

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIGUAIACÁ
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA

EMILY FERREIRA PORTELA

**CONSIDERAÇÕES ODONTOLÓGICAS SOBRE NECROSE DOS
MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS**

GUARAPUAVA

2022

EMILY FERREIRA PORTELA

**CONSIDERAÇÕES ODONTOLÓGICAS SOBRE NECROSE DOS MAXILARES
ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Cirurgião Dentista pelo Centro Universitário UniGuairacá de Guarapuava.

Professora Orientadora: Dr^a: MARIANA RINALDI

GUARAPUAVA

2022

Dedico este trabalho a todo o curso de Odontologia da Universidade Guairacá, corpo docente e discente, a quem fico lisonjeado por dele ter feito parte. Também a todos os que me ajudaram ao longo desta caminhada. E como não há exemplo maior de dedicação do que o nossos pais. Aos meus queridos pais, que tanto admiro, dedico o resultado do esforço realizado ao longo deste percurso

AGRADECIMENTOS

Gratidão é o sentimento que tenho para com Deus, pois Ele foi essencial em todas as minhas conquistas e superações. Permitindo que tudo isso acontecesse, ao longo de minha vida, que em todos os momentos é o maior mestre que alguém pode conhecer. Obrigada pelos teus planos para minha vida, pois são sempre maiores que meus próprios sonhos. E por tudo que conquistei até agora, mas peço a Ele para me dar sabedoria para conquistar muito mais.

Sou grata aos meus pais Zeni e Max por sempre me incentivarem e acreditarem que eu seria capaz de superar os obstáculos que a vida me apresentou, que, aliás, foram muitos, mas sempre estiveram comigo me ajudando a passar por todos, sem contar por todo amor recebido. E também por me proporcionarem o melhor presente da minha vida, meu irmão João Antônio.

Agradeço à minha orientadora, Mariana Rinaldi por sempre estar presente para indicar a direção correta que o trabalho deveria tomar e incentivando nas trocas de temas, sempre acreditando no meu potencial e que apesar da intensa rotina de sua vida aceitou me orientar neste trabalho. As suas valiosas indicações e conhecimentos passados fizeram toda a diferença.

Sou grata aos professores Wolnei Centenaro e Daiza pelo apoio técnico prestado durante o desenvolvimento do trabalho. Cuja dedicação e atenção foram essenciais para que fosse concluído satisfatoriamente.

Também quero agradecer à Universidade Guairacá e o seu corpo docente que demonstrou estar comprometido com a qualidade e excelência do ensino.

Agradeço aos meus amigos (as) que sempre estiveram ao meu lado, grata pela amizade incondicional e pelo apoio demonstrado ao longo de todo o período de tempo em que me dediquei a este trabalho, vocês são sensacionais.

Às pessoas com quem convivi ao longo desses anos de curso, que participaram direta ou indiretamente, que me incentivaram e que certamente tiveram impacto na minha formação acadêmica.

Que Deus abençoe todos...

RESUMO

Portela, E.F. **Considerações Odontológicas sobre necrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Guarapuava: Centro Universitário Uniguairacá; 2022.

O uso dos bifosfonatos (BFs) vem desde aproximadamente o ano de 1960. Inicialmente era utilizado para tratamento de metástases ósseas e algumas outras doenças, começando a serem apresentados como terapia de primeira linha para prevenir fraturas osteoporóticas, justamente por serem agentes antirreabsortivos. Com o aumento das suas prescrições, o mesmo foi considerado a droga mais prescrita para osteoporose, decorrente de sua utilização começou algumas aparições de complicações associadas a esse fármaco. Estudos mostram que o uso desse medicamento pode acarretar efeitos como esofagite, falência renal, úlcera péptica e mialgia, como também podem causar a osteonecrose dos ossos maxilares. Na osteonecrose seu desenvolvimento se caracteriza por uma área de exposição óssea que não se repara em poucas semanas, acometendo pacientes expostos ao uso de BF's. O objetivo desta revisão de literatura foi citar as considerações da parte odontológica sobre a necrose dos maxilares decorrente do uso dos medicamentos bifosfonatados.

Palavras-chave: Bifosfonatos; Maxilares; Osteonecrose.

ABSTRACT

Portela, E.F. **Dental considerations on jaw necrosis associated with the use of bisphosphonates.** [Completion of course work] Graduation of Dentistry. Guarapuava: UniGuairacá University Center; 2022.

The use of bisphosphonates (BFs) dates back to approximately 1960, when they were initially used to treat bone metastases and some other diseases, and began to be presented as first-line therapy to prevent osteoporotic fractures, precisely because they are antiresorptive agents. With the increase of its prescriptions, it was considered the most prescribed drug for osteoporosis, and due to its use some complications associated with this drug started to appear. Studies show that the use of this drug may cause effects such as esophagitis, renal failure, peptic ulcer and myalgia, as well as osteonecrosis of the jawbone. The purpose of this literature review was to cite dental considerations about jawbone necrosis resulting from the use of bisphosphonate drugs.

Keywords: bisphosphonates; Jaws; Osteonecrosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	-	Estágios que determinam a gravidade e aspectos clínicos	15
----------	---	---	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. PROPOSIÇÃO	11
3. REVISÃO DE LITERATURA	12
4. DISCUSSÃO	14
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	17
REFERÊNCIAS.....	18

1. INTRODUÇÃO

O uso dos bifosfonatos (BFs) vem desde 1960, aonde eram utilizados para tratamento de metástases ósseas, controle do metabolismo do cálcio, câncer de pulmão e algumas outras doenças (OLIVEIRA et al., 2021).

Esse medicamento é frequentemente usado na osteomodulação, em doenças ósseas, as quais Granate-Marques et al., (2019), citou como benignas: osteoporose, doença de Paget e osteogênese imperfeita, e as malignas como o mieloma múltiplo e metástases ósseas relacionadas a canceres de próstata e mama (OLIVEIRA et al., 2021).

Tal fármaco reduz a reabsorção óssea, estimulando a atividade osteoblástica e a apoptose de osteoclastos, promovendo um aumento da densidade e assim parando a progressão de perda óssea (DOTTO, A.C., 2011).

Os bisfosfonatos são apresentados como terapia de primeira linha para prevenir fraturas osteoporóticas, justamente por serem agentes antirreabsortivos (GATIS, M.C.Q. et al., 2021).

De acordo com Izquierdo et al., (2011), o uso desse medicamento pode acarretar efeitos adversos como esofagite, falência renal, úlcera péptica e mialgia. Na mesma linha de raciocínio Rigo et al., (2017), mostra que a osteonecrose dos ossos maxilares também é um efeito adversos do uso de bifosfonatos.

No período de 2003 a 2004 estima-se que foram realizadas aproximadamente 22 milhões de prescrições de alendronato nos Estados Unidos. Por esses fatores os BFs são considerados a droga mais prescrita para tratamento de osteoporose no mundo (ADA, 2006).

Com todo esse crescimento e aumento da utilização dos bifosfonatos, começou a aparecer as primeiras complicações associadas a essa utilização, como mialgias e esofagite (HILLNER, B.E. et al., 2000; GROEN, P.C. et al., 1996).

A osteonecrose decorrente de bifosfonatos (ONMB) teve seu primeiro relato em 2003, aonde foram demonstradas 36 lesões ósseas em maxilares, tais pacientes faziam uso de pamidronato ou zoledronato, aonde as lesões foram descritas como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave (MARX, R.E, 2003).

Com isso, a ONMB começou a ser uma entidade significativa na qualidade de vida dos pacientes que fazem uso desse fármaco (MARX, R.E, 2003).

No entanto, a ONMB permanece indefinida em questões de:

- Variedade de sinais e sintomas clínicos;
- Medidas preventivas;
- Efeitos da interrupção do uso de bifosfonatos;
- Indicadores de prognósticos e a etiologia;
- Efetividade e eficiência de tratamento;

A presente revisão de literatura tem por objetivo citar as considerações da parte odontológica sobre a necrose dos maxilares decorrente do uso dos medicamentos bifosfonatados.

2. PROPOSIÇÃO

O propósito do presente estudo foi fazer uma revisão de literatura sobre as considerações odontológicas da necrose em maxilares provinda do uso de bifosfonatos.

3. REVISÃO DE LITERATURA

Os bisfosfonatos (BF's) são análogos sintéticos do pirofosfato, um regulador endógeno da mineralização óssea (CRÉPIN, S. et al., 2010).

Por serem agentes antirreabsortivos potentes, os bisfosfonatos representam a terapia de primeira linha para a prevenção de fraturas osteoporóticas. Os bifosfonatos ficam incrustados no novo osso na fase anabólica de remodelação, ligando-se a hidroxapatita, permanecendo inerte. Havendo reabsorção óssea, os BF's são liberados na lacuna ácida criada pelos osteoclastos e são absorvidos pelas células, nos BF's que não apresentam nitrogênio induzem a apoptose do osteoclasto ao se ligar ao ATP (KATES; ACKERT-BICKNELL, 2016) e os que possuem nitrogênio inibem a farnesil pirofosfato sintase, enzima chave na via do mevalonato (CHAPURLAT, R.D.; DELMAS, P.D., 2006).

O desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares, caracterizada por uma área de exposição óssea que não se repara em oito semanas (KHOSLA et al., 2007), acomete pacientes expostos ao uso de BFs sistêmico e, pacientes não submetidos a radioterapia no complexo maxilomandibular (COSTA, L.L.R. et al., 2019).

A característica clínica e sintomas podem causar limitações na vida dos pacientes portadores, entre elas estão: distúrbios mastigatórios, úlceras, mucosa bucal dolorosa e inchada, sinusites crônicas, desconfigurações faciais, fala prejudicada, dificuldade de deglutição. Cujo mesmo, necessitam de acompanhamento com equipe multidisciplinar de saúde para controle e tratamento (FICARRA et al., 2005; VANNUCCHI, A.M. et al., 2005).

No tratamento de osteoporose alguns medicamentos interferem na remodelação óssea (formação do osso), o qual constantemente perde e refaz estruturas (PENONI et al., 2017).

Durante o uso desses medicamentos o paciente que necessitam de procedimentos odontológicos como implantes e exodontias, é indicado que procure um cirurgião dentista antes de iniciar o tratamento medicamentoso, pois as durações desses remédios podem durar mais de um ano, impedindo que o tratamento odontológico seja realizado (PENONI et al. 2017).

Aliás, para realizar tal intervenção o cirurgião dentista irá precisar que a remodelação óssea aconteça com intuito de fechamento alveolar após extração, ou implantes (PENONI et al. 2017)

De acordo com Carvalho et al., (2018), existem estudos indicando que o uso de medicamentos bifosfonatados associados a procedimentos odontológicos, apresentam riscos de osteonecrose.

A utilização de medicamentos para tratamento de osteoporose causa uma falta de vascularização, com isso ocorre à alteração da nutrição dos tecidos, provocando assim a osteonecrose. Pois, “a osteonecrose dos maxilares é uma alteração óssea que pode ser induzida pelo uso de drogas indicadas para o tratamento de pacientes com osteoporose e tumores malignos” (CARVALHO et al., 2018).

Com intuito de evitar procedimentos odontológicos invasivos durante a terapia com bifosfonatos, o ideal é uma correta adequação do meio bucal antes de sua administração, tratando as necessidades e realizando orientação da higiene oral (MENECHINI, 2017).

4. DISCUSSÃO

O mecanismo de ação é de acordo com a inativação, ou indução de morte das células osteoclásticas por apoptose, o que resulta em uma inibição da reabsorção óssea, que ao decorrer irá gerar um arcabouço ósseo compacto de baixa vascularização (VENÂNCIO et al., 2019).

Tais medicamentos possuem duas classes, cujos Nitrogenados (são mais potentes em decorrência de sua afinidade com as moléculas de nitrogênio combinadas com cálcio presentes no osso e a classe dos Não Nitrogenados (DORIGAN et al., 2021).

Com sua afinidade a estrutura óssea, ocorre um efeito acumulativo, que vai apresentar uma predileção a atividades osteoclásticas, alterando assim o metabolismo ósseo. Com isso, podem acontecer variedades de efeitos adversos, por exemplo, a osteonecrose dos maxilares. Cujo, a mesma é de grande relevância para a odontologia, pois é um quadro desafiador e limitante por possuir íntima relação com procedimentos cirúrgicos (DORIGAN et al., 2021).

De acordo com estudos, existe uma variação de incidência destes quadros com relação à via de administração dos bifosfonatos, aonde é possível observar que a via de administração com menor ocorrência de osteonecrose são os agentes antirreabsortivos. Sendo esta via, a mais prescrita para osteoporose, com destaque ao Aledronato, que é o mais utilizado nestes pacientes (PETROVIC et al., 2018; LECHNER et al., 2021).

Nota-se que a administração por via endovenosa (frequentemente usada em pacientes oncológicos), destaca-se por ser mais potente que os medicamentos bifosfonatos administrados por via oral, e por possuírem meia-vida que varia de 1-10 anos. Logo, os cuidados para prevenir a osteonecrose devem permanecer após o fim do tratamento com esta medicação (PETROVIC et al., 2018; SOUTOME et al., 2021).

De acordo com a AAOMS (Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais), (2014), só é possível confirmar a osteonecrose associada ao uso de medicamentos com existir os seguintes fatores:

- Presença de fístula intra ou extra-oral, tratamento atual ou histórico de tratamento com agentes antirreabsortivos, exposição de estrutura óssea por mais de 8 semanas sem remissão e paciente sem histórico de realização de radioterapia nos maxilares ou doenças metastáticas dos maxilares (Ruggiero et al., 2014).

Tabela 1- Estágios que determinam a gravidade e aspectos clínicos.

Estágio 0	Sem sinais clínicos de sequestro ósseo e tem sintomas inespecíficos
Estágio 1	Presença de osso necrótico exposto sem presença de processo infeccioso
Estágio 2	Nota-se infecção
Estágio 3	Sequestros ósseos, infecção e sintomatologia dolorosa

(RUGGIERO et al., 2014; PAIVA et al., 2021).

Hoefert et al., (2014) aponta como um grande fator de risco para desenvolvimento desse quadro, as extrações dentárias, então se torna de suma importância o tratamento odontológico prévio ao início do uso de bifosfonatos, com intuito de se tornar possível o manejo e realização de todos os procedimentos para evitar intercorrências futuras ligadas a necessidade de exodontias.

Todavia, quando existe a indicação de extração dentária durante o uso de medicamentos bifosfonatados, deve-se levar em consideração a escolha em realizar um procedimento não-cirúrgico e conservador (HOEFERT et al., 2014).

De acordo com Silva et al., (2020):

O conceito da realização de exodontias minimamente invasivas vem sendo cada vez mais discutido quanto às suas inúmeras vantagens quando aplicado em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, sendo esta uma alternativa que visa evitar a osteonecrose dos maxilares. Apresentando características importantes na garantia da preservação alveolar e rebordo ósseo, que, corriqueiramente em exodontias convencionais, sofreriam injúria num nível maior.

De acordo com a AAOMS (Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, 2014), é utilizado o tratamento conservador nos estágios 0 e I, no estágio II é realizado desbridamento, já no estágio III faz-se o desbridamento total e abordagens cirúrgicas extensas (STARLING, I.R.N., 2018).

Ainda os autores Cordeiro, F.L.L; Gottardo, V.D. (2018), relatam que em pacientes que fazem o uso de bifosfonatos por via oral e não possuem fatores de risco, não haverá contraindicação absoluta para cirurgias, implantes e enxertos ósseos, podendo então ser realizado tais procedimentos. Contudo o profissional deve analisar a necessidade e possibilidade da interrupção da terapia medicamentosa com bifosfonatos antes da cirurgia e por todo seu tempo de cicatrização. Já em pacientes que fazem uso desse medicamento por via intravenosa, tais procedimentos passam a ser contraindicados.

Ruggiero et al., (2019), com objetivo de criar um protocolo de tratamento, formulou uma recomendação da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) de acordo com o estágio da doença, dividindo-se basicamente em conservador ou cirúrgico.

As conclusões de Hoefert et al., (2014) e Silva et al., (2020) são semelhantes quando o assunto é referente a exodontias e a tratamentos conservadores e minimamente invasivos.

Ruggiero et al., (2014) corrobora com a AAOMS (2014), aonde ambos citam protocolos de tratamento de acordo com o estágio da doença.

De modo geral, na pesquisa realizada na literatura, não existe um protocolo terapêutico baseado em evidências, por ser uma doença relativamente nova e de difícil manejo. Seus tratamentos variam de acordo com a experiência de cada profissional/instituição e também de seus resultados

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É possível observar que a anamnese feita com qualidade junto com os conhecimentos das condições sistêmicas do paciente, se torna um requisito obrigatório para um resultado final adequado diante dos tratamentos efetuados.

Bem como é necessário citar a extrema importância do conhecimento dos cirurgiões dentistas sobre as possíveis complicações e a correta maneira de proceder e informar o paciente

De maneira geral o uso dos bifosfonatos quando bem indicados, podem gerar uma ótima terapia para pacientes com patologias como, por exemplo, uma reabsorção óssea (prevenindo fraturas e destruição de tecidos nobres protegidos por estruturas ósseas), e através de sua correta prescrição associadas com cuidados é possível diminuir ou até mesmo prevenir a osteonecrose dos maxilares.

No entanto é possível perceber que se faz necessário a realização de mais estudos, para que haja aprofundamento nesse assunto, com intuito de melhor orientação profissional sobre uso de bifosfonatos e também suas indicações e contraindicações na área da odontologia..

REFERÊNCIAS

ADA. **Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations.** J Am Dent Assoc, 2006; 137(8):1144–50.

BROZOSKI, M.A, et al,. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.** Rev Bras Reumatol 2012;52(2):260-270. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbr/a/r5V35PrxMJ7xk9PJVyJn3JC/?format=pdf&lang=pt>.

CARVALHO, L. N. V.; DUARTE, N. T.; FIGUEIREDO, M. A.; ORTEGA, K. L. O. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção.** CES odontol. vol.31 n.2, Julho/Dezembro, 2018.

CHAPURLAT, R. D.; DELMAS, P. D. (2006). Drug insight: **Bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis.** Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism, 2(4), 211–238. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0121>

CORDEIRO, F. L, GOTTARDO, V.D. **Bifosfonatos na odontologia.** Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR. Vol.25,n.1,pp.44-48 (Dez 2018 – Fev 2019). Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202521.pdf

COSTA, L. L. R., MENDES, T. M., SANTOS, L. S., MENDES, P. H. C. (2019). **Análise do conhecimento e da conduta médica acerca da prevenção da osteonecrose dos maxilares pelo uso de bifosfonatos.** Revista da Universidade Vale do Rio Verde, 17(1),1-8. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v17i1.4981>

CRÉPIN, S., LAROCHE, M.L., SARRY, B., & MERLE, L. (2010). **Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review.** European journal of clinical pharmacology, 66(6), 547–554. <https://doi.org/10.1007/s00228-010-0822-5>

DE GROEN PC, LUBBE DF, HIRSCH LJ, DAIFOTIS A, STEPHENSON W, FREEDHOLM D., et al. **Esophagitis associated with the use of alendronate.** N Engl J Med 1996; 335(14):1016–21

DORIGAN, M. C., MATIAS, J. B., TOGNETTI, V. M., TORRES, S. **A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: uma revisão de literatura.** JResearch, Society and Development, 10(16), e92101623466, 2021.

DOTTO, A. C. **Osteonecrose dos maxilares induzida por Bifosfonatos-revisão de literatura e relato de caso.** Revista da Faculdade de Odontologia-UPF,16(2),229-233, 2011.

FICARRA, G. et al. **Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment.** J Clin Periodontol., v.32, n.11, p.8-1123, 2005.

FLEISCH H. **Bisphosphonates: mechanisms of action.** *Endocr Rev* 1998; 19(1):80–100.

GATIS, M.C.Q., et al. **Bifosfonatos e as repercussões nos maxilares: Uma revisão narrativa.** *Research, Society and Development*, v.10, n.9, e28410917923, 2021(CCBY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i9.17923>

GRANATE-MARQUES, A., POLIS-YANES, C., SEMINARIO-AMEZ, M., JANÉ-SALAS, E. & LÓPEZ-LÓPEZ, J. **Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review.** *Medicina oral, patologia oral y cirugía buccal*. 24(2), e195–e203, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4317/medoral.22691>

HILLNER, B.E., INGLE, J.N, BERENSON, JR., JANJAN, N.A., ALBAIN, K.S., LIPTON, A., et al. **American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer.** American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *J Clin Oncol*, 2000; 18(6):1378–91

HOEFERT, S., GRIMM, M., SHARGHI, F., GEIST, A., KRIMMEL, M., REINERT, S. **Atraumatic tooth extraction in patients taking bisphosphonates: a review of literature and experience with three cases.** *Oral Maxillofac Surg*, 18(3):341–349, 2014.

IZQUIERDO, C. M., OLIVEIRA, M. G., WEBER, B. B. J.. **Terapêutica com Bifosfonatos: implicações no paciente odontológico: revisão de literatura.** *RFO UPF* 16(3),347-352, 2011.

KATES, S.L.; ACKERT-BICKNELL, C. L. (2016). **How do bisphosphonates affect fracture healing?.** *Injury*, 47 Suppl 1(0 1), S65–S68. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30015-8)

KHOSLA, S. et al., (2007). **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** *Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 22(10), 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>

LECHNER, J., VON BAEHR, V., ZIMMERMANN, B. **Osteonecrosis of the jaw beyond bisphosphonates: Are there any unknown local risk factors? Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry**, 13:21–37, 2021.

MARX, RE. **Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115–7.

MENEGHINI, LARAH SARNAGLIA et al. **Evaluation of risk factors for osteonecrosis in patients using biophosphonates.** *HUCAM / UFES Braz. J Periodontol.*, v.27, June 2017

OLIVEIRA, K.L.A.M., et al., **Bisphosphonates and their indication to prevent bone density loss in cancer therapy**. Research, Society and Development, v. 11, n. 4, e27611421577, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i4.21577>

PAIVA, C. et al., **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática**. J Research, Society and Development, 10(5), e15510514740, 2021.

PENONI, D. C.; LEÃO, A. T. T.; FERNANDES, T. M.; TORRES, S. R.. **Possíveis ligações entre a osteoporose e a doença periodontal**. Revista brasileira de reumatologia, v. 57, n. 3, p. 270–273, 2017

PETROVIC, I., ROSEN, E. B., MATROS, E., HURYN, M., SHAH, J. P. **Oral rehabilitation of the cancer patient: a formidable challenge**. J SurgOncol, 117(8):1729–35, 2018.

RIGO, R. F., GOMES, F. V., MAYER, L. **Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de bifosfonatos: revisão de literatura**. Revista da AcBO, 6(1), 31-37, 2017.

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

SIGESMUNDO, W.B., et al., **Doença periodontal e a relação com a osteoporose, diabetes e o período de senectude da mulher**. Faculdade Multivix da Nova Venécia. 24 de Novembro de 2021.

SILVA, L. F., SILVA, L. A., SILVA, G. G., PAIVA, D., LIRA, K. B., PINHEIRO, J. **Conceitos Atuais Em Exodontia Atraumática: revisão de literatura**. Revista de Odontologia da Braz Cubas, 10(1):34-45, 2020.

SOUTOME, S. et al., **Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients**, Sci Rep, 11(1):1–8, 2021.

STARLING, I.R.N. **Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti-reabsortivos: Relato de Caso e Revisão de Literatura**. Faculdade de Odontológico, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018.
Disponível em:
https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&url=https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ODON-B8EMYD/1/monografia___isabela_rizel_nogueira_starling.pdf&ved=2ahUKEwjmv5GyoZ74AhWErpUCHfVjBkUQFnoECAoQAQ&usg=AOvVaw29AejPECTKGz0sbi7QI5XB

VANNUCCHI, A. M. et al. **Osteonecrosis of the jaw associated with zoledronate therapy in a patient with multiple myeloma**. Br J Haematol., v.128, n.6, p.738, 2005

VENÂNCIO, R., DANTAS, F., EUZÉBIO, R. **Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAN)**. *Salusvita*, 38(4):1093–1105, 2019.