia do ácido zoledrônico com a teriparatida em mulheres pós-menopausa, concluiu que a teriparatida obteve melhor resultado comparado com ácido zoledrônico. A teriparatida promove a diferenciação dos osteoblastos, no qual é benéfico para promover a formação óssea e evitar fraturas a longo prazo (Leitão et al., 2024).

### **3.10 Abordagem do cirurgião-dentista de pacientes em tratamento com antirreabsortivos**

Sobre a abordagem odontológica, ainda existem muitas controversas sobre quais os tratamentos podem ser realizados no paciente em terapia com antirreabsortivos ou pacientes que tenham sido submetidos a esse tratamento. Sabe-se que a terapia administrada via intravenosa apresenta um elevado risco quando o paciente é submetido a procedimentos cirúrgicos que envolvem remodelação óssea devido ao maior risco de osteonecrose. Quando a terapia é realizada via oral também apresenta risco, porém de maneira menos frequente e estando associado a tratamentos com duração igual ou superior a 3 anos (Ribeiro et al., 2021; Sales, 2020).

No entanto, mesmo diante de inúmeras controversas, antes do paciente ser submetido à terapia, é necessária uma avaliação dentária criteriosa do cirurgião dentista de maneira que se obtenha uma adequação do meio bucal previamente. Essa avaliação inclui anamnese e exame clínico detalhado com a finalidade de identificar alguns possíveis focos de infecção e sendo assim, posteriormente eliminá-los. Tratamento de cáries, revisão de tratamento endodôntico insatisfatório, exodontias de terceiros molares, ajuste de próteses removíveis mal adaptadas a fim de evitar a ocorrência de trauma local que pode favorecer a osteonecrose (Fernandes et al., 2022; Ribeiro et al., 2021).

Quando a patologia já está instalada, as visitas ao dentista devem continuar, nesses casos serão necessários cuidados mais cautelosos, principalmente quanto a determinação de quais procedimentos odontológicos poderão ser executados (Sales, 2020).

Em pacientes em tratamento com terapia antirreabsortivas, tratamentos restauradores, tratamento endodôntico, confecção de aparelhos protéticos e raspagens periodontais podem ser realizadas quando realmente necessário (Moraes, 2013). Quando tiver alguma indicação de extração, a mesma pode ser realizada desde que seguindo alguns protocolos como o uso de clorexidina 0,12% durante 15 dias e profilaxia antibiótica com amoxicilina ou amoxicilina com clavulanato ou para alérgicos, clindamicina, 4 vezes ao dia por 2 dias antes do procedimento cirúrgico e permanecendo por mais 10 dias após a realização do procedimento (Costa 2017; Flores, 2012).

Ademais, após ser realizada uma extração, deve ser realizada a remodelação do rebordo ósseo para evitar traumas futuros e conseqüentemente a recidiva da osteonecrose. Após a regularização, é necessário a irrigação abundante desse tecido com solução antimicrobiana e uma sutura livre de tensão para uma melhor coaptação de bordas com preferência usando fio reabsorvível (Vescovi et al., 2013).

Em pacientes que fazem a terapia via intravenosa está contraindicado o tratamento com implantes. Nos pacientes que

utilizam via oral devem avaliar a real necessidade, se há fatores de risco, o tempo de uso e se será necessário interromper o uso da terapia antes do procedimento (Rodrigues, 2018). O tratamento ortodôntico não está contraindicado, pois na literatura não tem indícios suficientes, no entanto, o paciente deve estar orientado sobre as possíveis consequências que podem surgir ao longo do tratamento (Vargas, 2019).

#### 4. Discussão

Os bisfosfonatos e Denosumabe são medicamentos antirreabsortivos capazes de bloquear a ação osteoclástica. Os bisfosfonatos, tem afinidade com a hidroxiapatita e fixam-se ao osso e são absorvidos pelos osteoclastos no momento da reabsorção óssea. O Denosumabe atua como um anti-receptor ativador monoclonal inibindo a ligação entre RANK E RANKL, consequentemente impedindo a sobrevivência das células osteoclásticas (Mendes, 2017). São muito utilizados para impedir a reabsorção óssea, mas que podem desencadear a osteonecrose dos maxilares sendo fundamental o conhecimento dos dentistas sobre estas medicações e seus efeitos na cavidade oral.

Os antiangiogênicos representam outra classe de medicamentos associados a OMIM. Angiogênese é o processo de crescimento e formação de novos vasos sanguíneos, característica essa essencial para progressão de doenças oncológicas. O mecanismo de ação dos antiangiogênicos resume-se em bloquear a ação direta ou indireta do fator de crescimento endotelial. Essa alteração é de grande relevância para a saúde humana, visto que está relacionado a efeitos de medicações muito utilizadas pela população (Biasi et al., 2015; Caminha et al., 2019).

A osteonecrose aparece como consequência de uma intervenção cirúrgica associada a alguma dessas terapias, causando comprometimento do sistema mastigatório e afetando diretamente a qualidade de vida dos pacientes, visto que, o tratamento dessa patologia ainda é desafiador, resultando em controle da sintomatologia e não curativos (Passeti et al., 2022). E apesar das várias terapias empregadas para o tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos, ainda não há um consenso na literatura sobre o melhor tratamento (Ferreira et al., 2023), por isso a importância da prevenção.

E para prevenir e obter um diagnóstico precoce da osteonecrose dos maxilares em pacientes que irá se submeter a alguma terapia com medicações antirreabsortivas ou antiangiogênicas, esses pacientes devem ser encaminhados a uma avaliação com cirurgião dentista, com a finalidade de adequação do meio bucal e para definir os procedimentos prévios a serem realizados. Sendo assim, a inserção do cirurgião dentista na equipe multidisciplinar é essencial para realizar um tratamento adequado e proporcionar um melhor conforto para os pacientes. Devem-se também, informar o paciente sobre os riscos e consequências que os medicamentos podem desencadear em sua saúde (Passeti et al., 2022).

#### 5 Considerações Finais

Conclui-se que o número de publicações sobre osteonecrose vem crescendo, embora sua etiologia seja ainda desconhecida. O risco de osteonecrose em pacientes que fazem o uso de terapia antirreabsortiva é algo que deve ser estudado mais a fundo. Observa-se que existem diversas maneiras para o tratamento da OMIM, e que cada estágio contará com uma conduta e manejo diferente, mas que não há um consenso qual a melhor forma de tratamento que deve ser empregada.

No entanto, caberá ao cirurgião dentista estar apto a diagnosticar e tratar essas lesões que acomete a cavidade oral juntamente com o médico responsável e realizarem uma avaliação minuciosa e ter em mente o estado de saúde geral do paciente para que seja traçado uma conduta de tratamento mais adequada a fim de obter um prognóstico favorável e proporcionar melhor qualidade de vida para o paciente.

Mais estudos sobre OMIM devem ser realizados especialmente aqueles realizados em campo na forma experimental, para que também atestem que a avaliação odontológica prévia ao uso das medicações, o acompanhamento periódico e a manutenção da saúde bucal realizada por um cirurgião-dentista e a inclusão deste profissional em uma equipe multiprofissional

é primordial para prevenir ou amenizar as complicações que podem acometer a cavidade oral, proporcionando assim, saúde e bem-estar para o paciente.

## Referências

- Almeida, A. C., Paulo, L. F. B., Vasconcelos, L. S., & Lima, L. B. (2021). Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(2), e4210212168. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12168>
- Biasi, M. U. R., Ramalho, P. R., Pita, P. P. C., Jugdar, R. E., Kushima, S. S., & Jayme, S. J. (2015). Medicação antirreabsortiva e antiangiogênica na Odontologia: fatores de risco, tratamento da MRONJ e informações recentes. *Implant News*, 12(4), 418-424. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-764272>
- Bracco, O. L., Kayath, M. J., & Vieira, J. G. H. (2003). Hormônio da paratireóide (1-34) no tratamento da osteoporose. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 47(3), 285-291. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302003000300014>
- Brozski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265-270. <https://www.scielo.br/j/rbr/a/r5V35PrxMJ7xk9PJVYJn3JC/abstract/?lang=pt#ModalHowcite>
- Caminha, R. D. G., Chicrala, G. M., Soares, L. A. V., & Santos, P. S. S. (2019). Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. *Einstein*, 17(3), 1-7. [https://doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019rw4628](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rw4628)
- Carneiro, L. K. A., Fernandes, V. P., & Conceição, L. S. (2020). Osteonecrose associada a cirurgia odontológica decorrente do uso de bisfosfonatos: revisão de literatura. *Facit*, 3(19), 72-82. <https://revistas.faculdefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/727/531>
- Castro, J. B. A.; & Oliveira, B. G. R. B. (2003). A oxigenoterapia hiperbárica no tratamento das lesões tissulares. *Online Brazilian Journal of Nursing*, 2(3), 36-45. <https://doi.org/10.17665/1676-4285.200348855>
- Chaves, R. A. C., Órfão, A. M. A., Betoni Júnior, W., Queiroz, T. P., & Faloni, A. P. (2018). Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 21(2), 66-80. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/rebram/2018.v21i2.483>
- Coléte, J. Z., Hadad, H., Momesso, G. A. C., Santos Filho, H., Fernandes, B. d. R., & Garcia Júnior, I. R. (2019). Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. *Archives of Health Investigation*, 8(1), 20-27. <https://doi.org/10.21270/archi.v8i1.3129>
- Dal Prá, K., Lemos, C. A. A., Soubhia, A. M. P., Okamoto, R., & Pellizzer, E. P. (2017). Eficácia do exame telopeptídeo C-terminal na previsão do desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisão sistemática. *Archives Of Health Investigation*, 5(esp.), 17. <https://archhealthinvestigation.com.br/ArcHI/article/view/2038>
- Dantas, R. C. M., & Silva, A. S. (2022). Denosumabe e osteonecrose dos maxilares: o que o cirurgião-dentista precisa saber? *Revista Ciência Plural*, 8(3), 1-19. <https://doi.org/10.21680/2446-7286.2022v8n3id29053>
- Dias, A. A., Reis, D. T., Gomes, E. C., Vieira, L. O., Lima, T., & Silva, V. L. F. (2023). A fotobiomodulação como alternativa no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos: uma revisão da literatura. *Revista Científica FACS*, 23(2), 01-09. <https://periodicos.univale.br/index.php/revcientfacs/article/view/607>
- Dorigan, M. C., Matias, J. B., Tognetti, V. M., & Torres, S. C. M. (2021). A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(16), e92101623466. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i16.23466>
- Dotto, M. L., & Dotto, A. C. (2011). Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. *RFO*, 16(2), 229-233. <https://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/962/1368>
- Fernandes, N. D. L., Lopes, G. M., Rodrigues, M. C., Carneiro, G. K. M., Carneiro, K. H. S., Soprani Júnior, G., Oliveira, F. R., Padilha, I. P., Rabelo, I. B. M., & Silva, G. C. (2022). Osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos: como prevenir e tratar. *Research, Society and Development*, 11(12), e210111234568. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34568>
- Ferreira Filho, J. S. F., Aguiar, J. F., França, S. R., Martins, M. F. P., Guimarães, H. N. B., Eduardo, A. C. V., & Sampieri, M. B. S. (2021). Tratamento cirúrgico de osteonecrose induzida por medicamentos após falha de tratamento conservador: relato de caso. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 3108-3115. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-247>
- Ferreira, G. L. C., Souza, V. C. Silva, G. D., Gonçalves, A. C. A., & Veloso, I. F. C. L. (2023). Osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de medicamentos: diagnóstico, aspectos técnicos e tratamento. *Revista de Estudos Multidisciplinares UNDB*, 3(1), 1-16. <https://periodicos.undb.edu.br/index.php/rem/article/view/92>
- Figueira, S. L. Santos, V. L. C., Lima, A. M. R., Escudeiro, E. P., Silva, J. R., & Moraes, S. L. C. (2019). Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos. *Ciência Atual*, 13(1), 2-13. <https://revista.saojose.br/index.php/cafsj/article/view/340>
- Freire, M. V. A., Silva, C. E., Andrade, T., & Cavalcante, M. L. V. (2023). Risco de osteonecrose em pacientes que fazem o uso de antirreabsortivos e instalação de implantes. *Revista Brasileira de Cirurgia e Pesquisa Clínica*, 44(2), 49-55, nov. [https://www.mastereditora.com.br/periodico/20231001\\_101521.pdf](https://www.mastereditora.com.br/periodico/20231001_101521.pdf)
- Günther, H. (2006). Pesquisa qualitativa versus pesquisa quantitativa: esta é a questão?. *Psicologia: teoria e pesquisa*, 22(2), 201-209. <https://doi.org/10.1590/S0102-37722006000200010>

- Jesus, A. P., Sousa Filho, F. S., Cardoso, J. A., Cândia, A. V., Simões, C. C., & Farias, J. G. (2019). Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, 24(1), 22-30. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>
- Leitão, K. B. M., Nemetala, R. M. S., & Bugarin Júnior, J. G. (2024). Aplicações da teriparatida sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos na implantodontia: uma revisão integrativa. *Revista JRG de Estudos Acadêmicos*, 7(14), e141005. <https://doi.org/10.55892/jrg.v7i14.1005>
- Lima, B. K. S., Castelo Branco, S. J. S., Fontes, V. C., Pinheiro, A. J. M. C. R., Hass, V., Lima Neto, L. G., & Zago, P. M. W. (2018). Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bisfosfonatos. *Revista de Investigação Biomédica*, 9(2), 181. <https://doi.org/10.24863/rib.v9i2.131>
- Maciel, G. B. M., Guse, T. L., Ferrazzo, K. L., & Danesi, C. C. (2023). O papel da infecção e inflamação na etiopatogênese da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, 28(1), 69-77. <https://seer.upf.br/index.php/rfo/article/view/15099/114117620>
- Mattos, P. C. (2015). *Tipos de revisão de literatura*. Faculdade de Ciências Agrônômicas.
- Menezes, I. L., Sales, J. M., Targino, M. L. M., Vasconcelos, R. G., & Marinho, S. A. (2021). Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão/ Photodynamic therapy in the treatment of mandibular osteonecrosis by bisphosphonates: a review. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), 2652-2665. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n1-213>
- Moraes, S. L. C. Afonso, A. M. P.; Santos, R. G.; Mattos, R. P., Oliveira, M. T. F., Zanetta-Barbosa, D., & Duarte, B. G. (2013). Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Odontologia*, 70(2), 114-119. <http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rbo/v70n2/a04v70n2.pdf>
- Pasetti, L. A., Gorny Junior, C. L., Uetanabaro, L. C., Dulnik, B. B., Silva, D. S., & Stroparo, J. L. O. (2022). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 11(13), e523111335949. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35949>
- Ribeiro, B. A. L. M., Oliveira, D. B., Silva, M. G., Saraiva, W. F., Rabêlo Júnior, P. M. S., & Casanovas, R. C. (2021). Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 8744-8762. <https://doi.org/10.34119/bjhrv4n2-387>
- Ribeiro, J., Pereira, R., Braga, C. K., Oliveira, S. K., Maia, J., & Homsí, N. (2022). Reparo ósseo alveolar em ratos em risco de Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos, submetidos a regeneração óssea com enxerto Xenógeno e  $\beta$ - trifosfato de cálcio ( $\beta$ -TCP). *Revista Jopic*, 4(8), 119-125 <https://revista.unifeso.edu.br/index.php/jopic/article/view/2033>
- Sales, K. O., & Conceição, L. S. (2020). A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *J Business Techn*, 14(2), 99-110. <https://revistas.faculdadefacit.edu.br/index.php/JNT/article/view/562/433>
- Sales, L. M. B., Vasconcelos, T. S. B., Campos, & D., Amorim, J. (2020). Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. *Revista Cathedral*, 2(1), 1-7. <http://cathedral.ojs.galoa.com.br/index.php/cathedral/article/view/46/7>
- Santos, G. M. R., & Ferreira Neto, M. D. A. (2021). Relação da osteonecrose dos maxilares com o uso dos bisfosfonatos: uma revisão integrativa. *ID on Line Revista de Psicologia*, 15(56), 214-224. <https://doi.org/10.14295/idonline.v15i56.3133>
- Santos, P. S. S., Oliveira, M. A., & Felix, V. B. (2011). Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. *Revista Brasileira de Ortopedia*, 46(5), 495-499. <https://doi.org/10.1590/s0102-36162011000500003>
- Silva, A. S., Silva, A. S., Conceição, T. S., Veloso, K. M. M., & Cartágenes, M. S. S. (2013). Análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento com bisfosfonatos: fator de risco para manifestações orais e osteonecrose induzida. *Rev. Sociedade. Brasileira de Clínica Médica*, 1(3), 242-245. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-686971>
- Spezzia, S. (2021). Implicações odontológicas oriundas do emprego dos bisfosfonatos. *Revista ciências e odontologia*, 6(1), 114-119. <https://revistas.icesp.br/index.php/RCO/article/view/1613/1500>
- Teixeira, C. M. (2019). *Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento*. Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação em Odontologia, Universidade do Sul de Santa Catarina <https://repositorio.animaeducacao.com.br/handle/ANIMA/9992>.
- Vasconcelos, R. A. O., & Santos, S. C. A. V. (2023). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: características patológicas, diagnóstico, prevenção e estratégias terapêuticas. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, 28(1). <https://doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15474>
- Velaski, D. P., Hochmuller, M. B., Koth, V. S., & Barbieri, S. (2021). Etiopatogenia da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos. *Biosaúde*, 22(2), 84-96. <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/biosaude/article/view/41748>
- Vilela-Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, 31(2), 48-63. <https://doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5>
- Viola, V. P., Caminha, R. D'A. G., Vicente, K. G. M., Rubira, C. M. F. R. & Santos, P. S. S. (2023). Uso de fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF) como tratamento adjuvante da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM): série de casos. *RSBO*, 20(1), 245-251. <https://doi.org/10.21726/rsbo.v20i1.2023>