

OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA E PROTOCOLO PARA PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS

Gabriela Cristina Martins de Lima

Izabella Lopes Dos Santos

Graduandas do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José.

Orientadora

Prof. Kelly Tambasco Bezerra

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma condição em que há osso necrótico exposto na região maxilofacial, inicialmente associada ao uso de bisfosfonatos e posteriormente ampliada para incluir outras terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas. A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) define ONM como exposição óssea dos ossos maxilares por pelo menos oito semanas em pacientes tratados com esses medicamentos, exigindo uma abordagem interdisciplinar para diagnóstico e tratamento. Os bisfosfonatos suprimem a remodelação óssea mediada pelos osteoclastos, enquanto o denosumab e os agentes antiangiogênicos têm efeitos semelhantes de forma diferente. A AAOMS classifica ONM em estágios, com procedimentos odontológicos invasivos sendo fatores de risco significativos. O manejo da ONM é desafiador e requer estratégias atualizadas por parte dos cirurgiões-dentistas. Este estudo revisa a literatura sobre ONM e propõe um protocolo para orientar a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos, especialmente extrações dentárias, em pacientes diagnosticados com ONM.

Palavras-chave: Osteonecrose, Maxilares e Bisfosfonatos

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) is a condition characterized by exposed necrotic bone in the maxillofacial region, initially associated with the use of bisphosphonates and later expanded to include other antiresorptive and antiangiogenic therapies. The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) defines ONJ as bone exposure in the maxillary bones for at least eight weeks in patients treated with these medications, requiring an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment. Bisphosphonates suppress bone remodeling mediated by osteoclasts, while denosumab and antiangiogenic agents have similar effects in different ways. AAOMS classifies ONJ into stages, with invasive dental procedures being significant risk factors. Managing ONJ is challenging and requires updated strategies by dentists. This study reviews the literature on ONJ and proposes a protocol to guide the performance of dental surgical procedures, especially tooth extractions, in patients diagnosed with ONJ.

Keywords: Osteonecrosis, Maxillary bones, Bisphosphonates.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose é uma doença em que há osso necrótico exposto ou que pode ser explorado por meio de fístula na região maxilofacial (Foncea et al; 2020). A osteonecrose dos maxilares foi descrita pela primeira vez em 2003 (Marx, 2003). Inicialmente esse processo foi relacionado ao uso de bisfosfonatos, sendo denominado osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos, porém em 2014 devido ao crescente número de casos envolvendo maxila e mandíbula associada a outras terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas a nomenclatura foi modificada para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) (Neville et al., 2016).

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) define a OMRM como uma exposição óssea dos ossos maxilares presente há no mínimo 8 semanas em pacientes tratados com medicações antirreabsortivas ou antiangiogênicas e que não tenham sido submetidos a sessões de terapia na região de cabeça (AAOMS, 2014). As características, o diagnóstico e o tratamento deste quadro devem ser avaliados e tratados por uma equipe interdisciplinar, visto que os medicamentos que induzem a OMRM são prescritos para métodos terapêuticos sistêmicos, como o tratamento do câncer e da osteoporose (Hupp et al., 2015).

A AAOMS classifica a OMRM em estágios: **Em risco** - sem osso necrótico aparente em indivíduos que foram tratados com bisfosfonatos orais ou intravenosos; **Estágio 0** - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas; **Estágio 1** - osso necrótico exposto ou sondável através de uma fístula, assintomático e sem sinais de infecção; **Estágio 2** - osso necrótico exposto ou sondável através de uma fístula associado à infecção, dor e eritema na região de exposição com ou sem drenagem purulenta; e **Estágio 3** - osso necrótico exposto e fístula em pacientes com dor e infecção acompanhado por um ou mais dos seguintes itens: osso exposto estendendo-se além da região do osso alveolar, fístula extraoral, fraturas

patológicas, comunicação buco-sinusal ou buco-nasal ou osteólise estendendo-se à borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar (AAOMS, 2014).

As opções de tratamentos ainda são controversias e desafiadoras acerca da realização do tratamento. Contudo, a AAOMS, em 2020, propõe que seja descontinuada a utilização de bisfosfonatos nos pacientes que estão submetidos a terapia por via oral a mais de três anos, desde que suas condições sistêmicas permitam. Entretanto, autores alegam que este método é ineficaz em decorrência da elevada permanência dessas drogas no organismo (RUGGIERO et al., 2022).

A exposição óssea pode ocorrer espontaneamente ou, mais comumente, após uma intervenção do cirurgião-dentista (Hupp et al., 2015). Estudos têm demonstrado que procedimentos odontológicos invasivos são um fator de risco para o desenvolvimento da OMRM (Soutome et al., 2021). Segundo o documento da AAOMS de 2014, as cirurgias dentoalveolares foram identificadas como um elemento significativo de predisposição ao surgimento da OMRM e, portanto, procedimentos eletivos, como exodontias, alveoloplastias e implantes não devem ser realizados nos pacientes em terapia com antirreabsortivos ou antiangiogênicos. No entanto, a maioria dos dentes que necessitam de extração estão associados a infecções locais, como doença periodontal ou lesão periapical, e a infecção odontogênica está associada ao alto risco de OMRM (Soutome et al., 2021).

A OMRM afeta negativamente a qualidade de vida, produzindo morbidade significativa e lesões que não respondem a modalidades convencionais de tratamento. Os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar dor severa devido à exposição do osso necrótico que se torna secundariamente infectado após sua exposição à cavidade oral (Hupp et al., 2015). Portanto, é essencial que os cirurgiões-dentistas estejam atualizados quanto as estratégias de diagnóstico, estadiamento e manejo dos pacientes (Ruggiero et al, 2014).

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1- . FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE OMRM

O uso dos bifosfonatos e sua correlação com a osteonecrose é associado ao tempo de uso da medicação e a via com a qual é administrado. Os efeitos secundários da medicação

aumentam de acordo com a duração da utilização pelos pacientes, assim como a potência do medicamento, explicando o motivo pelo qual a osteonecrose tem seu risco aumentado em indivíduos que utilizam esta terapia medicamentosa a mais de 3 anos. Os efeitos graves da osteonecrose são resultados tanto pelas formas intravenosas como pelas formas orais desta classe de fármacos, porém, foi relatada a Food and Drug Administration (FDA) que nos últimos 7 anos, a osteonecrose da maxila e da mandíbula foi diagnosticada em mais de 4.000 pacientes, sendo a maioria desses casos resultado da administração intravenosa de bifosfonatos (GuttenbergSA, 2008).

É notório a importância de os profissionais de saúde reconhecerem os sinais e sintomas da OMRM, e em conjunto, estar cientes dos fatores de risco que podem contribuir para desenvolvimento e gravidade da doença. A literatura descreve alguns fatores que podem estar associados à sua progressão e intensidade, como o uso de corticosteroides, infecções dentárias pré existentes, anemia, diabetes mellitus, imunossupressão ou insuficiência renal, má higiene oral e tabagismo, sendo esses fatores, portanto, possíveis riscos potenciais para o desenvolvimento da OMRM (Sven Otto *et al.*, 2018)

Segundo Andrade, Eduardo D. o CTX- plasmático é um marcador bioquímico de remodelação óssea, sendo empregado para estimar o nível de atividade metabólica do tecido ósseo em pacientes com osteopenia ou osteoporose. O CTX não um marcador de previsão suficiente para prever o risco para OMRM.

2.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E RADIOGRÁFICAS

A apresentação clínica mais comumente observada na OMRM é a exposição de tecido ósseo necrótico principalmente em mandíbula. Os pacientes podem estar assintomáticos ou apresentar dor intensa devido ao osso necrótico que se torna secundariamente infectado após sua exposição a cavidade oral. Os pacientes se queixam de halitose e dificuldade para se alimentar. Pode-se observar também presença de secreção purulenta, tumefação no tecido moleadjacente, fístula cutânea, mobilidade dentária e fraturaóssea patológica (Neville *et al.*, 2016; Hupp *et al.*, 2015).

Nos estágios iniciais não são identificadas alterações radiográficas. Com a progressão da osteonecrose, as radiografias panorâmicas revelam uma acentuada radiopacidade nas cristas alveolares. Nos casos mais graves observa-se uma imagem radiolúcida mal definida, com aspecto de roído por traças, com ou sem sequestro ósseo radiopaco central(Neville *et al.*, 2016; Hupp *et al.*, 2015).

2.3. MODALIDADES DE TRATAMENTO PARA OMRM

Os tratamentos para OMRM possuem diversas modalidades, sendo classificados em tratamentos cirúrgicos ou não cirúrgicos, onde a eleição do tipo de tratamento é baseada no estadiamento clínico do paciente. Os principais objetivos dessas terapêuticas são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão da necrose óssea (VILELA-CARVALHO *etal*; 2018).

Os tratamentos atuais variam de manejo conservador(incluindo uso de antibióticos a longo prazo),oxigenioterapia hiperbárica, desbridamento a laser do osso afetado para excisão

radical (M. Nisi *et al.*, 2016). Entretanto, a modalidade cirúrgica de tratamento é a orientação atual da AAOMS, sendo considerada eficaz em qualquer estágio da doença e em pacientes que anteriormente foram submetidos a medidas conservadoras e que não foram, ou não serão, bem sucedidas ou apropriadas. Entre as abordagens com maior taxa de sucesso de cicatrização da OMRM, incluem-se remoção completa do osso necrótico, suavização das bordas ósseas afiadas e fechamento metuculoso da ferida, em conjunto com a utilização de antibiótico perioperatório (Sven Otto *et al.*, 2018).

Na literatura atual, indica-se como padrão de tratamento a remoção do osso necrótico, sendo considerado eletivo somente no Estágio 1, e nos Estágios 2 e 3 manejo obrigatório para prognóstico positivo (ESSA PARTE FAZ SENTIDO?). Além da remoção cirúrgica, o tratamento no Estágio 1 inclui uma terapia conservadora com orientações ao paciente de melhora na higiene bucal, tratamento de doenças dentárias e periodontais ativas e enxaguatórios bucais com antibiótico tópicos. No Estágio 2, é necessário o tratamento cirúrgico para remoção de osso necrótico, antibióticos sistêmicos para tratar qualquer infecção e caso o paciente não queira ou não possa ser tratado cirurgicamente, deve-se tratar os sintomas. E no Estágio 3, sendo o mais severo, é indicado também a remoção cirúrgica do osso necrótico, ressecção da mandíbula em casos extensos e o uso de antibióticos para tratar infecções (Sven Otto *et al.*, 2018).

A pentoxifilina é um derivado de metilxantina que foi originalmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar doença arterial periférica. A pentoxifilina (PTX) é um inibidor não seletivo de nucleotídeos cíclicos fosfodiesterase (PDE) que inibe a adenosina cíclica. O efeito geral da PTX leva a melhora do fluxo sanguíneo periférico, aumentando a vasodilatação, reduzindo o fluxo sanguíneo viscosidade e aumentando a flexibilidade dos eritrócitos (Neuner *et al.*, 1994; Magnusson *et al.*, 2008).

Os tocoferóis são uma classe de produtos químicos orgânicos que consistem em vários fenóis metilados. Esses compostos produzem efeitos antioxidantes para proteger as membranas celulares de peroxidação lipídica e são conhecidos por inibir parcialmente a transformação fator de crescimento-B1. Os tocoferóis também reduzem a inflamação e os tecidos fibrosos. Eles são potentes eliminadores de radicais de oxigênio que reduzem a danos dos radicais livres gerados durante o estresse oxidativo e protegem membranas celulares (Delanian *et al.*, 2005; Lyons e Brennan 2017).

A combinação PTX e tocoferol (protocolo PENTO) foi previamente descrita como apresentando efeito sinérgico positivo em tratamento de osteorradionecrose, MRONJ e osteomielite; No entanto, seu mecanismo de ação permanece obscuro. Sendo assim, Estudos futuros que apresentem o potencial terapêutico e eficácia profilática desta terapia para pacientes de alto risco devem ser considerados. (Delanian *et al.*, 2011)

Muitas evidências sugerem que a pentoxifilina em associação com o tocoferol é um tratamento barato, seguro e eficaz para a osteorradionecrose da mandíbula (Martos Fernandez *et al.*, 2018).

A pentoxifilina e o tocoferol são úteis no tratamento não invasivo da MRONJ. A prescrição do protocolo PENTO foi relatada como bem tolerada, com efeitos colaterais mínimos e barata quando comparada com outras modalidades de tratamento não cirúrgico. Devido às diferenças na duração do tratamento e nas doses ideais entre os estudos analisados, são necessários estudos sobre o mecanismo de ação do protocolo PENTO, especificamente em relação ao tratamento da MRONJ, para apoiar recomendações definitivas.

A terapia de HBO é o uso de oxigênio 100% a uma pressão superior à atmosférica, produzindo espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que sinalizam a remodelação óssea, proporcionando a mobilização de células tronco, diminuição do edema e a inflamação, aumentando a atividade antimicrobiana, a vasculogênese e a regeneração tecidual .(VESCOVI,2010).

A apoptose induzida pelas drogas anti reabsortivas pode ser suprimida por citocinas sensíveis ao oxigênio. HBO pode ser também útil no tratamento da MRONJ devido ao seu efeito bactericida, atividade contra espécies anaeróbicas, uma melhoria das infecções necrosantes e feridas hipóxicas, no controle do edema, redução da inflamação, mobilização de células-tronco, angiogênese e na proliferação celular. (FREIBERGER et al., 2007)

A HBO por si só não pode proporcionar a cura completa das lesões da OMRM e, portanto, deve ser considerada como parte de uma terapia multimodal. Embora os presentes achados na literatura sugiram que a HBO como tratamento adjuvante melhorou a OMRM, a qualidade da evidência é muito baixa. (VESCOVI, 2010)

No entanto, o principal limite da OHB é a sua contra-indicação em pacientes oncológicos, devido à presença de malignidade e nas doenças ósseas metastáticas, em pacientes afetados por claustrofobia e/ou doenças dos ouvidos ou pulmões. (VESCOVI et al., 2010)

Sendo a HBO em combinação com terapia antibiótica é eficaz quando usada o mais cedo possível. Entretanto mais estudos são necessários para estabelecer a eficácia da terapia de HBO para OMRM. (SHIMURA, ET AL)

O Concentrado de plaquetas refere-se a uma concentração autóloga de plaquetas humanas e leucócitos obtida por centrifugação de sangue que tem sido utilizada na contemporaneidade como uma alternativa para a prevenção de OMRM e no tratamento cirúrgico da OMRM tem efeito clínico de epitelização precoce dos sítios cirúrgicos. Isso resulta em uma alta concentração de vários fatores de crescimento proteicos secretados ativamente pelas plaquetas . O L-PRF tem sido usado para procedimentos regenerativos em vários campos da medicina, incluindo odontologia e cirurgia reconstrutiva, a fim de fornecer altas concentrações de fatores de crescimento autólogos diretamente nas feridas . Não apenas atua como uma estrutura tridimensional de fibrina, mas também contém numerosas células autólogas, como plaquetas, macrófagos e neutrófilos. Os fatores de crescimento liberados pelas plaquetas incluem

fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator básico de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento transformante γ (TGF- γ), fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e fator de crescimento epidérmico (EGF) e parecem persistir por pelo menos 14 dias devido à polimerização lenta e natural durante a centrifugação. A falta de epitelização expõe o osso à população microbiana oral, o que pode resultar em infecções recorrentes e persistentes. Assim, o L-PRF contém numerosas células imunes, que podem inibir infecções. O L-PRF é uma opção de tratamento barata, segura, autóloga e fácil de preparo para MRONJ e pode reduzir o risco de necrose em pacientes que necessitam de exodontias e fazem uso de bisfosfonatos. Sendo assim, o L-PRF pode ser útil na prevenção e tratamento da OMRM em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos orais e intravenosos. Entretanto, mais ensaios clínicos são necessários para estabelecer se o uso de L-PRF poderia reduzir significativamente a incidência de OMRM em pacientes oncológicos e não oncológicos após procedimentos de cirurgia oral e possibilitar a cura e a melhora na qualidade de vida em pacientes que necessitam de tratamento cirúrgico oral.

2.4. PROCEDIMENTOS ODONTOLÓGICOS EM PACIENTES COM OMRM

A prevenção da OMRM é o ideal, uma vez que há controvérsias quando se refere ao seu tratamento. Além disso, essa condição afeta de forma negativa a qualidade de vida do indivíduo. Portanto, é indicado que o cirurgião-dentista avalie os pacientes antes do início da terapia medicamentosa e realize os procedimentos odontológicos necessários, como profilaxia dentária, controle da cárie, exodontias, remoção de exostoses ósseas e ajustes de próteses removíveis com o objetivo de minimizar o risco de ocorrência da OMRM. É essencial que os pacientes sejam orientados quanto à importância da higiene bucal e das consultas odontológicas regulares (Hupp *et al.*, 2015).

O tratamento odontológico de pacientes que estão recebendo terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica é, principalmente, preventivo. A eliminação de potenciais fontes de infecção deverá ser o objetivo primário das consultas para prevenir a necessidade de procedimentos odontológicos invasivos no futuro. Deve-se realizar dentística restauradora para eliminar cáries e restaurações defeituosas, ajustar aparelhos protéticos, profilaxia e orientações de higiene oral. As extrações dentárias e procedimentos odontológicos cirúrgicos deverão ser evitados, sempre que possível (Hupp *et al.*, 2015). Se um dente não vital não for restaurável, indica-se a realização do tratamento endodôntico e amputação da coroa dental. Dentes com grau de mobilidade 1 ou 2 devem ser esplintados e aqueles com grau de mobilidade 3 podem ser extraídos (Neville *et al.*, 2016).

De acordo com estudos recentes, casos em que não é possível evitar uma exodontia, como em pacientes que possuem dentes com acometimento infeccioso, possuem como resultado uma fonte de infecção odontogênica que influencia no desenvolvimento da OMRM. Portanto, a exodontia destes elementos acometidos devem ser realizadas, mesmo após o início da administração de agentes modificadores ósseos, a fim de reduzir o risco de desenvolver OMRM. O risco de preservar um dente acometido pode ser um risco fundamental para uma OMRM e não a extração dentária em si, desde que realizada de maneira segura (Soutome *et al.*, 2021).

TEM COERÊNCIA?

A AAOMS, em 2020, propõe que seja descontinuada a utilização de bisfosfonatos nos pacientes que estão submetidos a terapia por via oral a mais de três anos, desde que suas condições sistêmicas permitam. Entretanto, autores alegam que este método é ineficaz em decorrência da elevada permanência dessas drogas no organismo (Ruggiero *et al.*, 2022).

3. PROCEDIMENTOS ODONTOLÓGICOS CIRÚRGICOS EM PACIENTES COM OMRM

3.1. PROTOCOLO PARA EXODONTIAS EM PACIENTES COM OMRM

A extração dentária deve ser considerada em pacientes que possuem dentes com foco de infecção odontogênica, entretanto, métodos precisam ser criados a fim de evitar o desenvolvimento de uma OMRM. As exodontias devem ser realizadas seguindo um planejamento de intervenções profiláticas, como profilaxia antibiótica prolongada, extração atraumática, alisamento de bordas ósseas afiadas e fechamento de feridas mucosas (Otto *et al.*, 2015). Procedimentos envolvendo manutenção da microbiota oral também são considerados essenciais para a prevenção de OMRM, como enxaguatório bucal com clorexidina 0,2% uma vez ao dia, remoção de placas e cálculos dentários e tratamento profissional de higiene bucal 2–3 semanas antes da extração (Lodi *et al.*, 2010).

No ato cirúrgico, é notório que o desbridamento e curetagem do alvéolo, a fim de remover todos os tecidos de granulação e infectados, incisão vertical nos dentes mesiais e distais, avanço coronal do retalho e o reparo do retalho mucoperiosteal para fechamento completo do alvéolo de extração são padrão ouro para que a OMRM não se desenvolva (Lodi *et al.*, 2010).

3.2. PROTOCOLO PARA OUTROS PROCEDIMENTOS CIRÚRGICOS EM PACIENTES COM OMRM

A instalação de implantes hoje em dia é considerada um procedimento de eleição no que se refere à reposição de dentes perdidos ou ausentes e o restabelecimento de sua funcionalidade e estética. Nos últimos anos, houve um aumento do número de implantes instalados, sendo que a maioria destes em pacientes com mais de 65 anos. Patologias como a osteoporose e 37 outras patologias osteodegenerativas, comuns nesta idade, podem interferir no processo de osseointegração dos implantes (SERRA, LLORCA & DONAT 2008). Dessa forma, as Recomendações publicadas pela American Dental Association alertam que a colocação de implantes dentários ou regeneração óssea guiada envolve um risco aumentado de osteonecrose em pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos orais.

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais não contraindica a colocação de implantes dentários em pacientes que tenham feito uso de bifosfonatos por via oral há menos de três anos antes da cirurgia, desde que não apresentem outros fatores de risco, como medicação com corticosteróides ou idade avançada (mais de setenta anos). Após três anos de tratamento com o medicamento,

parece aconselhável interromper a medicação por um período mínimo de três meses antes de realizar qualquer tipo de intervenção cirúrgica na cavidade oral, após a qual o medicamento poderá ser administrado novamente quando a cirurgia estiver completamente curada. No caso de implantes dentários, recomenda-se um mínimo de três meses após a cirurgia para que o medicamento possa ser administrado novamente. Contudo, na literatura revisada, a maioria dos textos descreveu a colocação de implantes em pacientes que tomaram bifosfonatos por via oral por mais de três anos sem ocorrência de casos de osteonecrose, com exceção de um único caso em que foi observada necrose ao redor de dois implantes.

Sendo assim, Gomes et al. afirmam que geralmente, dada a falta de pesquisas e a controvérsia em torno dos implantes dentários para esses pacientes, é melhor evitá-los completamente, juntamente com todos os outros tipos de implantes dentários.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que é imprescindível que os cirurgiões-dentistas saibam quando e como manejar um quadro de OMRM, visto que as cirurgias dentoalveolares são significativas para a predisposição do surgimento da OMRM. Dessa forma, o presente trabalho é de relevância para auxiliar os cirurgiões-dentistas no manejo do tratamento e na orientação de quando for indicado cirurgias eletivas nos pacientes com OMRM.

A importância da criação de protocolos para OMRM na odontologia está relacionada à prevenção, ao tratamento eficaz, à minimização de riscos e à promoção da qualidade de vida dos pacientes, sendo essenciais para garantir a segurança e a eficácia dos cuidados odontológicos em pacientes que possam estar em risco de desenvolver essa condição ou pacientes que já apresentam este quadro.

REFERÊNCIAS

- 1- Hupp, JR, Ellis III, E, Tucker, MR. Cirurgia oral e maxilofacial contemporânea. 6ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- 2- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(9):1115-17.
- 3- Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. Patologia Oral & Maxilofacial. 4ª edição. Elsevier, 2016.

- 4- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Oct;72(10):1938-56.
- 5- Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021 Aug 26;11(1):17226.
- 6- FONCEA, Camila et al . Osteonecrosis of the jaws. *Rev. méd. Chile,* Santiago , v. 148, n. 7, p. 983-991, July 2020
- 7- Leonardi N, Gilligan G, Piemonte E, Panico R. Alternativas terapéuticas de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos (ONMAM): reportes de dos casos clínicos y revisión de la literatura [Therapeutic alternatives for drug-associated maxillary osteonecrosis (MRONJ): reports of two clinical cases and review of the literature]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2022 Dec 21;79(4):379-382. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v79.n4.37289. PMID: 36542580; PMCID: PMC9987302.
- 8- Guttenberg SA. Bisphosphonates and bone...what have we learned? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008 Dec;106(6):769-72. doi: 10.1016/j.tripleo.2008.09.001. Epub 2008 Oct 4. PMID: 18835534.
<https://www.>
- 9- Sven Otto, Christoph Pautke, Tim Van den Wyngaert, Daniela Niepel, Morten Schiødt, Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases, *Cancer Treatment Reviews,* Volume 69, 2018
- 10- VILELA-CARVALHO, Lidia Nunes; TUANY-DUARTE, Nathália; ANDRADE-FIGUEIREDO, Marília and LOPEZ-ORTEGA, Karem. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES odontol.* [online]. 2018, vol.31, n.2, pp.48-63. ISSN 0120-971X.
- 11- Nisi, M., La Ferla, F., Karapetsa, D., Gennai, S., Ramaglia, L., Graziani, F., & Gabriele, M. (2016). Tratamento cirúrgico conservador de pacientes com osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos: uma série de 120 pacientes. *Jornal Britânico de Cirurgia Oral e Maxilofacial,* 54(8), 930–935.
- 12- Soutome S, Otsuru M, Hayashida S, Murata M, Yanamoto S, Sawada S, Kojima Y, Funahara M, Iwai H, Umeda M, Saito T. Relationship between tooth extraction and development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Sci Rep.* 2021 Aug 26;11(1):17226. doi: 10.1038/s41598-021-96480-8. PMID: 34446755;
- 13- Lodi G, et al. Extração dentária em pacientes em uso de bifosfonatos intravenosos: protocolo preventivo e série de casos. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2010; 68 :107–110. doi: 10.1016/j.joms.2009.07.068.
- 14- Otto S, et al. Extração dentária em pacientes recebendo administração oral ou intravenosa de bifosfonatos: um gatilho para o desenvolvimento de BRONJ? *J. Craniomaxillofac. Surg.* 2015; 43 :847–854. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039.
- 15- CAVALCANTE, Rafael Correia; TOMASETTI, Guilherme. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,* v. 48, n. 11, p. 1080-1086, 2020.

- 16- Freiburger, J. J. (2009). Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 96–106. doi:10.1016/j.joms.2008.12.003
- 17- VESCOVI, P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab.*; v.9, n.3, p.4-142, 2012
- 18- VESCOVI, P.; NAMMOUR, S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol.*, v.59, n.4, p.181–213. 2010.
- 19- Feldmeier JJ: Hyperbaric oxygen 2003: Indications and Results—Hyperbaric Oxygen Therapy Committee Report (June 2003). Kensington, MD: Undersea and Hyperbaric Medical Society, 2003
- 20- Asano T, Kaneko E, Shinozaki S, et al: Hyperbaric oxygen induces basic fibroblast growth factor and hepatocyte growth factor expression, and enhances blood perfusion and muscle regeneration in mouse ischemic hind limbs. *Circ J* 71:405, 2007
- 21- Parise GK, Costa BN, Nogueira ML, Sassi LM, Schussel JL. Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid-case-control study. *Oral Maxillofac Surg*. 2023 Sep;27(3):507-512. doi: 10.1007/s10006-022-01094-7. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35739366; PMCID: PMC9225877.
- 22- Montoya-Carralero JM, Parra-Mino P, Ramírez-Fernández P, Morata-Murcia IM, Mompeán-Gambín Mdel C, Calvo-Guirado JL. Dental implants in patients treated with oral bisphosphonates: a bibliographic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 Jan 1;15(1):e65-9. doi: 10.4317/medoral.15.e65. PMID: 19767707.