

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIGUAIACÁ
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

KAOANE ZENI

**REVISÃO DE LITERATURA: OSTEONECROSE MAXILAR
ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS**

Guarapuava
2021

KAOANE ZENI

**REVISÃO DE LITERATURA: OSTEONECROSE MAXILAR
ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como pré-requisito para
obtenção do título de Cirurgiã-Dentista
no Centro Universitário UniGuairacá
de Guarapuava.

Orientadora: Prof. Dra. Mariana
Rinaldi

Coorientador: Prof. Wolnei Luiz
Amado Centenaro

Guarapuava
2021

AGRADECIMENTOS

A Deus, por abençoar a minha vida e me proporcionar as possibilidades necessárias à realização deste sonho.

Aos meus pais Marlene e Gelson, por sempre me apoiarem nessa jornada e não medirem esforços para eu chegar até aqui. Dedico não somente este trabalho, mas sim o grau de cirurgiã-dentista.

Aos meus irmãos Andreza, Jeferson e Josielcio por confiarem no meu progresso e pelo apoio incondicional que prestaram sempre que precisei.

A minha amiga Rafaeli que mesmo distante sempre esteve comigo me ajudando de certa forma nessa trajetória, apoiando e compartilhando seus conhecimentos quando precisei, obrigada pela amizade de sempre e por fazer o possível para me apoiar.

Também gostaria de agradecer a todos os meus amigos do curso, pela ajuda e colaboração no decorrer desses anos, Mayara, Vitória, Saulo, Lais, André e Lucas, em especial a Luana Carneiro com quem dividi esses cinco anos, obrigada pela amizade que construímos, compartilhando alegrias, desafios e conquistas durante essa trajetória.

A minha orientadora professora Mariana Rinaldi, agradeço pela oportunidade que me permitiu ao caminhar comigo e por me ajudar na tarefa da elaboração do meu trabalho de Conclusão de Curso. Obrigada por tonar possível esta conquista.

Agradeço, por fim, ao meu coorientador Wolnei Luiz Centenaro, por ter compartilhado seus conhecimentos, e por estar sempre presente na construção deste trabalho.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	09
2	PROPOSIÇÃO.....	11
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
3.1	Bisfosfonatos.....	12
3.2	Estrutura Química.....	14
3.3.1	Osteonerose associada ao uso de bisfosfonatos.....	14
3.3.2	Fatores relevantes para o diagnóstico.....	15
3.3.3	Tratamento.....	17
4	DISCUSSÃO.....	18
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	20
	REFERÊNCIAS.....	21

RESUMO

ZENI, K. **Revisão de Literatura: Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato.** [Trabalho de Conclusão de Curso] Graduação em Odontologia. Guarapuava: UniGuairacá - Centro Universitário; 2021.

Os bisfosfonatos são uma classe medicamentosa que tem como finalidade a inibição da atividade dos osteoclastos. Desde o ano de 2003 estudos relatam a associação da osteonecrose avasculares dos ossos maxilares associada ao uso de bisfosfonato sendo um exemplo de reação adversa, quando associada a esse medicamento aumenta o risco e necrose. Vários sintomas e sinais resultam em suas manifestações clínicas, por complicações na terapia dos bisfosfonatos, podendo ser assintomática ou em alguns casos apresentar dor e necrose quando da exposição do osso mandibular ou maxilar. Esse fármaco possui grande afinidade pela hidroxiapatita e atua como inibidor das atividades osteoclásticas, além de induzir apoptose provoca a diminuição da reabsorção óssea. Por essa razão são indicados para tratamento de osteoporose, mieloma múltiplo e metástase óssea proveniente de tumor sólido como o câncer de mama, próstata e pulmão. Embora tenha suas vantagens relacionadas ao tratamento com bisfosfonatos, suas manifestações clínicas afetam principalmente mandíbula e maxila. O objetivo desse trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica buscando apresentar os principais aspectos da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato.

Palavras chaves: Maxilar; Bisfosfonatos; Odontologia.

ABSTRACT

ZENI, K. **Literature Review: Osteonecrosis associated with the use of bisphosphonate.** [Course Conclusion Paper] Graduation in Dentistry. Guarapuava: UniGuairacá - University Center; 2021.

Bisphosphonates are a drug class that aims to inhibit osteoclast activity. Since 2003 studies have reported the association of avascular osteonecrosis of the maxillary bones associated with the use of bisphosphonate, being an example of an adverse reaction, when associated with this medication, it increases the risk and necrosis. Various symptoms and signs result in their clinical manifestations, due to complications in bisphosphonate therapy, which may be asymptomatic or in some cases present pain and exposure necrosis when of mandibular or maxillary bone. This drug has a great affinity for hydroxyapatite and acts as an inhibitor of osteoclastic activities, and in addition to inducing apoptosis, it causes a decrease in bone resorption. For this reason, they are indicated for the treatment of osteoporosis, multiple myeloma and bone metastasis from a solid tumor such as breast, prostate and lung cancer. Although it has its advantages related to treatment with bisphosphonates, its clinical manifestations mainly affect the mandible and maxilla. The objective of this work was to perform a bibliographic review seeking to present the main aspects of Osteonecrosis associated with the use of bisphosphonate.

Key words: Osteonecrosis; Bisphosphonate; Dentistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	-	Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos	14
Figura 2	-	Estágios de evolução da doença	16

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Principais tipos de bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados	13
Tabela 2	-	Indicações medicamentosas	13

1.INTRODUÇÃO:

De acordo com Heggendorn *et al.* (2016) os bisfosfonatos são fármacos eficazes no tratamento de patologias benignas e malignas de doenças ósseas degenerativas, são análogos sintéticos dos Pirofosfatos e inibidores da reabsorção óssea. Quando administrados são direcionados para o osso, devido a compatibilidade com a hidroxiapatita e concentrados no osso. Apesar de seus benefícios esses medicamentos têm alta compatibilidade com estruturas ósseas, ocasionando o aumento do mineral ósseo. Essa reação causa um efeito adverso da terapia medicamentosa e acaba promovendo a potencialização de necrosar o osso da maxila e/ou mandíbula ocasionando a osteonecrose (COSTA, 2021).

Os primeiros relatos da osteonecrose foram identificados no ano de 2003 e a partir de então, inúmeros casos foram sendo relatados devido à grande indicação dos bisfosfonatos e ausência de informações a respeito dessa patologia. A osteonecrose pode ocorrer voluntariamente ou por traumatismo, sua intensidade e frequência é referente ao tipo de dosagem e via de administração do medicamento (BARIN *et al.*, 2015). Sendo descrita então em pacientes que usam esses medicamentos em diferentes tipos de dosagem, são mínimos os casos de pacientes que desenvolvem esse tipo de complicação, não foi definido se os fatores predisponentes influenciam nesse aspecto, além dos bisfosfonato, outras evidências científicas são indispensáveis quanto a essa ocorrência (OLIVEIRA *et al.*, 2014).

Segundo Barbosa; Albuquerque e Amorim (2018) a osteonecrose foi analisada em pessoas que utilizavam bisfosfonatos quando submetidas a procedimentos odontológicos invasivos, como implantes e cirurgias. A partir de estudos notou-se que grande parte dos casos relatados ocorriam em pacientes cujo medicamento era ministrado por via intravenosa, porém esses efeitos também podem decorrer da administração por via oral. Sua definição é descrita por presenças de osso necrosado exposto na cavidade bucal, quando persistem por um mínimo de 08 semanas, em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos e que não apresentem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço. A osteonecrose pode ficar assintomática por determinado tempo, porém seus sintomas principais são: dor profunda, infecção do osso necrosado quando exposto ao ambiente oral, ulcerações do tecido mole e edema (SILVA *et al.*, 2015).

Quando há um protocolo preventivo adequando, o paciente tem chances de não desenvolver a doença. Alguns autores concordam que para um protocolo preventivo,

deve incluir avaliações odontológicas antes, ou quando iniciar o tratamento por meio de bisfosfonatos, alertar o paciente sobre a importância da higiene oral, remover controle de infecção. O cirurgião-Dentista tem um importante papel para a o tratamento de pacientes que se submetem ao uso de bisfosfonatos, com isso é indispensável a anamnese completa como um meio de prevenir alterações com o uso dessa classe de medicamentos (FERREIRA *et al.*, 2017).

Perante o exposto, o presente trabalho tem como objetivo descrever, através de uma revisão de literatura das plataformas Google School, Med Line e Scielo, sobre os efeitos do uso de bisfosfonatos associados a osteonecrose maxilar, considerando a importância da prevenção e de tratamentos viáveis e evidenciando a dificuldade de desempenho de pacientes com essa patologia. Foram eleitos artigos significativos relacionados esse tema, com delineamento clínico ou observacional, escritos nos idiomas de português e inglês entre 2013 e 2020.

2. PROPOSIÇÃO:

Este trabalho de Conclusão de Curso teve como propósito realizar uma revisão de literatura e destacar efeitos da associação dos bisfosfonatos com a osteonecrose maxilar abordando etiologias associadas com o desenvolvimento da mesma, suas manifestações clínicas e formas de tratamento.

3. REVISÃO DE LITERATURA:

3.1 BISFOSFONATOS

Os bisfosfonatos estão sendo cada vez mais utilizados para algumas patologias, visto que demonstra grande eficácia na prevenção e tratamento de doenças do metabolismo ósseo tais como: Osteoporose, Metástase Óssea, Mielomas múltiplos, Doenças de Pagets (OLIVEIRA; NETO, 2016). Essa terapia medicamentosa foi aplicada pela primeira vez no século XIX, em estudo realizado na Alemanha, contudo, cerca de 40 anos começou o uso em seres humanos (MALLMANN, 2015).

Os bisfosfonatos pertencem a uma associação de medicamentos sintéticos, que agem como importantes inibidores da reabsorção óssea (CHAVES *et al.*, 2018). Contém alta compatibilidade pela hidroxipatita, que é um elemento do tecido ósseo, inibe a função osteoclastica, reduz o turnover ósseo e provoca aos osteoblastos a inibição ou apoptose dos osteoclastos, sendo assim, influencia o turnover ósseo a nível celular, molecular e tecidual, o que faz com que a reabsorção óssea seja impossibilitada. (BARIN *et al.*, 2016). É um substituto para um átomo de carbono, essa alteração faz com que bisfosfonatos tenha uma vida útil biológica mais longa, porque apresenta maior resistência à degradação enzimática (ANTUNES *et al.*, 2018).

A sua via de administração é representada por via oral e via intravenosa. Os bisfosfonatos orais serão uma porcentagem de moléculas que se liga à hidroxipatita do tecido ósseo, já via de administração intravenosa, cerca de cinquenta por cento das moléculas irá exercer suas funções, isto significa que a via de administração potencializa a droga (VIEIRA, 2014). Os bisfosfonatos são divididos em duas categorias: não contendo nitrogênio (etidronato e clodronato) e com nitrogênio, (Alendronato, Pamidronato, Olpadronato, Ibandronato, Risendronato e Zolendronato) (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013). Os compostos não nitrogenados são metabolizados em análogos de adenosinas trifosfato os quais aderem os minerais expostos no osso e são concentrados pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido, os análogos de adenosina trifosfato possuem citotóxicos à medida em que se acumulam, levam então a ação celular e a apoptose. Os compostos que contém nitrogênio têm alta potencialização (CHAVES *et al.*, 2018).

A tabela 1 - representa os principais tipos de bisfosfonatos nitrogenados e não nitrogenados. A tabela 2 representa suas indicações medicamentosas.

Tabela 1 – Principais tipos de bisfosfonato nitrogenados e não nitrogenados:

Geração	Composição	Medicamentos
1 st	Não nitrogenados	Etidronato Clodronato
2 nd	Nitrogenados	Pamidronato Alendronato
3 rd		Olpadronato Ibandronato
4 th		Risendronato Zolendronato

Fonte: RIBEIRO (2018, p. 104).

Tabela 2 – Indicações medicamentosas

Nome Genérico	Nome Comercial	Via de Administração	Indicação
Etidronato	Didronel®	Oral	Doença de Paget
Clodronato	Clastoban®	Oral/IV	Doença de Paget
Tiludronato	Skelid®	Oral	Doença de Paget
Alendronato	Fosamax®	Oral	Osteoperose
Risendronato	Actonel®	Oral	Osteoperose
Ibandronato	Boniva® Bonviva®	Oral/IV	Osteoperose

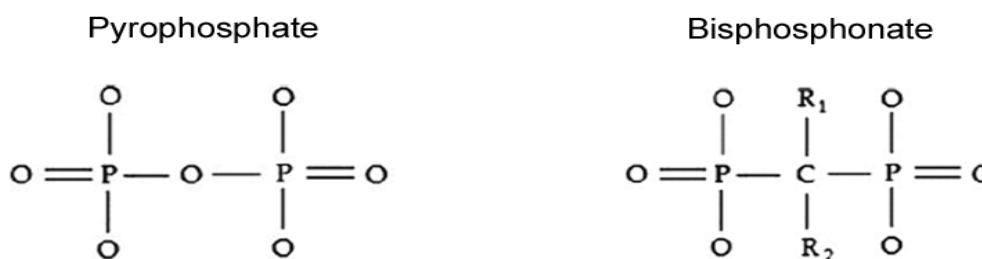
Fonte: Antunes (2018) Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/23520>. acesso em set.2020

Os bisfosfonatos são representados como uma classe de substâncias químicas, apresentadas em uma cadeia de ligação P-C-P, e outras duas cadeias laterais a cadeia central (R1 e R2) que geminadas ao C, irão inibir a reabsorção óssea media pelos osteoclastos (JUNIOR *et al.*, 2017). R1 e R2, pertencem a sua estrutura química que evidenciam dois conjuntos de fosfato com uma ligação covalente (estrutura química definida pelo compartilhamento de um ou mais análogos de elétrons entre átomos). R1 demonstra a cadeia limitada e é responsável pelas características farmacocinéticas desses medicamentos. R2 demonstra a cadeia longa, a eficácia antirreabsortiva e seu mecanismo de ação farmacológico. Desta forma agem diminuindo a reabsorção óssea de forma dose-dependente, impossibilitando a criação ou recrutamento dos osteoclastos

impossibilitando suas funções e apoptose, estimulando sua atividade osteoblástica. (SALES; CONCEIÇÃO, 2020).

3.2 Estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos.

Figura 1 – Mostra a estrutura química do pirofosfato e dos bisfosfonatos



Fonte: MALLMANN (2015).

3.3.1 Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos

Em 2003 Robert Max descreveu a osteonecrose dos ossos maxilares em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (GALVÃO *et al.*, 2019). A osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é descrita por uma área de exposição óssea na maxila e/ou mandíbula de árduo reparo, destaca-se em pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos por um determinado tempo, sem ser sujeitos à radiação de complexo maxila-mandibular (JUNIOR *et al.*, 2017). O meio pelo qual ocorre não é bem esclarecida, acredita-se que com a inibição da função dos osteoclastos e como resultado a diminuição da capacidade de remodelação óssea, apresenta o surgimento da necrose a partir do episódio de algum trauma ósseo (FERREIRA *et al.*, 2017).

Filgueira (2018) mediante revisão de literatura pesquisou sobre osteonecrose e relatou que é descrita como a exposição do osso necrótico, o que resulta um inadequado suprimento sanguíneo da região afetada, pode apresentar no início do tratamento com bisfosfonatos, como pode se manifestar até 6 anos depois do início do tratamento. Esta doença é definida pela insuficiência do tecido ósseo afetado em reparar e se modificar frente a aspectos inflamatórios provocado por estresse mecânico, irritações por próteses, exodontias ou infecções dentárias, ou seja, casado por efeito da microbiota existente na cavidade bucal, do mesmo modo que sua exposição constante

do ambiente externo decorrente dos procedimentos dentários são mais sujeitos a infecção (SANTOS *et al.*, 2020).

Lima *et al.* (2017) observaram a presença de *Actinomyces* spp em todas as amostras de tecido ósseo necrótico de pacientes com mieloma múltiplo e câncer de mama por meio de análise histopatológica, devido ao uso de ácido pamidrônico, ácido ledrônico ou ácido ibandrônico desenvolvido em osteonecrose. Alguns autores então o recomendaram como uma associação entre a bactéria e fisiopatologia da doença. A ocorrência de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é de duas vezes maior na mandíbula do que na maxila especialmente na região lingual da superfície posterior e na fina área da mucosa e da proeminência óssea (BARIN *et al.*, 2016).

De acordo com Carvalho (2018) verifica-se que a incidência de pacientes que receberam tratamento odontológico preventivo no início do esquema terapêutico com drogas antirresorptivas e antiangiogênicas, apresenta menor risco de osteonecrose, percebendo que esse tipo de tratamento pode diminuir essa patologia. Portanto, conclui-se que todos os pacientes recém-descobertos com mieloma múltiplo ou metástase tumoral devem ser encaminhados a um profissional dentista para uma avaliação odontológica abrangente.

Segundo Sales e Conceição (2020), utilizando relatos da literatura, apontam que a causa da patologia é referente ao uso de bisfosfonatos, devido a pouca adaptação da prótese e cirurgias dento-alveolares (extração dentária, implante dentário, cirurgias periapical ou periodontal devido a osteotemia) por motivo de incapacidade.

3.3.2 Fatores relevantes para o diagnóstico

- ✓ Uso de bisfosfonatos;
- ✓ Osteonecrose nas regiões maxila mandibular com duração de mais de 8 semanas;
- ✓ Sem história de radioterapia local (BARIN *et al.*, 2016).

De acordo com Barbosa; Albuquerque e Amorim (2018) o estágio de osteonecrose em pacientes em uso de medicamentos começa com risco assintomático. Quando os aspectos clínicos são insuficientes para o diagnóstico de osteonecrose, evolui para sintomas dolorosos, mas não há resultado de diagnóstico clínico que confirme a doença, durante o processo essa fase é chamada de (estágio 1). Em seguida, o paciente é exposto a osso e necrose, assintomático e sem infecção (estágio 2), e evolui para

exposição de osso necrótico com sintomas, infecção, edema e eritema, podendo ou não ter pontos de drenagem de líquido purulento (estágio 3). E o último estágio da doença é caracterizado por exposição óssea/necrótica além do osso alveolar (JUNIOR *et al.*, 2017), conforme ilustrado na figura a seguir:

Figura 2 – Mostra os estágios de evolução da doença

Estágio	Manifestações clínicas	Achados radiográficos	Exames radiográficos utilizados
I	Sem Manifestações	Engrossamento da cortical alveolar e focos de esclerose óssea que se estende desde a base da mandíbula	Periapical / TCFC
II	Desconforto, osso exposto na região posterior e lingual da mandíbula.	Engrossamento das corticais ósseas.	TCFC
III	Dor, osso exposto na região do osso alveolar.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula e presença de sequestro ósseo.	Panorâmica / TCFC
IV	Osso exposto na região do osso alveolar, drenagem purulenta, parestesia e presença de fistula.	Imagens mistas de esclerose óssea e osso necrótico na região de osso alveolar e base da mandíbula, presença de sequestro ósseo, invasão do canal da mandíbula e seio maxilar e presença de fratura patológica	Panorâmica / TCFC

Fonte: TRUJILLO; DITZEL; MANFRON, (2017).

Alguns estudos ressaltam que problemas orais locais e sistêmicos são a causa de osteonecrose maxilar. Sabe-se que existem mais de 500 tipos de bactérias em nível oral, principalmente Streptococcus e Actinomicetos, estes são anaeróbios Gram-positivos e o número é maior. As bactérias anaeróbias preferem tecidos não vascularizados, ou seja, estão presentes no tecido ósseo necrótico, o que sugere que a necrose precede a infecção (ANTUNES *et al.*, 2018).

3.3.3 Tratamento

O tratamento da osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos é o controle da dor, da infecção e progressão da necrose óssea (RUGGIERO *et al.*, 2014). Seu tratamento é difícil, pois não existe um método totalmente eficaz para o controle dessa patologia, pois seu prognóstico de tratamento ainda é considerado como duvidoso (BARIN *et al.*, 2016). Não existe atualmente um tratamento protocolo totalmente eficaz para as lesões de osteonecrose maxilar, as principais medidas tomadas são a limpeza local, a remoção da área óssea e o uso de antibióticos locais e sistêmicos, porque as infecções geralmente estão associadas a lesões óssea (LIMA *et al.*, 2017).

4. DISCUSSÃO

Os bisfosfonatos são classificados como uma classe de medicamentos de considerável utilização no mundo para tratar doenças como, Osteoporose e Osteopenia. Dentre os fármacos existentes o Alendronato de sódio é o fármaco mais prescrito e o mais eficaz, destacando-se a osteonecrose dos maxilares como um dos efeitos adversos desses medicamentos (MALLMANN, 2015). Junior *et al.* (2016) afirmam em seu estudo de revisão bibliográfica que o Alendronato que pertence a uma classe medicamentosa dos bisfosfonatos, é administrado por via oral e sendo pouco absorvido pelo intestino faz-se necessário sua utilização em jejum.

Em relação ao uso de bisfosfonatos Ferreira *et al.* (2017) destacam que em cerca de três milhões de pacientes com câncer no mundo, foram introduzidos os bifosfonatos intravenosos como opção de tratamento, sendo que um número significativo de pacientes recebeu bifosfonatos orais como Alendronato. Entretanto para Lavor (2018) o meio que ocorre uma manifestação mais eficaz ainda é desconhecido, no entanto, o melhor resultado foi percebido de acordo com o tipo de bisfosfonatos, e sua via de administração.

Conforme Santos *et al.* (2020) relataram em seu estudo, o fato de ocorrer a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos são relacionados de acordo com a dose, via de administração e com a duração do tratamento, tornando-se mais comum em pacientes que fazem tratamento por via intravenosa, por um determinado tempo (3 anos), com aplicações mensais.

Segundo Lima *et al.* (2017) a patologia da osteonecrose induzida por bisfosfonatos precisa ser melhor esclarecida. Alguns autores apontam que a infecção se relaciona com o desenvolvimento da lesão, levando em consideração que a presença de infecção na cavidade bucal é fator de risco para tal patologia. Essa anomalia está relacionada a algumas atuações casuais, procedimentos odontológicos invasivos, traumas locais, uso de corticoides, drogas antigênicas, inserindo os bisfosfonatos utilizados para o tratamento de complicações de metabolismo ósseo e oncológicos (FILGUEIRA *et al.*, 2018). Galvão e Moura, 2019 declaram que a maior probabilidade de manifestações da osteonecrose está em procedimentos orais invasivos, como por exemplo, cirurgias.

De acordo com Oliveira e Neto (2016) são apontados como fatores de risco para que aconteça o desenvolvimento de osteonecrose, cirurgias dento-alveolares, as quais agravam sete vez mais o risco, imunossupressão, diabetes Millitus, infecção periodontais, periocoronais e periapical, corticoides e agentes quimioterápicos.

Como a osteonecrose dos maxilares é uma doença pouco conhecida, ainda não possui tratamento baseado em referências padronizadas, para cada caso é direcionado um protocolo, dependendo do estágio da doença tem sido descrito ressecções ósseas, antibioticoterapia, desbridamento, irrigação local com solução antimicrobiana, oxigenação hiperbárica, sequestrectomia, laserterapia, utilização de plasma rico em plaquetas ozonioterapia (ZANATA *et al.*, 2014). Sendo de suma importância que o cirurgião-dentista entenda a farmacologia e aplicação dos bisfosfonatos (CHAVES *et al.*, 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão constatou que o uso dos bisfosfonatos nos dias atuais atende a uma grande demanda devido as patologias em que essa classe medicamentosa está sendo utilizada. Acredita-se que, apesar de seus benefícios, ainda é necessária a consciência dos efeitos adversos que podem ocorrer devido ao seu uso. A osteonecrose maxilar é um efeito adverso dessa terapia medicamentosa, sendo assim, a atuação de um cirurgião-dentista é considerada como sendo de grande importância, sobretudo, no que diz respeito à prevenção, a qual é essencial no tratamento dessa patologia. Da análise dos estudos abordados nesta revisão o melhor tratamento é a prevenção, ou seja, quando for necessário usar esta medicação da parte médica é preciso antes verificar a necessidade do paciente em relação à sua saúde oral e realizar os mesmos antes de iniciar o uso destes fármacos.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, J. **Osteonecrose Maxilar associada ao uso de Bifosfonatos**. Instituto Universitário Egas Moniz. 2018. 60 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Dentária) - Universidade Estadual de Maringá, (UEM) – Maringá. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/23520> Acesso em: 20 de set. 2020.
- BARIN, L. M. *et al.* **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: Uma Revisão de Literatura**. Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2016; 28(2): 126-34, mai-ago Disponível em: <https://scholar.google.com/scholar?oe=utf-8&client=firefox-b-ab&um=1&ie=UTF8&lr&q=related:VjwHh36LuvqUyM:scholar.google.com/>> Acesso em 21 de fev. 2021.
- BARBOSA, I. M. G. ALBUQUERQUE, G. G. AMORIM, J. S. **L-PRF como tratamento de pacientes com osteonecrose: Revisão de Literatura**. da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Admin/Documents/TCC/tratamento.pdf> Acesso em: 20 de set. de 2020.
- CARVALHO, L. *et al.* **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção**. CES. Odontologia. Julho – dezembro, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Admin/Documents/TCC/tratamento-%20diagnostico.pdf>. Acesso em: 29 de out. de 2020.
- COSTA, J. S. **Tratamento para osteonecrose dos maxilares induzidos por drogas antirreabsortivas uma Revisão De Literatura**. 2020/2021. 35 f. Trabalho de Conclusão de Curso. (Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – Curso de Odontologia). Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/costa.pdf> Acesso em 11 de abr. de 2021.
- CHAVES, R. A *et al.* **Bifosfonatos e Denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia**. Revista Brasileira Multidisciplinar – REBRAM. Vol. 21, n.2, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/chaves.pdf> Acesso em: 29 de nov. de 2020.
- FERREIRA, G. E *et al.* **Uso de bifosfonatos em idosos: complicações e condutas em odontologia**. Revista Intercâmbio - vol. X – 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/207-604-1-PB.pdf> Acesso em 14 de mar. de 2021.
- FILGUEIRA, S. L. **Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos**. Revista Científica Multidisciplinar das Faculdades São José - Ciência Atual, Rio de Janeiro. Volume 13, Nº 1. 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/filgueira.pdf> Acesso em 9 de mar. De 2021.

GALVÃO, L. G. MOURA, R. P. **Uso de bifosfonatos e sua relação com a Osteonecrose dos maxilares**. 2019. 33 f. (Trabalho de Conclusão de Curso - Universidade de Taubaté, São Paulo) Disponível em:
file:///C:/Users/Admin/Downloads/Leticia%20Goncalves%20Galvao_Rafaella%20Porto%20de%20Moura(3).pdf Acesso em 12 de mar. de 2021.

HEGGENDORN, L. F et al. **Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol**. Spec Care Dentist 36(1): 43-47, 2016. Disponível em: file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/heggendorn2015-%20ingles.pdf Acesso em 23 de set. 2020.

JUNIOR, A. A. C. P *et. al* **Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de bifosfonatos. Artigo caso clínico**. Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac., Camaragibe v.17, n.1, p. 40-45, jan./mar. 2017. Disponível em:
<https://www.revistacirurgiabmf.com/2017/01/Artigos/08ArtigocasoclinicoOsteonecrose.pdf> Acesso em: 28 abr. de 2021.

JUNIOR, H. H. T. **Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura**. Revista científica multidisciplinar das faculdades São José. Ciência Atual. Rio de Janeiro. Volume 8, nº 2 2016. Disponível em: <http://www.cnad.edu.br/revista-ciencia-atual/index.php/cafsj/article/viewFile/151/132>
Acesso em 11 de abr. de 2021.

LAVOR, F. A. A. **Osteonecrose associada ao uso do bifosfonato na implantodontia**. 2018. 29 f. Monografia – (Especialização em Implantodontia) Centro Cariense de Pós-Graduação - CECAP, da Academia Cearense de Odontologia. Universidade Estadual do Ceará. Cariri/Ceará. Disponível em:
file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/lavor.pdf Acesso em 12 de fev. de 2021.

LIMA, B *et al*. **Perfil microbiológico bucal dos pacientes portadores de osteonecrose maxilar induzida por bifosfonatos**. Rev. Investig, Bioméd, 2017. Disponível em: file:///C:/Users/Admin/Downloads/131-353-1-PB%20(2).pdf_. Acesso em 02 de abr. de 2021.

MALLMANN, B. **Avaliação da correlação entre uso de bifosfonatos orais e confiabilidade do exame CTX para predizer risco de osteonecrose dos maxilares**. 2015. 55 f. (Trabalho de Conclusão de Curso - UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL - FACULDADE DE ODONTOLOGIA) Disponível em:
<https://lume.ufrgs.br/handle/10183/26453/browse?type=author&value=Mallmann%2C+Bruna+Schweig> .Acesso em: 28 abr. de 2021.

MOURÃO, C.F.A.B.; MOURA, A.P.; MANSO, J.E.F. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura**. Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço. Rio de Janeiro. v. 42, n. 2, p. 113-117, abr.-jun. 2013. Disponível em:
file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/OsteonecroseRBCCP2013.pdf
Acesso em 19 de mar. de 2021.

OLIVEIRA, S. NETO, O. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato**. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Researc. Vol.14, n.1, pp.31-34 (Mar - Mai 2016. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20160227_232735.pdf Acesso em: 28 abr. 2021.

RIBEIRO, G. H. **Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento**. Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY, 2018. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/ribeiro.pdf> Acesso em 12 de abr. de 2021.

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

SALES, K. CONCEIÇÃO, L. S. **A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma Revisão de Literatura**. J Business Techn. 2020. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/562-1858-1-PB.pdf> Acesso em 10 de set. de 2020.

SANTOS, W. B *et al.* **Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bifosfonatos: relato de caso**. Revista Eletrônica Acervo Saúde / Electronic Journal Collection Health, 2020. Disponível em: [file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/2398-Artigo-23957-1-10-20200217\(1\).pdf](file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/2398-Artigo-23957-1-10-20200217(1).pdf)> Acesso em 23 de mar. de 2021.

SILVA, E. C. A *et al.* **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: Recidiva após radioterapia de cabeça e pescoço**. Rev Odontol Bras Central 2015;24(68), 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/silva%202015.pdf> Acesso em 21 de fev. 2021.

TRUJILLO, A. DITZEL, A. S. MANFRON, A. P. T. **Características radiográficas de pacientes com Osteonecrose por Bifosfonato: revisão de literatura**. Rio Grande do Sul. Revista Gestão & Saúde, 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/Admin/Documents/TCC/tabela%20osteonecrose.pdf> Acesso em: 15 set. 2020.

VIEIRA, L. P. G. **Desenvolvimento de material informativo sobre osteonecrose maxilar relacionado ao uso de Bifosfonatos**. 2014. 30f. Trabalho de Conclusão de Curso. (Ciências da Saúde) Universidade Estadual de Londrina). Londrina/Paraná, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/LARISSA%20PAULA%20GON%C3%87ALVES%20VIEIRA.pdf> Acesso em 30 de set. de 2020.

ZANATA, A *et al.* **Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo**. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, 4;55(2):115–120, 2014. Disponível em: <file:///C:/Users/Usu%C3%A1rio/Downloads/zanatta.pdf> Acesso em jan. de 2021.