



**CESPU**

**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO  
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Mestrado Integrado em Medicina Dentária

Relatório Final de Estágio

Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos

José Manuel González Guillén

Orientador: Ana Azevedo



## Relatório de Estágio

Eu, José Manuel González Guillén, estudante de Medicina Dentária do Instituto Universitário de Ciências da Saúde (IUCS), declaro ter atuado com absoluta integridade e de acordo com o Regulamento Pedagógico Específico do Curso na elaboração deste Relatório de Estágio intitulado: Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonatos.

Confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele.

Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Orientadora: Ana Azevedo

## Aceitação do Orientador

Eu, Ana Azevedo, com a categoria profissional de Professora do Instituto Universitário de Ciências da Saúde, tendo assumido o papel de Orientadora do Relatório Final de Estágio intitulado `Osteonecrose mandibular induzida por bifosfonatos` do Aluno do Mestrado Integrado em Medicina Dentária, José Manuel González Guillén, declaro que dou parecer favorável para que o Relatório Final de Estágio possa ser presente ao Júri para Admissão a provas conducentes à obtenção do Grau de Mestre.

Gandra, 2019

Orientador, Professora Doutora Ana Azevedo

---

## Agradecimentos

Aos meus filhos Alba e Miguel, por todo o tempo que eu não estava ao seu lado.

À minha mãe pela sua infinita paciência e por ser a minha mãe.

A Carmen, por isso antes e depois que ela marcou em mim, por seu amor, meu amor, por seu apoio em todos os momentos, por ser minha companheira nesta vida. Se eu tivesse que começar minha vida novamente, eu tentaria encontrá-la muito mais cedo.

Para agradecer à minha orientadora, a professora Ana Azevedo, pela dedicação e tempo que dedicou a corrigir este trabalho.

O valor de alguém não é medido pelas suas roupas ou pelos bens que possuem, o seu verdadeiro valor é o seu caráter, as suas idéias e a nobreza dos seus ideais. (Charles Chaplin)

Nunca é tarde de mais para realizar um sonho.

Cada segundo vale la pena.

## ÍNDICE GERAL.

-Resumo.....	Pág.6
-Abstract.....	Pág. 6
1-Introdução .....	Pág. 8
1.1-Definição de bifosfonatos.....	Pág. 8
1.2-Classificação.....	Pág. 8
1.3-Osteonecrose induzida por bifosfonatos.....	Pág.9
1.4-Terapêutica.....	Pág.9
1.4.1-Tratamento Cirúrgico.....	Pág.10
1.4.2-Prevenção.....	Pág.10
1.4.3- Tratamentos alternativos.....	Pág.12
2-Objetivos.....	Pág.15
3-Material e Métodos.....	Pág.16
4-Resultados.....	Pág.17
5-Discussão.....	Pág.20
6-Conclusão.....	Pág.26
7-Bibliografia.....	Pág.27
8-Anexos.....	Pág.39

## ÍNDICE DE TABELAS.

Tabela 1. Representação esquemática da Via de administração, pontência BFs.....	Pág.8
Tabela 2. Representação esquemática do Nome comercial, posologia BFs.....	Pág.8
Tabela 3. Resultados de acordo com gênero e doença.....	Pág.17
Tabela 4. Resultados de localização da osteonecrose.....	Pág.17
Tabela 5. Representação esqu. das Razões para o aparecimento de osteonecrose...	Pág.17
Tabela 6. Resultados de acordo com a via de administração.....	Pág.17
Tabela 7. Resultados de acordo com o tipo de bisfosfonatos.....	Pág.18
Tabela 8. Resultados de casos clínicos estudados Curados/não curados.....	Pág.18
Tabela 9. Resultados de N° de casos segundo suspensão ou não do tratamento ou tratamentos anteriores ao início da osteonecros.....	Pág. 18

## INDICE DE ANEXOS.

1-Tabela de resultados casos clínicos.....	Pág. 38
2-Tabela Estágios da doença (osteonecrose).....	Pág. 42
3-Tabela Fatores de risco de acordo com os bifosfonatos.....	Pág. 43
4-Tabela Fatores de risco locais, demográficos e sistêmicos.....	Pág. 43
5. Tabela Cuidados precisos a ter antes e depois do tratamento com bifosfonatos .....	Pág. 44

## INDICE DE ESQUEMA.

1- Esquema 1. Diagrama-esquema representante da pesquisa bibliográfica aplicada como metodologia para este trabalho.....	Pág.16
--	--------

-RESUMO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos é uma reação severa a estes medicamentos e consiste na destruição óssea progressiva da região maxilofacial dos pacientes.

Os bifosfonatos são uma classe de fármacos usado no tratamento da osteoporose e metástases ósseas malignas, o seu mecanismo de acção reduz a reabsorção óssea, a inibição do recrutamento e promoção da apoptose de osteoclasto.

Este trabalho de revisão pretende identificar estudos clínicos e manuseamentos cirúrgicos neste tipo de patologia de forma a dar perspectivas de como o Médico-dentista pode manusear este tipo de pacientes.

Temos como objetivos a revisão de conteúdos em relação com o tratamento e a procedência da osteonecrose mandibular, assim como os fatores associados que o produz. Do estudo efetivado, considerados os fatores do risco de cada doente, em geral as terapias cirúrgicas são mais efetivas do que as paliativas na cura da osteonecrose quando esta é já fixada. A educação do doente no mantimento da sua saúde oral e geral é de muita importância na hora de prevenir o desenvolvimento da doença, notavelmente nos doentes com algum risco associado.

- ABSTRACT

Maxillary osteonecrosis associated with bisphosphonate use is a severe reaction to these drugs and consists of progressive bone destruction of the patients' maxillofacial region. Bisphosphonates are a class of drugs used in the treatment of osteoporosis and malignant bone metastases, their mechanism of action reduces bone resorption, inhibition of recruitment and promotion of osteoclast apoptosis. This review work aims to identify clinical studies and surgical handling in this type of pathology in order to give perspectives on how the dentist can handle this type of patients. We aim to review the contents in relation to the treatment and origin of mandibular osteonecrosis, as well as the associated factors that produce it. From the study performed, considering the risk factors of each patient, surgical therapies are generally more effective than palliatives in curing osteonecrosis when it is already fixed. Educating the patient in maintaining their oral and

general health is very important in preventing the development of the disease, notably in patients with some associated risk.

**Palavras chave:** bisfosfonato, osteonecrose, mandíbula, exodontia dental, implantes dentários, cirurgia oral, osteoporose, câncer.

**Key words:** bisphosphonate, osteonecrosis, jaw, dental extraction, dental implants, oral surgery, osteoporosis, cancer.

## 1-INTRODUÇÃO

Robert E. Marx, em 2003 publicou casos de um novo tipo de osteonecrose cuja peculiaridade era a sua evolução característica e a sua alta resistência a qualquer tratamento. Essa aparência foi descrita como um efeito adverso associado ao uso de medicamentos com drogas do grupo dos bisfosfonatos<sup>1</sup>.

Desde 1990, o desenvolvimento de bifosfonatos com nitrogénio ampliou o seu uso para tratar doenças como a osteoporose, a osteopenia, a hipercalcemia maligna, em oncologia, para tratar o mieloma múltiplo ou algumas metástases ósseas<sup>2,6</sup>, embora na década de 1970 a FDA aprovou o uso do etidronato para tratar a doença de Paget.

Atualmente, a sua etiopatogenia não é realmente conhecida, tendo um princípio de múltiplos fatores, portanto, não há tratamento padrão sendo o melhor tratamento no momento a prevenção<sup>3,4</sup>.

### 1.1-DEFINIÇÃO DE BIFOSFONATOS

Os bisfosfonatos são análogos de pirofosfatos resistentes às enzimas. O pirofosfato é um constituinte normal dos fluídos residuais que se acumulam nos ossos e participam na regulação óssea. Os bifosfonatos inibem a reabsorção óssea ao agir sobre os osteoclastos e, na matriz óssea, formam complexos muito estáveis com cálcio que são liberados lentamente à medida que o osso é reabsorvido pelos osteoclastos, que são expostos a altas concentrações locais de bifosfonatos<sup>5</sup>.

Em termos da sua estrutura química, pode-se dizer que é semelhante ao pirofosfato orgânico, cuja característica é inibir a reabsorção óssea, mostrando uma grande afinidade pela hidroxiapatita, servindo para a remodelação óssea, sendo através da intervenção direta nos osteoblastos. Moléculas que não se ligam à hidroxiapatita são rapidamente eliminadas na urina não metabolizada<sup>5</sup>.

## 1.2-CLASSIFICAÇÃO

A classificação depende da sua estrutura e da presença de nitrogênio.

Tabela de classificação adaptada, segundo Cardona et al. <sup>7,8,9</sup>.

**Tabela 1. Representação esquemática da Via de administração, potência BFs.**

<u>Bifosfonato</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Nitrogenado</u>	<u>Potência</u>
Etidronato	Oral	Não	1
Clodronato	Oral	Não	10
Tiludronato	Oral	Não	50
Alendronato	Oral	Sim	1.000
Risedronato	Oral	Sim	1.000
Ibandronato	Oral/I.V.	Sim	1.000
Pamidronato	I.V.	Sim	1.000-5.000
Zoledronato	I.V.	Sim	10.000

**Tabela 2. Representação esquemática de Nome comercial, posologia BFs, segundo Rosella D. et col. <sup>66</sup>.**

<u>Medicamentos</u>	<u>Nome Comercial</u>	<u>Geração</u>	<u>Via de administração/posologia</u>
Etidronato	Didronel®	1ª	Oral
Pamidronato	Aredia®	2ª	I.V
Tilodronato	Skelid®	2ª	Oral/I.V
Clodronato	Bonefos®	2ª	Oral
Zoledronato	Zometa®	3ª	I.V
Alendronato	Fosamax®	3ª	Oral
Neridronato	Nerixia®	3ª	Oral
Ibandronato	Bondronato®	3ª	Oral
Olpadronato	Olpa®	3ª	Oral/I.V
Risedronato	Actonel®	3ª	Oral

### 1.3-OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATOS

Exposição ou não de tecido ósseo necrótico de localização maxilar ou mandibular, que pode ser testado através de uma fístula intra-oral ou extra-oral, que persiste por mais de 8 semanas e é associada à administração de bisfosfonatos, seja anterior ou atual, e à ausência de radioterapia prévia no nível das mandíbulas<sup>10,11</sup>. Na maioria dos casos, os pacientes apresentam esses sintomas:

- dor profunda, mobilidade dentária de origem não periodontal, inchaço dos tecidos moles, ausência de cicatrização do osso alveolar, traumatismo dentário, eritema, ulceração, fístulas e até comunicação buco-sinusal.

Nos anexos, a tabela número 3 expõem os estadios da osteonecrose e os tratamentos propostos pela AAOMS e outros autores <sup>11,12,13</sup>.

Nos anexos, a tabela número 4 descreve os fatores de risco de acordó com o tipo de bifosfonato, segundo a AAOMS<sup>11</sup>, Rodriguez, EA et al.<sup>14</sup> o Silvestre Rangil, J et al.<sup>15</sup>.

A tabela número 5, referida nos anexos, mostra-nos os fatores de risco tanto locais quanto demográficos e sistémicos. Autores como Hasegawa Y et al.<sup>16</sup>, Hoff AO et al.<sup>18</sup>, Ruggiero SL et col.<sup>19</sup>, etc.. expõem os possiveis fatores de risco.

### 1.4 TERAPÊUTICA

Dentro da terapêutica podemos ter decisões diferentes em relação com o progresso da doença, desde a opção conservadora até a cirurgia.

Na opção conservadora, o mais utilizado é o gluconato de clorexidina, devido à sua atividade antimicrobiana. Bochecho de clorexidina 0,12% duas vezes ao dia, também sendo tratado pelo clínico duas vezes por semana com irrigações. O uso de irrigadores com clorexidina a cada três dias durante quatro semanas é outra alternativa, Bagan, J. et al.<sup>27</sup>.

Os antibióticos previnem a infeção ou progressão dos mesmos, devido à quantidade de bactérias encontradas na cavidade bucal, o uso destes é essencial para atacar e prevenir infeções, as quais podem agravar o estado de osteonecrose e prejudicar a remodelação do osso.

O tratamento varia de uma a duas semanas, sendo a amoxicilina a mais prescrita 875/125 mg com clavulánico e para alergias a clindamicina 300 mg 1 a cada 8 horas por uma semana.

O uso de analgésicos para remover a dor, especialmente em tratamentos de cancro, onde os AINEs mostraram-se eficazes. O uso de antifúngicos devido ao aparecimento de espécies de *Candida* também é indicado, Aftimos, V. et al.<sup>28</sup>.

#### **1.4.1 Tratamento cirúrgico**

O tratamento consiste no desbridamento supragengival associado a uma boa higiene bucal com solução de clorexidina a 0,2% duas vezes ao dia por 14 dias. Além de prescrever 2gr de amoxicilina com ácido clavulânico por 14 dias, duas vezes por dia.

O tratamento antes da cirurgia é de 3gr de amoxicilina. Os pacientes alérgicos à penicilina recebem Azitromicina 1 g por dia.

O controle do paciente após a intervenção é de uma semana durante o primeiro mês, depois uma vez cada três meses no primeiro ano e uma vez por ano nas revisões seguintes.

Os resultados para doentes com bifosfonatos orais são muito satisfatórios, mas não para os intravenosos<sup>29</sup>.

#### **1.4.2 Prevenção**

É geralmente reconhecido que o objetivo principal é a prevenção através do controle de fatores locais e sistêmicos conhecidos e o desempenho do manuseamento odontológico antes do início da terapia com bisfosfonatos intravenosos, em particular através da eliminação de possíveis fontes de infecção oral e remoção dentária com mau prognóstico.

Todos os tratamentos dentários que são realizados antes da administração de bifosfonatos têm um impacto no não aparecimento desta doença<sup>30,31</sup>.

Na tabela número 6 dos anexos efetiva-se um protocolo de cuidados para ter antes e depois do tratamento com bifosfonatos. Autores como Yoneda T. et al.<sup>32</sup>, Bittner T. et al.<sup>33</sup>, estabelecem este protocolo.

### 1.4.3 Tratamentos alternativos

Atualmente, não existem artigos ou estudos que comprovem a eficácia absoluta dos tratamentos que propõem-se para osteonecrose da mandíbula, como os relacionados a medicamentos, plasma rico em plaquetas, antibioticoterapia ou corticosteroides, oxigenoterapia hiperbárica, <sup>34,35</sup> etc ...

Embora outros autores descrevam como esperançoso o uso de outras alternativas que veremos a seguir:

#### - Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica é um tratamento que usa um medicamento, chamado fotossensibilizador. Quando os fotossensibilizadores são expostos a um comprimento de onda específico de luz, eles produzem uma forma de oxigênio que elimina as células próximas <sup>36</sup>.

Associado a um fotossensibilizador e à formação de radicais livres de oxigênio que atuam como agentes bactericidas <sup>37</sup>.

#### - Tratamento com paratormona

O hormona paratireoideo humano (PTH) é um peptídeo de 84 aminoácidos produzido pelas glândulas paratireoides e está envolvido na manutenção da homeostase do cálcio e do fosfato <sup>38</sup>. Em outro estudo comparando a eficácia do ácido zoledrônico com a teriparatida em mulheres na pós-menopausa, a eficácia da teriparatida foi maior do que a do ácido zoledrônico no nível espinhal <sup>39</sup>.

A teriparatida promove a diferenciação e a atividade dos osteoblastos, parece ser benéfico exercer o seu efeito fisiológico para promover a formação óssea e a atividade anabólica contra a fratura de longo prazo para o uso de bifosfonatos<sup>40</sup>.

Muito poucos efeitos colaterais a longo prazo foram associados à teriparatida. No entanto, o desenvolvimento de osteossarcoma é motivo de preocupação. Em 2008, Harper et al. relataram o primeiro caso de osteossarcoma em um doente tratado com teriparatida<sup>41</sup>.

### **-Laserterapia**

Atualmente, a antibioticoterapia, a cirurgia minimamente invasiva e a laserterapia de baixa potência (LLLT) nos estágios iniciais têm sido consideradas as melhores opções para a osteonecrose da mandíbula.

A terapia laser funciona muito bem para pacientes com pelo menos o estágio 2. Embora a eficácia total ainda não tenha sido demonstrada<sup>42</sup>.

### **-Plasma rico em fatores de crescimento.**

O tratamento do plasma rico em plaquetas na odontologia, apesar do facto de que há cada vez mais uma convicção generalizada da utilidade da técnica, alguns autores revisam a utilidade clínica de fatores de crescimento e plasma rico em plaquetas na regeneração tisular, e recomendam novas pesquisas para estabelecer o papel exato do PRP no tratamento da regeneração tecidual e para alcançar um protocolo padronizado para a sua preparação e uso<sup>43</sup>.

O ozono e o plasma rico em plaquetas parecem ter cada vez mais potencial para o tratamento adjuvante da osteonecrose da mandíbula, embora sejam necessárias mais pesquisas e o estabelecimento de protocolos de ação para essas terapias<sup>45</sup>. Há estudos que mostraram que a aplicação de terapia de plasma rica em fatores de crescimento reduz o risco de cura tardia em pacientes submetidos à extração dentária com terapia com bifosfonatos<sup>44</sup>.

### **-Proteínas morfogénicas ósseas.**

Embora muito foi dito sobre a reconstrução de defeitos mandibulares após a osteonecrose, pouco sabe-se sobre a reconstrução mandibular em pacientes com osteonecrose, possivelmente porque a incidência é relativamente baixa e a remoção é adiada para o estágio três da doença<sup>46</sup>. Já em 2009, Marx descreveu o uso de enxertos de medula esponjosa suplementados por plasma rico em fatores de crescimento para defeitos mandibulares<sup>47</sup>. Embora não estão relacionadas com a regeneração de defeitos ósseos com novas técnicas de produtos sintéticos, tais como o caso de microesferas ocas de Hidroxiapatita como uma matriz osteocondutor sendo o veículo de entrega de proteína morfogenética óssea estudos de BMP-2. BMPs são poderosos fatores osteoindutivos que têm sido extensivamente avaliados para uso clínico e pré-clínico<sup>48</sup>.

De acordo com os resultados obtidos pelos estudos pode-se dizer que essas áreas podem ser um substituto de enxerto de osso para regeneração óssea<sup>49</sup>.

#### **- Terapia com ozono**

Aumento da oxigenação do sangue. Ação bactericida, fungicida e virica. Diminui a agregação plaquetária. Atividade analítica, anti-inflamatória e estimulante do sistema retículo-endotelial. É uma opção de tratamento bem-sucedido para diferentes aplicações, tais como gestão de lesões de caries incisais, ulcerações, alvéolos pos-exodontia, osteonecrose, lesões herpéticas, a esterilização de cavidades, canais radiculares, e as bolsas periodontais, o clareamento e limpeza de dentaduras. Bifosfonatos tem não só os efeitos adversos sobre o osso alveolar, mas também põem em perigo o volume circundante tecido gengival<sup>50</sup>. A capacidade citotóxica dos bifosfonatos na gengiva desempenha um papel importante na patogênese da osteonecrose relacionada com a pressão arterial da mandíbula<sup>50,51</sup>.

#### **- Oxigênio hiperbárico**

Os testes realizados em pacientes com osteonecrose, tratados com oxigênio hiperbárico, concluem que é um complemento útil para o alívio da dor e a cicatrização precoce da doença quando ela é encontrada em relação a outras terapias sistêmicas. Acelerará a cicatrização mais rapidamente, diminuirá a dor e a inflamação, ajudará a evitar mais deteriorização da qualidade de vida. Isto é óbvio se considerarmos que o oxigênio hiperbárico é conhecido por diminuir o edema e inflamação e aumentar a destruição microbiana<sup>52</sup>.

A oxigenoterapia hiperbárica está a ganhar uma importância crescente para o futuro. Exames de medicina nuclear, como FDG-PET e cintilografia óssea, têm impacto clínico na avaliação do efeito da ação anti-inflamatória do oxigênio hiperbárico para os vários tipos de osteomielite da mandíbula, incluindo osteonecrose e obtenção de bom fator preditivo após a cirurgia<sup>53</sup>. Outros autores afirmaram que não há evidências suficientes para concluir se a oxigenoterapia hiperbárica é um complemento útil ao tratamento padrão no tratamento da osteonecrose da mandíbula<sup>54</sup>.

## 2-OBJETIVOS

Esta revisão narrativa da literatura visa coletar publicações relativas à ação dos bifosfonatos em relação à osteonecrose dos maxilares, os fatores de risco inerentes a procedimento cirúrgico na Medicina Dentária e diferentes alternativas de tratamento que está a ser realizados nos últimos anos. Podendo desta forma investigar e estudar um protocolo de atuação relativo a esta medicação.

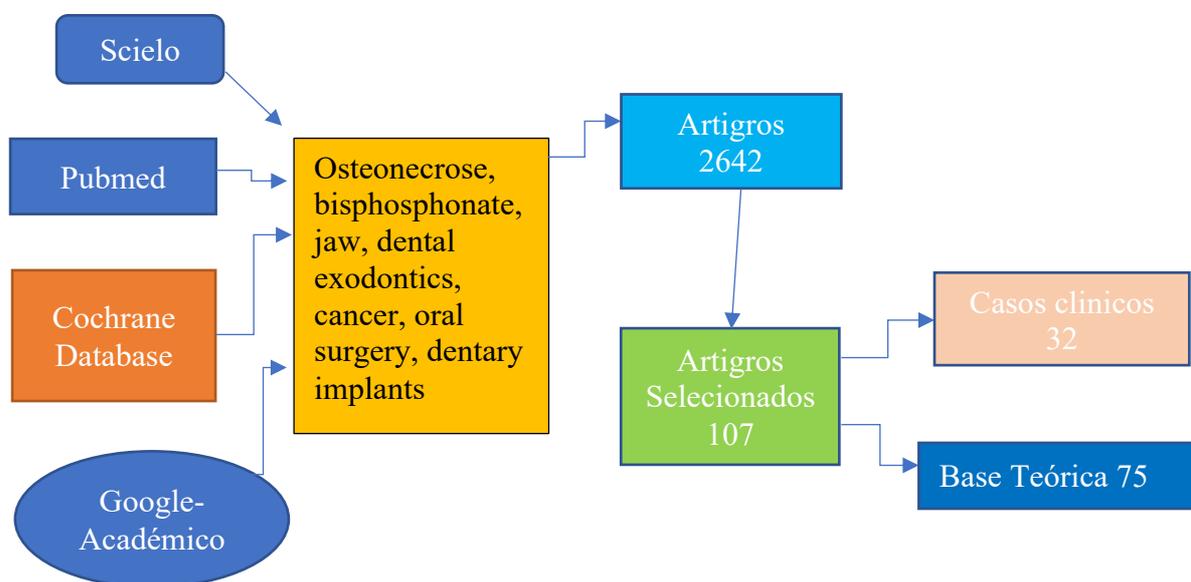
Sendo relativamente recente, a sua aparição é de grande interesse devido à repercussão internacional que esses medicamentos têm, principalmente em pacientes oncológicos.

Vou analisar também as diferentes alternativas de tratamento de acordo com o estadio da doença e os estudos que estão a ser realizados para evitá-lo.

### 3-MATERIAIS E MÉTODOS:

Neste trabalho de revisão bibliográfica, foi realizada uma pesquisa na base de dados, Pubmed®, Google Acadêmico, Scielo e Cochrane Database, dos últimos 5 anos, publicados a partir de 2014, conforme representado no esquema 1. Foram utilizadas palavras chave como bisfosfonato, osteonecrose, mandíbula, exodontia dental, implantes dentários, cirurgia oral, osteoporose, cancro. Foram selecionados casos clínicos de pacientes sob tratamento com bifosfonatos submetidos a exodontias dentárias, implantes, endodontia ou aparecimentos espontâneos, e selecionou-se artigos em inglês, espanhol e português, sendo sido excluídos estudos sobre animais ou artigos cuja leitura difere do assunto do projeto. Como referência para o estudo com o critério de diversidade de casos por serem o mais interessante sobre os métodos utilizados no seu tratamento e na doença que os pacientes sofrem para fazer a tabela de casos clínicos e a sua comparação.

Para o resto do projeto, a pesquisa foi estendida anos atrás para ver a evolução dos métodos usados no seu tratamento e na sua história inicial.



Esquema 1. Diagrama-esquema representante da pesquisa bibliográfica aplicada como metodologia para este trabalho.

#### 4-RESULTADOS

Após análise exaustiva dos artigos obtidos da pesquisa foram encontrados 32 estudos clínicos descrito em literatura e 75 narrativos. Na tabela 1 estão representados os casos estudados que envolvem os bifosfonatos as suas causas, tipo de tratamento exposto, as patologias originais e género, assim como idade do paciente.

Da pesquisa realizada foram encontrados 32 pacientes na maioria foram mulheres (28) e a idade foi compreendida entre os 44 e os 83 anos, a indicação principal e o método de administração para utilização do bifosfonato foi osteoporose e a via intravenosa. O sector posterior da mandíbula foi o mais afetado (26). A grande maioria suspendem o tratamento com bifosfonato uma vez da doença localizada (15) com bom sucesso. A duração do tratamento depende do tipo de bifosfonato e da patologia original, 6 meses até vários anos, bem como a posologia que variará de acordo com o tipo de bifosfonato e a sua via de administração.

**Tabela 3. Representação esquemática do número de casos clínicos incluído, de acordo com o género e patologia, neste estudo.**

MULHERES	HOMMES	CANCRO DE MAMA	MIELOMA MULTIPLO	OSTEOPOROSE	OSTEOPENIA	Cancro DE PULMÃO	Cancro DE PROSTATA
28	5	9	2	17	1	2	2

Dos artigos selecionados na maioria dos doentes estudados foram mulheres, com prevalencia de osteoporose e diferentes tipos de cancro. (Tab.3)

**Tabela 4. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados segundo a localização da osteonecrose.**

MANDIBULAR	MAXILAR	AMBOS
26	6	1

Os casos revisados assinalam que a mandíbula é o local mais afetado pela osteonecrose, como se verifica na tabela 4.

**Tabela 5. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados com osteonecrose segundo a causa.**

EXODONTIA	12
ESPONTÂNEOS	10
IMPLANTES DENTÁRIOS	4
ENDODONTIA	2
PRÓTESE REMOVIVEL	2
NITRATO DE PRATA	1
FRATURA DE DENTE	1
ANGINA DE LUDWING	1

O fator de risco mais comum para o surgimento da osteonecrose é a exodontia dentária, embora os casos de surgimento espontânea apresentam valores muito aproximados (Tab.5)

**Tabela 6. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados com osteonecrosis segundo a via de administração.**

INTRAVENOSA	ORAL	SUBCUTÂNEO
19	11	3

A via de administração com maior risco de aparição da doença foi descrita como a intravenosa. (Tab. 6).

**Tabela 7. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados segundo o tipo de os bifosfonatos ou denosumab.**

ALENDRONATO (via oral)	8
ALENDRONATO (via IV)	4
RISEDRONATO (via oral)	2
RISEDRONATO (via IV)	1
ZOLENDRONATO (via IV)	13
AC. IBANDROICO (v.oral)	1
MINODRONATO (v. IV)	1
DENOSUMAB (SUB. CUT)	3

O Zolendronato via intravenosa foi o mais utilizado. (Tab. 7)

**-Tabela 8. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados segundo os curados/não curados.**

CURADOS	NÃO CURADOS	MORTE
25	4	3

Dos artigos estudado e seleccionados para a tabela de resultados, a maioria dos doentes foram curados, dos não curados as razões foram as doenças primárias que tinham. Os mortos foram pela causa da doença terminal ou infeção geral. (Tab. 8)

**-Tabela 9. Representação esquemática do número de casos clínicos estudados segundo suspensão o não do tratamento ou tratamentos anteriores ao início da osteonecrose.**

SUSPENDE TRATAMIENTO	NÃO SUSPENDE TTO.	TTO. ANTERIOR
15	2	15

A suspensão de tratamento é a forma mais comum de atuação em todos os casos estudados. (Tab. 9)

Os tratamentos mais comuns foram a terapia antibiótica, a analgesia e o sequestro ósseo, embora os métodos alternativos foram vários como o PRP<sup>19,78,80,89,96</sup>, o oxigénio hiperbárico<sup>81</sup> e o laser de baixa intensidade<sup>92,96</sup>. Os antibióticos mais usados foram a amoxicilina com clavulânico 875 mg e a clindamicina para alergias à penicilina<sup>87</sup>, nos casos mais graves foi recomendado o metronidazol e a ciprofloxacina<sup>75,92,93</sup>

Em todos os doentes os colutórios são indispensáveis, sendo a clorexidina 0.12% o mais recomendado com bochechos de duas a três vezes por dia<sup>(72-102)</sup>.

Em quase todos os casos o sequestro osseo foi realizado obtendo resultados na cicatriz. Aqueles casos que acabaram com morte foram pela causa da doença em um deles e pela impossibilidade de parar a infeção no outro<sup>75,86,99</sup>.

Os efeitos foram muito bons em quanto dos processos dos doentes razão pela qual segundo os resultados das terapias usadas têm sucesso na sua quase totalidade.

## 5- DISCUSSÃO

Mediante os resultados obtidos neste estudo, percebemos que é de grande importância diferenciar os pacientes de acordo com o seu risco, os medicados com bifosfonatos por via oral e aqueles medicados com I.V.. Os de baixo risco são aqueles que têm tratamento em baixas concentrações, orais ou intravenosas, normalmente para doenças como a doença de Paget, osteoporose ou osteopenia <sup>2,6,55,56,11,74,75,77,84</sup> Pacientes com tratamento I.V. que contêm nitrogénio são os mais potentes<sup>74</sup>, para doenças como carcinomas, mieloma ou metástase, são de alto risco<sup>56</sup>. Segun Ruggiero SL, e Woo SB, os doentes que sofreram cancro recebem maiores quantidades de bifosfonatos do que aqueles que sofreram osteoporose, embora o risco nesses fica no tempo de toma do produto como fator de risco por serem tratamentos com longa duração.

Segundo os dados obtidos neste trabalho e de acordo com o género, podemos dizer que encontramos um maior número de casos de BRONJ em mulheres, (28 mulheres por 5 homens), autores como Joan C. Lo e outros, em estudos feitos afirmaram que a prevalença é maior em mulheres do que em homens, no seu estudo um 93% são mulheres e Fliefel R. e outros concluíram que a relação no surgimento da osteonecrose por bifosfonatos homem/mulher é de 1:2. Embora outros autores não indicaram esta relação de género, como Otto, S. <sup>104</sup>.

Os resultados da tabela de casos, indicam 15 casos de doentes com carcinoma, mieloma múltiplo, cancro de pulmão ou cancro de próstata, todos eles foram tratados pela via intravenosa com bifosfonatos, ácido zolendroico, alendronato ou risendronato que sofreram osteonecrose mandibular. Sendo o zolendroato o mais usados num total de 13 casos da nossa pesquisa, o zolendroato tem uma maior potência segundo a tabela proposta por Cardona <sup>7</sup>, Hellstein JW. <sup>8</sup>, e King AE. <sup>9</sup>. Sendo os mais usados o Zolendronato <sup>74,79,84,86,88,90,91,95,-97,99,102,</sup> e o Alendronato <sup>73,77,82,83,85,87,89,92,93,96,97,</sup>

Percebemos que a aparição da osteonecrose em alguns casos é de forma espontânea sem nenhum fator de risco que a produz, sendo 9 os casos recolhidos nesta revisão bibliográfica <sup>75,76,79,82,84,86,91,93</sup> e de eles todos somente um caso foi pela via oral, caso que é apresentado por Oliveira Ruellas AM<sup>93</sup>, paciente com osteoporose com histórico médico de mais de dez anos sendo tratado com Alendronato 70mg/semanal. Isto demonstra que tanto a via de administração como o tempo de tratamento influenciam na aparição da osteonecrose

mandibular, segundo estudos que foram feitos por Ruggiero SL e col.<sup>103</sup> e a AOMSS<sup>11</sup>, Khan A.<sup>61</sup>, Otto S.<sup>104</sup>.

A aparição no maxilar inferior é outro fator em comparação com a maxila nos nossos resultados aparece uma percentagem muito maior nos casos de osteonecrose mandibular 26 por 6 casos em maxila, sendo menos casual nas duas arcadas 1 caso onde Maximo Vviano e outros descrevem uma caso de aparição espontânea de osteonecrose nos dois maxilares. Autores como Ruggiero, S. 2014<sup>23</sup> e Crincoli V.<sup>107</sup> entre outros, destacaram esta prevalência que pode chegar a ser até três vezes maior na mandíbula do que no maxilar,

Nesta revisão encontramos um total de 12 casos da aparição de osteonecrose associada ao consumo de bisfonatos por exodontias, as quais são um factor de risco a considerar, até um 80% dos casos de osteonecrose são associados a procedimentos dentários invasivos como a exodontia segundo Pan WL, Chen PL, 2017<sup>98</sup>, e outros autores<sup>72,77,80,81,87,92,95,97,100,102</sup>.

Autores como Gomez-Moreno G.<sup>102</sup> relatam casos de osteonecrose causada pelas exodontias dentárias em doentes tratados com bifosfontaos, mulher de 75 anos com antecedentes de cancro de mama que foi tratada com ácido zolendroico 4 mg/mês via intravenosa, (caso número 9 da nossa tabela de resultados) e relata como se realiza, como uma prevenção prévia ao tratamento com bifosfonatos a exodontia de várias peças de uma só vez, começado o tratamento com bifosfonatos o oncologista suspendeu um mês para se poder realizar outras exodontias, ao fim do um mês a doente tem osteonecrose na área intervencionada, o oncologista toma a decisão de suspender indefinidamente o tratamento com bifosfonatos, a doente foi curada. Isto parece indicar que o efeito dos bifosfonatos fica durante um período muito superior ao do tratamento e que a suspensão deste tem de ser ainda maior àquela que neste caso fora indicada. Verificamos que distintos autores assinalam tempos diferentes para a suspensão do tratamento com bifosfonato antes e depois duma intervenção cirúrgica. Tendo em conta se o doente é medicado ou ainda não começou o tratamento com bifosfonatos.

Quando o paciente começou o tratamento com bifosfonatos as opções são diferentes, optando pela suspensão ou não do medicamento antes do tratamento odontológico. Segundo a nossa pesquisa neste estudo, a maioria dos autores escolheram a suspensão temporária da medicação<sup>72,77,78,80,83,86,87,89,90,95,99,100,102</sup>, antes e após a cirurgia, embora a

osteonecrose aparece após do tratamento com bifosfonatos incluso sem estar nesses momentos a consumir <sup>74,75,79,81,82,84,85,88,91,92,93,96,97,101</sup>.

Na tabela de resultados da nossa pesquisa, há 15 casos que suspenderam o tratamento de bifosfonatos, já com necrose mandibular, como apoio à terapia antibiótica e dos bochechos bucais, autores tais como You TL, Corsi A., Souza MC, Ribeiro NR, entre outros,<sup>72,77,78,,80,83,86,89,90,96,98,100-102</sup>, destes casos 10 foram curados, 4 não curados e 3 deles morreram, como se descreve na tabela de resultados.

Quando temos na consulta um caso dum paciente medicado com bisfosfonatos antes de realizar qualquer tratamento invasivo segundo Ruggiero SL. e col.<sup>23</sup>, a AOMSS <sup>11</sup>, devemos solicitar a interrupção do tratamento ou, pelo menos, a sua avaliação, dessa forma reduzimos os riscos. A depender do tipo de bifosfonatos ,I.V. ou orales, há diferentes tempos de suspensão, de 1 dia antes<sup>57</sup>, 2 meses antes<sup>23</sup>, também de 1 a 2 meses após o tratamento odontológico<sup>11,57,60</sup>. Há autores como Ruggiero SL, Khan A.,Khan AA., que vêem dados limitados para dar uma indicação definitiva a essa interrupção, embora reconheçam o seu possível benefício, especialmente em tratamentos invasivos<sup>11,61,62</sup> embora a suspensão do tratamento possa prejudicar o paciente, enfraquecendo a saúde óssea do paciente<sup>61</sup>. No caso do denosumabe, não foram encontrados períodos estabelecidos de suspensão, embora nos artigos revistos se propõe suspensão após o tratamento para a melhor cicatrização,caso relatado por You TM, Lee KH, <sup>100</sup>, y Maluf G. <sup>78</sup>.

Podemos optar por adiar o ato cirúrgico segundo o Ruggiero SL e col.<sup>11</sup>, principalmente em pacientes de alto risco, embora essa opção tenha os seus oponentes, autores como Fliefel R E. e col., e outros <sup>63,64,65</sup>, pois afirmaram que qualquer peça dentária em mau estado por cárie ou em mau estado periodontal pode ser um risco maior para o desenvolvimento. de osteonecrose, por ser uma área potencial para infecção, de modo que seria preferível fazer endodontia, restando apenas a raiz dentária se a peça não puder ser restaurada, não excedendo o ápice dentário e a ferulização dentária em dentes com mobilidade<sup>66,67</sup>.

Os bifosfonatos mais perigosos na referência ao risco de surgimento de osteonecrose mandibular são os I.V., entre os quais encontra-se o alendronato e o zolendronato, que na

sua composição contém nitrogénio, no ano 2006 Farrugia MC e col. fizeram um estudo comparativo no que se descreveram estes bifosfonatos assim como os seus efeitos adversos, em particular o zolendronato e o alendronato<sup>106</sup>. Neste trabalho dos distintos autores revistos, este conjunto de bifosfonatos é o mais usado seja para o cancro de mama ou de pulmão o ácido zolendroico pela via intravenosa<sup>74,75,78,80,86,90...</sup>, como para a osteoporose pela via oral ou intravenosa o alendronato<sup>73,77,82,85,87,89,92,97</sup>.

Ruggiero, S. 2014<sup>11</sup>, Otto, S. 2015<sup>104</sup>, Khan A.A. 2016<sup>58</sup>, entre outros autores, referem que os fatores próprios para o surgimento da osteonecrose mandibular, encontram-se na história prévia de osteonecrose mandibular e duração do tratamento, em quanto ao maior o risco pela V.I. da medicação, o uso de corticóides, a diabetes, as exodontias, o tabagismo, a idade, os angiogénicos, a doença periodontal, etc.... Nos nossos resultados os fatores de risco mais comuns são a via de administração e a duração do tratamento da maioria dos doentes tratados, que em alguns casos chega até dez anos de duração, como no caso que esta a relatar Tsai LL. 2016<sup>82</sup>, onde o doente fora tratado no princípio com Alendronato (Fosamax) 70mg durante 10 anos seguido pelo ácido alendroico 5mg.

Segundo esta pesquisa o fator da idade também parece ser de risco, embora haja casos nos que os doentes não sejam de uma idade avançada, como nos casos de Zushi Y. 2017<sup>73</sup>, doente com 66 anos, ou o de Heggendorf FL. 2015<sup>74</sup> com 54 anos, o caso que destaca Maluf G. 2016<sup>78</sup> onde a doente só tem 44 anos de idades, como resultado obtemos que a medida de idade dos nossos artigos seleccionados para a tabela é de 67.5 anos de idade. A idade mais avançada é de um homem com 83 anos e uma mulher com a mesma idade 83 anos também<sup>98</sup> e o doente de menor idade é uma mulher de 44 anos<sup>78</sup>, Ruggiero, S.<sup>23</sup>, Khan, A.<sup>61</sup>, Otto, S.<sup>104</sup>, incluíram nos seus estudos a idade como um fator de risco.

Dos dados obtidos na nossa revisão bibliográfica a recuperação da osteonecrose mandibular é muito melhor e mais rápida em doentes com bifosfonatos orais e é mais lenta e de pior qualidade em doentes com tratamentos I.V., autores como Ruggiero S. 2014<sup>11</sup> ou Otto S. 2015<sup>104</sup>, destacam este fator, embora, autores como Maluf G. 2016,<sup>78</sup> relatam a cura não completa do doente tratado pela via intravenosa ou Tamanuki T. 2018<sup>86</sup> no seu caso a doente tratada com Zolendronato via intravenosa chega à morte. Os resultados obtidos informa-nos dos artigos seleccionados para a nossa revisão bibliográfica, 25 foram curados,

4 foram não curado e 3 morreram. Aqueles que não foram curados são casos descritos por Maluf g. 2016 <sup>78</sup>, Valenzuela L. 2015 <sup>79</sup>, y You Tm., Lee KH. 2015 <sup>100</sup>, casos medicados com denosumab e azido zolendroico I.V.. Respeito dos curados totalmente encontramos casos como o que descreve Gönen ZB 2017 <sup>80</sup> onde um doente homem de 77 anos de idade com diagnóstico de cancro de próstata e medicado com azido zolendroico 5 mg I.V., depois da suspensão do tratamento e sob terapia antibiótica é curado totalmente da osteonecrose mandibular que estavam a sofrer e que foi causada pelas exodontias sofridas.

Neste estudo verificou-se uma prevalência da V.I. nos não curados e mortos é demonstrada neste estudo de casos <sup>75,78,79,86,99,100</sup>.

No tratamento da osteonecrose, a melhor opção parece ser a prevenção<sup>11,57</sup> portanto, todos os pacientes que vão iniciar o tratamento com bifosfonatos para um cancro ou outra doença relacionada, devem visitar ao seu Médicodentista para realizar o tratamento dentário preventivo, de forma a ter boa saúde oral no futuro e prevenir infeções, bem como manter as suas peças dentárias por si ou por próteses dentárias bem adaptadas<sup>11,55,58</sup>. Dessa forma, esses pacientes terão baixo risco de desenvolver osteonecrose<sup>11,57,59</sup> e, segundo os resultados deste estudo, uma prótese mal adaptada é um dos motivos para iniciar o desenvolvimento da doença, sendo um fator de risco a ser considerado.

De acordo com o nosso estudo todos os autores estão de acordo, em relação aos cuidados que devem ser tomados após a cirurgia incluem antibióticos, solução de bochecho com clorhexidina a 0,12%, dietas moles, não uso de próteses removíveis e sutura em todos os casos, embora a sua remoção deva ser realizada em mais de duas a três semanas após a intervenção.

De acordo com a revisão bibliográfica para este estudo, quando nos deparamos com uma lesão já estabelecida fazemos bom diagnóstico<sup>11</sup> não confundida com outras doenças e sabendo que pode ocorrer vários meses após qualquer procedimento cirúrgico, determinar qual é a etapa em que é a doença<sup>11</sup>, com a classificação estabelecida. Não há protocolo aceite por todos, mas existem opções paliativas e cirúrgicas<sup>11,61,62</sup>. Estas opções visam curar a osteonecrose, também reduzir a dor e a progressão da prevenção da infeção, incentivar ao paciente uma boa higiene oral através da aplicação de bochechos de clorexidina 0,12%, de vitamina E e antibióticos como a penicilina, eritromicina, clindamicina, metronidazol ...

assim como antiinflamatório e analgésicos<sup>61</sup>. Autores relatam que as opções de uso de mitigação por si só não são suficientes para tratar a osteonecrose porque o ato cirúrgico é necessário para alcançar uma cura total<sup>62,69</sup>, de acordo com Ruggiero o osso necrótico deve ser eliminado, assim como as espículas ósseas para alcançar essa cicatrização total<sup>11</sup>.

Uma vez realizada a cirurgia, o paciente deve ir ao consultório para revisões periódicas recomendando até mais de um ano mais tarde<sup>55,70</sup>. Os artigos selecionados para este projeto descrevem o uso de terapias alternativas, como oxigênio hiperbárico<sup>53,81</sup>, plasma rico em plaquetas (PRP)<sup>43,44,61,78,80,82,96</sup>, laser de baixa intensidade<sup>42,74,92</sup>, teriparatida<sup>38,39,40,73,89</sup>, ozono<sup>45</sup> ... A terapia com PRP e o oxigênio hiperbárico são os que deram os melhores resultados<sup>53,61,62</sup>, outros autores afirmaram que não há evidências suficientes para concluir a oxigenoterapia hiperbárica é um complemento útil ao tratamento da osteonecrose não tratada da mandíbula<sup>54,81</sup>. O tratamento com teriparatida é considerado a melhor alternativa para o tratamento da osteonecrose, pois é um fármaco que atua como acelerador da formação óssea, reduzindo o tempo de cicatrização diminuindo as possibilidades de infecção após a cirurgia<sup>43,44,45,73,89</sup>.

## 5. CONCLUSÃO.

A osteoncrose dos maxilares associada a bifosfonatos é um complexo proceso multifatorial.

É essencial estabelecer um protocolo efetivo e consensual para a prevenção do aparecimento da osteonecrose, bem como um tratamento eficaz, uma vez desenvolvido.

Devemos ter uma atenção especial aos pacientes que tomaram medicamentos para osteoporose ou cancro, e fazer sempre uma boa anamnese, diagnóstico e plano de tratamento, bem como uma prevenção adequada contra qualquer tratamento invasivo que deva ser realizado. A educação destes pacientes na manutenção da sua saúde oral geral e muito importante para ajudar nesse problema.

A comunicação entre o Médico-dentista e o médico assistente ou oncologista do paciente é essencial para prevenir o aparecimento da doença e, no caso de já estar estabelecida, a colaboração entre eles é essencial, além de estimular a formação destes nos casos que possam surgir, conhecer as complicações que o uso desses medicamentos possa ter.

Os tratamentos dentários não devem ser retardados por o doente ser medicado com bifosfonatos, embora seja preciso avaliar cada caso em particular e tomar as medidas de prevenção assim como evitar as infecções em todos os casos com um protocolo eficaz.

É importante promover estudos clínicos que visem melhorar os efeitos adversos desses medicamentos ou pesquisas em outros farmacos que previnam o desenvolvimento da osteonecrose.

## BIBLIOGRAFIA.

- (1) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61 (9):1115-1117.)
- (2)-Bruzzaniti A, Baron R. Molecular regulation of osteoclast activity. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7:123-39
- (3) Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int.* 2010;21(4):569-77
- (4) Van den Wyngaert T<sup>1</sup>, Huizing MT, Vermorken JB..Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Curr Opin Oncol.* 2007 Jul;19(4):315-22
- (5) Goytia RN, Salama A, Khanuja HS. Bisphosphonates and Osteonecrosis: Potential Treatment or Serious Complication? *Orthop Clin North Am.* 2009 Apr;40(2):223– 34.
- (6) Hadji P<sup>1</sup>, Coleman RE<sup>2</sup>, Wilson C<sup>3</sup>, Powles TJ<sup>4</sup>, Clézardin P<sup>5</sup>, Aapro M<sup>6</sup>, Costa L<sup>7, 18</sup>, Thurlimann B<sup>19</sup>, Untch M<sup>20</sup>, Cortes J<sup>21</sup>, Martin M<sup>22</sup>, 2016 Mar;27(3):379-90. doi: 10.1093/annonc/mdv617. Epub 2015 Dec 17. Adjuvant bisphosphonates in early breast cancer: consensus guidance for clinical practice from a European Panel.
- (7) Cardona F, Bagan JV, Sainz E, Figuerido J, Giner F, Vidan FJ. [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update]. *An Sist Sanit Navar.* 2009;32(3):413-21.)
- (8) Hellstein JW<sup>1</sup>, Marek CL. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005 May;63(5):682-9. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century.
- (9) King AE<sup>1</sup>, Umland EM. *Pharmacotherapy.* 2008 May;28(5):667-77. doi: 10.1592/phco.28.5.667. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates.
- (10) Ruggiero, SL; Dodson, TB; Assael, LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 67(5):2-12, 2009.
- (11) Ruggiero, SL; Dodson, TB; Fantasia, J, et al. 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, 2014.
- (12) Bedogni, A; Stefano, F; Giorgio, B et al. Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *Brit J Oral Max Surg*, 52(7), 603–608, 2014.

- (13) Verscovi P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 9(3): 142-144, 2012.
- (14) Sigua-Rodriguez, EA; Da Costa Ribeiro, R; Ramos de Brito, AC et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *Int J of Dent.* 2014: 192320, 2014.
- (15) Silvestre-Rangil, J; Silvestre F-J. Clinico-therapeutic management of osteoradionecrosis: A literature review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 16 (7):e900-4, 2011.
- (16) Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M.: Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:318–324.
- (17) Ruggiero SL, Dodson TB, Dodson TB, Assael LA, Assael LA, Landesberg R, LandesbergR, Marx RE, Marx RE, Mehrotra B, Mehrotra B.: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:2–12.
- (18) Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1218.
- (19) Ruggiero SL, Ruggiero SL, Fantasia J, Fantasia J, Carlson E, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:433–441.
- (20) Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in patients with Cancer. 2008;12:1–8.
- (21) Hasegawa Y, Kawabe M, Kimura H, Kurita K, Fukuta J, Urade M.: Influence of dentures in the initial occurrence site on the prognosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114:318–324.
- (22) Janovska, Z; Mottl, R; Slezak, R. Experience with the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Biomed Pap Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub;* 159 (2):313-317, 2013.
- (23) Ruggiero, SL; Dodson, TB; Fantasia, J, et al. 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, 2014.

- (24) Hokugo, A; Christensen, K; M Chung, E et al. Increased Prevalence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Vitamin D Deficiency in Rats. *J of Bon and Min Res.* 25 (6):1337–1349. 2010.
- (25) Hellstein JW, Adler RA, Edwards B et al. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243–1251.
- (26) Bujaldón-Rodríguez R<sup>1</sup>, Gómez-Moreno G, Leizaola-Cardesa IO, Aguilar-Salvatierra A. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019 Mar;23(6):2314-2317. doi: 10.26355/eurrev\_201903\_17370. Resolution of a case of denosumab-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction.
- (27) Bagán, J; Blande, J; Cozar JM et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 1; 12(4):E336-40, 2007.
- (28) Aftimos, V; Zeinoun, T; Boutayeh, R et al. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw: A Study of 18 Cases Associated with Fungal Infection. Vol 2014: 869067, 2014.
- (29) *Craniomaxillofac Surg.* 2018 Jul;46(7):1153-1158. doi: 10.1016/j.jcms.2018.05.003. Epub 2018 May 9. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up.
- (30) Sim leW<sup>1</sup>, Sanders KM<sup>1</sup>, Borromeo GL<sup>1</sup>, Seymour JF<sup>1</sup>, Ebeling PR<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Oct;100(10):3887-93. doi: 10.1210/jc.2015-1794. Epub 2015 Aug 4. Declining Incidence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Cancer.
- (31) Rollason V<sup>1</sup>, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2:CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).
- (32) Yoneda T<sup>1,2</sup>, Hagino H<sup>3,4</sup>, Sugimoto T<sup>5,4</sup>, Ohta H<sup>6,7</sup>, Takahashi S<sup>8,4</sup>, Soen S<sup>9,7</sup>, Taguchi A<sup>10,11</sup>, Nagata T<sup>12,13</sup>, Urade M<sup>14,15</sup>, Shibahara T<sup>16,15</sup>, Toyosawa S<sup>17,18</sup>. *J Bone Miner Metab.* 2017 Jan;35(1):6-19. doi: 10.1007/s00774-016-0810-7. Epub 2016 Dec 29. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw,
- (33) Bittner T<sup>1</sup>, Lorbeer N, Reuther T, Böhm H, Kübler AC, Müller-Richter UD; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012 Jan;113(1):41-7. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.017. Epub 2011 Mar 31. Hemimandibulectomy after bisphosphonate treatment for

complex regional pain syndrome: a case report and review on the prevention and treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

(34) Freiberger JJ<sup>1</sup>, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012 Jul;70(7):1573-83. doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics.

(35) *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. Feb. 26; 2: CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

(36) Dolmans DE<sup>1</sup>, Fukumura D, Jain RK. *Nat Rev Cancer.* 2003 May;3(5):380-7. Photodynamic therapy for cancer.

(37) S. Tandon, Lamba AK, Faraz F, K. Aggarwal, CHOWDHRIK, de un caso de bisfosfonato osteonecrosis de la mandíbula relacionada tratado por terapia fotodinámica, *Fotodiagnóstico y Terapia Fotodinámica* ( 2019), <https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2019.04.017>

(38) Marilyn Lee Cheng<sup>1</sup>, Vishal Gupta<sup>2</sup>  
*Indian J Endocrinol Metab.* 2012 May;16(3):343-8. doi: 10.4103/2230-8210.95661.

(39) *J Bone Miner Res.* 2011 Mar;26(3):503-11. doi: 10.1002/jbmr.238. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis.

(40) Hokugo, A; Christensen, K; M Chung, E et al. Increased Prevalence of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw with Vitamin D Deficiency in Rats. *J of Bone and Min Res.* 25 (6):1337–1349. 2010.

(41) Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma y teriparatida? *J Bone Miner Res* 2007; 22: 334.

(42) Angiero F<sup>1</sup>, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. *Lasers Med Sci.* 2009 Nov;24(6):849-56. doi: 10.1007/s10103-009-0654-7. Epub 2009 Mar 11. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser.

(43) Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang C-Q, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin- PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles, Ligaments and tendons Journal* 2014; 4 (1): 3-9.

- (44) Asaka T<sup>1</sup>, Ohga N<sup>2</sup>, Yamazaki Y<sup>3</sup>, Sato J<sup>2</sup>, Satoh C<sup>2</sup>, Kitagawa Y<sup>2</sup>. Clin Oral Investig. 2017 Sep;21(7):2165-2172. doi: 10.1007/s00784-016-2004-z. Epub 2016 Nov 11. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study.
- (45) Anitua E, Zalduendo MM, Troya M, Orive G. Ozone dosing alters the biological potential and therapeutic outcomes of plasma rich in growth factors. J Periodontol Res. 2015 Apr;50(2):240-7.
- (46) Rahim I<sup>1</sup>, Salt S<sup>2</sup>, Heliotis M<sup>3</sup>. Br J Oral Maxillofac Surg. 2015 Nov;53(9):870-4. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.08.006. Epub 2015 Sep 29. Successful long-term mandibular reconstruction and rehabilitation using non-vascularised autologous bone graft and recombinant human BMP-7 with subsequent endosseous implant in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.
- (47) Marx RE. Reconstrucción de defectos causados por bisfosfonato inducida osteonecrosis de los maxilares. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67: 107-19.
- (48) Fisher DM, Wong JM, Crowley C, Khan WS. Los estudios preclínicos y clínicos sobre el uso de factores de crecimiento para la reparación ósea: una revisión sistemática. Stem Cell Res Curr Ther. 2013; 8 (3): 260-268.
- (49) Xiong L, Zeng J, Yao A, et al. BMP2-loaded hollow hydroxyapatite microspheres exhibit enhanced osteoinduction and osteogenicity in large bone defects. Int J Nanomedicine. 2015;10:517-26.
- (50) Soydan SS, Araz K, Senel FV, Yurtcu E, F Helvacioğlu, Dagdeviren A, Tekindal MA, Sahin F (2015) Efectos de alendronato y pamidronato sobre la apoptosis y la proliferación celular en los fibroblastos gingivales humanos primarios cultivados. Hum Exp Toxicol 34: 1073 - 1082
- (51) Cozin M, Pinker BM, Solemani K, Zuniga JM, Dadaian SC, Cremers S, Landesberg R, S Raghavan (2011) La terapia Novel para revertir los efectos celulares de los bifosfonatos sobre fibroblastos orales humanas primarias. J Oral Maxillofac Surg 69: 2564 – 2578
- (52) Freiburger JJ<sup>1</sup>, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA. J Oral Maxillofac Surg. 2012 Jul;70(7):1573-83. doi: 10.1016/j.joms.2012.04.001. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics.
- (53) .Kitagawa Y<sup>1</sup>, Ohga N<sup>1</sup>, Asaka T<sup>1</sup>, Sato J<sup>1</sup>, Hata H<sup>1,2</sup>, Helman J<sup>3</sup>, Tsuboi K<sup>1,4</sup>, Amizuka N<sup>4</sup>, Kuge Y<sup>5</sup>, Shiga T<sup>6</sup>. Jpn Dent Sci Rev. 2019 Nov;55(1):65-70. doi: 10.1016/j.jdsr.2018.12.001. Epub 2019 Mar Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw

(54) Rollason V<sup>1</sup>, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Feb 26;2:CD008455. doi: 10.1002/14651858.CD008455.pub2. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ).

(55) .Beth-Tasdogan NH<sup>1</sup>, Mayer B, Hussein H, Zolk O. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Oct 6;10:CD012432. doi: 10.1002/14651858.CD012432.pub2. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw

(56) Poxleitner P<sup>1</sup>, Engelhardt M, Schmelzeisen R, Voss P. *Dtsch Arztebl Int.* 2017 Feb 3;114(5):63-69. doi: 10.3238/arztebl.2017.0063. The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw.

(57) Matsumoto A<sup>1</sup>, Sasaki M<sup>2</sup>, Schmelzeisen R<sup>3</sup>, Oyama Y<sup>2</sup>, Mori Y<sup>2</sup>, Voss PJ<sup>3</sup>. *Clin Oral Investig.* 2017 Jan;21(1):127-134. doi: 10.1007/s00784-016-1762-y. Epub 2016 Feb 29. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab.

(58) Khan AA<sup>1</sup>, Morrison A<sup>2</sup>, Kendler DL<sup>3</sup>, Rizzoli R<sup>4</sup>, Hanley DA<sup>5</sup>, Felsenberg D<sup>6</sup>, McCauley LK<sup>7, 33</sup>, Brown JP<sup>34</sup>, Compston J<sup>35</sup>. *J Clin Densitom.* 2017 Jan - Mar;20(1):8-24. doi: 10.1016/j.jocd.2016.09.005. Epub 2016 Dec 9. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ.; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw.

(59) Shah NP, Katsarelis H, Pazianas M, Dhariwal DK. *Dent Update.* 2015 Nov;42(9):878-80, 883-4, 887-89. Periodontal Disease, Dental Implants, Extractions and Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws.

(60) Kim KM<sup>1</sup>, Rhee Y<sup>2</sup>, Kwon YD<sup>3</sup>, Kwon TG<sup>4</sup>, Lee JK<sup>5</sup>, Kim DY<sup>6</sup>. *J Bone Metab.* 2015 Nov;22(4):151-65. doi: 10.11005/jbm.2015.22.4.151. Epub 2015 Nov 30. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

(61) Khan A<sup>1</sup>, Morrison A<sup>2</sup>, Cheung A<sup>3</sup>, Hashem W<sup>4</sup>, Compston J<sup>5</sup>. *Osteoporos Int.* 2016 Mar;27(3):853-859. doi: 10.1007/s00198-015-3335-3. Epub 2015 Oct 22. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015.

(62) Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper

C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JPJ Bone Miner Res. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus., Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw.

(63) .Fliefel R<sup>1</sup>, Tröltzsch M<sup>2</sup>, Kühnisch J<sup>3</sup>, Ehrenfeld M<sup>2</sup>, Otto S<sup>2</sup>. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015 May;44(5):568-85. doi: 10.1016/j.ijom.2015.01.026. Epub 2015 Feb 26. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review

(64) Hayashida S<sup>1,2</sup>, Soutome S<sup>3</sup>, Yanamoto S<sup>2</sup>, Fujita S<sup>1</sup>, Hasegawa T<sup>4</sup>, Komori T<sup>4</sup>, Kojima Y<sup>5</sup>, Miyamoto H<sup>6</sup>, Shibuya Y<sup>6</sup>, Ueda N<sup>7</sup>, Kirita T<sup>7</sup>, Nakahara H<sup>8</sup>, Shinohara M<sup>9</sup>, Umeda M<sup>2,3</sup>. J Bone Miner Res. 2017 Oct;32(10):2022-2029. doi: 10.1002/jbmr.3191. Epub 2017 Jul 11. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis.

(65) Hasegawa T<sup>1</sup>, Kawakita A<sup>2</sup>, Ueda N<sup>3</sup>, Funahara R<sup>4</sup>, Tachibana A<sup>5</sup>, Kobayashi M<sup>6</sup>, Kondou E<sup>7</sup>, Takeda D<sup>8</sup>, Kojima Y<sup>9</sup>, Sato S<sup>10</sup>, Yanamoto S<sup>2</sup>, Komatsubara H<sup>8</sup>, Umeda M<sup>2</sup>, Kirita T<sup>3</sup>, Kurita H<sup>7</sup>, Shibuya Y<sup>10</sup>, Komori T<sup>4</sup>. Osteoporos Int. 2017 Aug;28(8):2465-2473. doi: 10.1007/s00198-017-4063-7. Epub 2017 Apr 27. A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?; Japanese Study Group of Cooperative Dentistry with Medicine (JCDM).

(66). Rosella D<sup>1</sup>, Papi P<sup>1</sup>, Giardino R<sup>1</sup>, Cicalini E<sup>1</sup>, Piccoli L<sup>1</sup>, Pompa G<sup>1</sup>. J Int Soc Prev Community Dent. 2016 Mar-Apr;6(2):97-104. doi: 10.4103/2231-0762.178742. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines

(67) Crincoli V<sup>1</sup>, Ballini A<sup>2</sup>, Di Comite M<sup>2</sup>, Tettamanti L<sup>3</sup>, Coscia MF<sup>2</sup>, Mastrangelo F<sup>4</sup>, De Vito D J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Oct-Dec;29(4):977-83. Microbiological investigation of medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results. <sup>2</sup>.

(68) Heufelder MJ<sup>1</sup>, Hendricks J<sup>2</sup>, Remmerbach T<sup>2</sup>, Frerich B<sup>3</sup>, Hemprich A<sup>2</sup>, Wilde F<sup>4</sup>. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2014 Jun;117(6):e429-35. doi: 10.1016/j.oooo.2012.08.442. Epub 2012 Nov 20. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.

(69) .Rupel K<sup>1</sup>, Ottaviani G<sup>1</sup>, Gobbo M<sup>1</sup>, Contardo L<sup>1</sup>, Tirelli G<sup>2</sup>, Vescovi P<sup>3</sup>, Di Lenarda R<sup>1</sup>, Biasotto M<sup>4</sup>. Oral Oncol. 2014 Nov;50(11):1049-57. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.016. Epub 2014 Sep 17.

A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)

(70) Silva LF<sup>1</sup>, Curra C<sup>2</sup>, Munerato MS<sup>3</sup>, Deantoni CC<sup>2</sup>, Matsumoto MA<sup>4</sup>, Cardoso CL<sup>1,5</sup>, Curi MM<sup>1,5</sup>.

Oral Maxillofac Surg. 2016 Mar;20(1):9-17. doi: 10.1007/s10006-015-0538-x. Epub 2015 Dec 11. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review.

(71) Lo JC<sup>1</sup>, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS J Oral Maxillofac Surg. 2010 Feb;68(2):243-53. doi: 10.1016/j.joms.2009.03.050. Epub 2009 Sep 24. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure.; Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators.

72- Selvi Sabater P<sup>1</sup>, Rizo Cerdá AM<sup>2</sup>, Titos Arcos JC<sup>2</sup>, Espuny Miró A<sup>2</sup> Farm Hosp. 2014 May 1;38(3):248-9. doi: 10.7399/fh.2014.38.3.7279. [Possible denosumab-induced jaw osteonecrosis in the treatment of osteoporosis. A case report]. [Article in Spanish; Abstract available in Spanish from the publisher]. Int J Implant Dent. 2017 Dec;3(1):11. doi: 10.1186/s40729-017-0074-6. Epub 2017 Mar 30.

73- Zushi Y<sup>1</sup>, Takaoka K<sup>2</sup>, Tamaoka J<sup>1</sup>, Ueta M<sup>1</sup>, Noguchi K<sup>1</sup>, Kishimoto H<sup>1</sup>. Treatment with teriparatide for advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: a case report.

74- Heggendorn, F. L., Leite, T. C., Cunha, K. S. G., Junior, A. S., Gonçalves, L. S., da Costa, K. B. F. F., & Dias, E. P. (2015). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Special Care in Dentistry*, 36(1), 43–47. doi:10.1111/scd.12143

75- Viviano M<sup>1</sup>, Addamo A<sup>1</sup>, Cocca S<sup>2</sup>. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2017 Aug;43(4):272-275. doi: 10.5125/jkaoms.2017.43.4.272. Epub 2017 Aug 24. A case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a particularly unfavourable course: a case report.

76- Alsalleeh F<sup>1</sup>, Keippel J<sup>2</sup>, Adams L<sup>2</sup>, Bavitz B<sup>2</sup>.

Indian J Pharmacol. 2015 May-Jun;47(3):334-5. doi: 10.4103/0253-7613.157137. A case of early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Mori M<sup>1</sup>, Koide T<sup>1</sup>, Matsui Y<sup>2</sup>, Matsuda T<sup>2</sup>.

77- J Endod. 2014 Sep;40(9):1505-7. doi: 10.1016/j.joen.2014.01.035. Epub 2014 Mar 6. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaw reoccurrence after methotrexate therapy: a case report.

- 78- Maluf C<sup>1</sup>, Pinho MC<sup>2</sup>, Cunha SR<sup>3</sup>, Santos PS<sup>4</sup>, Fregnani ER<sup>2</sup>. *Braz Dent J.* 2016 May-Jun;27(3):353-8. doi: 10.1590/0103-6440201600662. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report.
- 79- Valenzuela L<sup>1</sup>, Alonso-Bouzón C<sup>1</sup>, Mañas LR<sup>1</sup>. *J Am Geriatr Soc.* 2015 Oct;63(10):2221-2. doi: 10.1111/jgs.13689. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in an 80-Year-Old Woman with Diabetes Mellitus: Case Report.
- 80- Gönen ZB<sup>1</sup>, Yılmaz Asan C<sup>2</sup>. *Cranio.* 2017 Sep;35(5):332-336. doi: 10.1080/08869634.2016.1203093. Epub 2016 Jun 30. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin.
- 81- Fatema CN<sup>1</sup>, Sato J, Yamazaki Y, Hata H, Hattori N, Shiga T, Tamaki N, Kitagawa Y. *Odontology.* 2015 Jan;103(1):105-8. doi: 10.1007/s10266-013-0129-y. Epub 2013 Aug 2. FDG-PET may predict the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: report of a case.
- 82- Tsai LL<sup>1</sup>, Huang YF<sup>2</sup>, Chang YC<sup>3</sup>. *J Formos Med Assoc.* 2016 Jul;115(7):585-6. doi: 10.1016/j.jfma.2015.10.005. Epub 2015 Nov 17. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with platelet-rich fibrin
- 83- Kim JW<sup>1</sup>, Baik J<sup>2</sup>, Jeon JH<sup>1</sup>. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016 Jun;42(3):157-61. doi: 10.5125/jkaoms.2016.42.3.157. Epub 2016 Jun 27. Dental implant treatment after healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in the same region: a case report.
- 84- Neto T<sup>1</sup>, Horta R<sup>2,3</sup>, Balhau R<sup>1</sup>, Coelho L<sup>1</sup>, Silva P<sup>2</sup>, Correia-Sá I<sup>2,3</sup>, Silva Á<sup>2</sup>. *Head Neck.* 2016 Aug;38(8):1278-85. doi: 10.1002/hed.24395. Epub 2016 May 9. Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction.
- 85- Tsuji C<sup>1</sup>, Watanabe H<sup>1</sup>, Nakayama H<sup>1</sup>, Goto M<sup>1</sup>, Kurita K<sup>1</sup>. *Case Rep Dent.* 2017;2017:9659761. doi: 10.1155/2017/9659761. Epub 2017 Feb 14. A Case of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Subpontic Osseous Hyperplasia.
- 86- Tamanuki T<sup>1</sup>, Aoyagi T<sup>1</sup>, Murano A<sup>2</sup>, Matsuzaki H<sup>1</sup>. *Mol Clin Oncol.* 2018 Aug;9(2):215-218. doi: 10.3892/mco.2018.1656. Epub 2018 Jun 14. Descending necrotizing mediastinitis after sequestrectomy in a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: A case report.
- 87- Ribeiro NR<sup>1</sup>, Silva Lde F, Santana DM, Nogueira RL.-J *Craniofac Surg.* 2015 Oct;26(7):e606-8. doi: 10.1097/SCS.0000000000002051. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Tooth Extraction.

- 88- .Yang RH<sup>1</sup>, Shen SH<sup>2</sup>, Li WY<sup>3</sup>, Chu YK<sup>4</sup>.-J Chin Med Assoc. 2015 Jan;78(1):76-9. doi: 10.1016/j.jcma.2013.08.013. Epub 2014 Jul 26. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw complicated by Ludwig's angina
- 89- Doh RM<sup>1</sup>, Park HJ, Rhee Y, Kim HS, Huh J, Park W.-Implant Dent. 2015 Apr;24(2):222-6. doi: 10.1097/ID.0000000000000232. Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants.
- 90- de Souza MC, Stepavoi G.-Dent Update. 2015 Oct;42(8):735-6, 738-40, 743. Case Report: Beware the Silver Nitrate Stick--A Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ).
- 91- Sánchez López JD<sup>1</sup>, Cariati P<sup>2</sup>, Rodríguez I<sup>3</sup>, Carriel Araya S<sup>4</sup>. Reumatol Clin. 2018 Apr 21. pii: S1699-258X(18)30072-X. doi: 10.1016/j.reuma.2018.03.002. [Epub ahead of print] Cervical abscess as an exceptional presentation of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Case report and review of the literature. [Article in English, Spanish]
- 92- Giovannacci I<sup>1</sup>, Meleti M<sup>2</sup>, Corradi D<sup>3</sup>, Vescovi P<sup>2</sup>.-J Oral Maxillofac Surg. 2017 Jun;75(6):1216-1222. doi: 10.1016/j.joms.2016.12.011. Epub 2016 Dec 15. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws.
- 93- de Oliveira Ruellas AM<sup>1</sup>, Peruzzo DC<sup>1</sup>, Napimoga MH<sup>1</sup>.-Clin Case Rep. 2017 Jul 14;5(8):1395-1400. doi: 10.1002/ccr3.1085. eCollection 2017 Aug. Managing bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with xenografts: a case report.
- 94- Suzuki N<sup>1</sup>, Oguchi H<sup>1</sup>, Yamauchi Y<sup>1</sup>, Karube Y<sup>1</sup>, Suzuki Y<sup>1</sup>, Hosoya N<sup>2</sup>. Eur J Dent. 2017 Apr-Jun;11(2):258-263. doi: 10.4103/ejd.ejd\_264\_16. A case of tooth fracture occurred upon medicating bisphosphonate for an elderly person: Preservation therapy and responses for Stage 0 of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw.
- 95- Duarte LF<sup>1</sup>, Alonso K<sup>1</sup>, Basso EC<sup>1</sup>, Dib LL<sup>1</sup>.-Braz Dent J. 2015 May-Jun;26(3):317-20. doi: 10.1590/0103-6440201301918. Surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with the use of buccal fat pad: case report..25-Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Dec;16:72-75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.08.007. Epub 2016 Aug 29.
- 96- de Castro MS<sup>1</sup>, Ribeiro NV Jr<sup>2</sup>, de Carli ML<sup>3</sup>, Pereira AA<sup>4</sup>, Sperandio FF<sup>5</sup>, Hanemann JA<sup>6</sup>. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2016 Dec;16:72-75. doi: 10.1016/j.pdpdt.2016.08.007. Epub 2016 Aug 29. Photodynamically dealing with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Successful case reports.

97- .Pan WL<sup>1,2</sup>, Chen PL<sup>2</sup>, Lin CY<sup>1,2</sup>, Pan YC<sup>2</sup>, Ju YR<sup>1,2</sup>, Chan CP<sup>1,2</sup>, Hsu RW<sup>2,3</sup>.*Clin Interv Aging*. 2017 Jul 11;12:1089-1093. doi: 10.2147/CIA.S141753. eCollection 2017.Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report

98- Pan WL<sup>1,2</sup>, Chen PL<sup>2</sup>, Lin CY<sup>1,2</sup>, Pan YC<sup>2</sup>, Ju YR<sup>1,2</sup>, Chan CP<sup>1,2</sup>, Hsu RW<sup>2,3</sup>.*Clin Interv Aging*. 2017 Jul 11;12:1089-1093. doi: 10.2147/CIA.S141753. eCollection 2017.Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report.

99- Corsi A<sup>1</sup>, Ungari C<sup>2</sup>, Riminucci M<sup>3</sup>, Agrillo A<sup>2</sup>.

*J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Aug;75(8):1679-1684. doi: 10.1016/j.joms.2017.01.008. Epub 2017 Jan 18.Bisphosphonate-Related Osteonecrosis and Metastasis Within the Same Site of the Jaw.

100- You Tm<sup>1</sup>, Lee KH<sup>2</sup>, Lee SH<sup>3</sup>, Park W<sup>4</sup>.*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015 Nov;120(5):548-53. doi: 10.1016/j.oooo.2015.07.017. Epub 2015 Jul 22.Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a case report and management based on pharmacokinetics.

101- Manzon L<sup>1</sup>, Ettorre E<sup>1</sup>, Viscogliosi G<sup>1</sup>, Ippoliti S<sup>1</sup>, Filiaci F<sup>2</sup>, Ungari C<sup>2</sup>, Fratto G<sup>1</sup>, Agrillo A<sup>2</sup>.*Clin Interv Aging*. 2014 Aug 25;9:1409-13. doi: 10.2147/CIA.S67726. eCollection 2014.Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaw complicated with a temporal abscess in an elderly woman with rheumatoid arthritis: a case report.

102- G. gómez-moreno, m.c. arribas-fernández, m. fernández-guerrero , a. boquete-castro, a. aguilar-salvatierra, j. guardia.d. botticelli, j.l. calvo-guirado *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2014; 18: 1391-1397 Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment

103 Ruggiero SL<sup>1</sup>, Woo SB.-*Dent Clin North Am*. 2008 Jan;52(1):111-28, ix.Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws.

104-Otto S<sup>1</sup>, Tröltzsch M<sup>2</sup>, Jambrovic V<sup>2</sup>, Panya S<sup>2</sup>, Probst F<sup>2</sup>, Ristow O<sup>3</sup>, Ehrenfeld M<sup>2</sup>, Pautke C<sup>4</sup>.

*J Craniomaxillofac Surg*. 2015 Jul;43(6):847-54. doi: 10.1016/j.jcms.2015.03.039. Epub 2015 Apr 10.Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?

105-Diniz-Freitas M<sup>1</sup>, Limeres J. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2016 Mar 1;21(2):e250-9.Prevention of medication-related osteonecrosis of the jaws secondary to tooth extractions. A systematic review.

106- Farrugia MC<sup>1</sup>, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich CLaryngoscope. 2006 Jan;116(1):115-20.Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates..

107- Crincoli V<sup>1</sup>, Ballini A<sup>2</sup>, Di Comite M<sup>2</sup>, Tettamanti L<sup>3</sup>, Coscia MF<sup>2</sup>, Mastrangelo F<sup>4</sup>, De Vito D<sup>2</sup>.J Biol Regul Homeost Agents. 2015 Oct-Dec;29(4):977-83.Microbiological investigation of medication-related osteonecrosis of the jaw: preliminary results.

## ANEXOS.

1-Tabela de resultados de casos clínicos.

Nº	autor	sexo /idade		diagnóstico	localização		tipo de bf/denosumab	via de admin.		Tto/resultado
		Sexo	Ida d.		Man.	Max.		IV	VO	
1	<u>Selvi Sabater P</u> 2014. <sup>72</sup>	♀	78	osteopenia	X		risedronato-denosumab 60 mg.cada 6 meses	X		Antibiótico e analgesia <b>CURADO</b>
2	<u>Zushi Y</u> 2017 <sup>73</sup>	♀	66	Osteoporose	X		alendronato 35mg.semanal	X		Cloruro debezalconio 0,20%,antibiótico .Teriparatida <b>CURADO</b>
3	Heggendorrn, F. L., 2015 <sup>74</sup>	♀	54	mieloma múltiplo	X		zolendronato (zometa) 2 anos e 10 meses etapa 2	X		1% yodato de potasio e peróxido de hidrógeno 10%. 0,12% clorhexidina (LLLT) <b>CURADO</b>
4	Massimo Viviano 2017 <sup>75</sup>	♀	69	Cancro de mama	X	X	acido zolendroico 4mg.cada 3 semanas.	X		-peróxido de hidrogenio, yodopovidona, e 1% de Gel de clorhexidina 0,20% <b>MORTE</b>
o5	<u>Mori M</u> 2015	♀	69	osteoporose	X		minodronato	X		Antibiótico, clorhexidina 0,20% <b>CURADA</b>
6	Fahd Alsalleeh, 2014 <sup>76</sup>	♀	66	Osteoporose		X	alendronato (fosamax) 70mg ,1 por semana.		X	Antibióticoclorhexidina 0,12% <b>CURADA</b>
7-a	<u>Maluf G</u> 2016 <sup>78</sup>	♀	69	Cancro de pulmão metastásico	X		denosumab 8 meses	X		Amoxicilina/Clavulânico Analgésicos Cirurgia PRP <b>NÃO CURADO</b>
7-b	<u>Maluf G</u> 2016 <sup>78</sup>	♀	44	Cancr de mama commetastasis	X		bevacizumab denosumab 7 meses	X		Amoxicilina/Clavulânico Analgésicos Cirurgia PRP <b>NÃO CURADA</b>
8	Valenzuela L, 2015 <sup>79</sup>	♀	80	Osteoporose	X		acido zolendroico 5mg. dois doses 9 meses antes	X		não especifica tratamento <b>NÃO CURADA</b>
9	<u>Gómez-Moreno G</u> 2014 <sup>102</sup>	♀	75	Cancro de mama	X		acido zolendroico 4mg/mensual	X		Antibiótico, Clorhexidina 0,12% <b>CURADA</b>
10	<u>Gönen ZB</u> 2017 <sup>80</sup>	♂	77	Cancro de próstata Hipercalem	X		acido zolendroico 5mg.	X		-antibiótico 0,12% clorhexidina digluconato .PRP <b>CURADO</b>
11	<u>Fatema CN</u> 2015 <sup>81</sup>	♀	80	Osteoporose	X		risedronato (actonel) 2,5 mg/dia. 2 anos		X	clorhexidina 0,12%, (HBO), <b>CURADA</b>
12	<u>Tsai LL</u> <sup>1</sup> 2016 <sup>82</sup>	♀	79	osteoporose	X		alendronato (fosamax) 70 mg.(10 años)	X		ciprofloxacino (750 mg e clorhexidina +PRP <b>CURADA</b>

13	Kim, 2016 <sup>83</sup>	♀	73	Osteoporose		X	alendronato		X	Antibiótico.,clorhexidina 0,12%. <b>CURADA</b>
14	Neto T., 2016 <sup>84</sup>	♀	54	Cancro de pulmão Etapa 3	X		acido zolendroico 3 anos	X		-antibióticos, anti-séptico bucal <b>CURADO</b>
15	Tsuiji C, 2017 <sup>85</sup>	♀	73	Osteoporose	X		alendronato 6 anos		X	-antibiótico 0.2% benzethonium <b>CURADA</b>
16	Tamanuki T, 2018 <sup>86</sup>	♀	83	Cancror de mama Metastasis	X		zolendronato	X		Secuestromia antibioticos hospitalarios <b>MORTE</b>
17	Ribeiro NR <sup>1</sup> , 2015 <sup>87</sup>	♀	75	Osteoporose	X		alendronato 10 mg./dia		X	Antibiótico gluconato de clorexidina 0,12% <b>CURADA</b>
18	Yang RH <sup>1</sup> , 2015 <sup>88</sup>	♀	83	cancro de prostata	X		acido zolendroico	X		Secuestromia.anti biótico <b>CURADO</b>
19	Doh RM <sup>1</sup> , 2015 <sup>89</sup>	♀	75	osteoporose	X		alendronato (fosamax) 2,5 anos		X	PTH(TPTD)clorhexidina na epenicilina, <b>CURADO</b>
20	de Souza MC, Stepa voi G, 2015 <sup>90</sup>	♀	61	mieloma multiplo		X	acido zolendroico 4mg./mes/ 2 anos	X		Biopsia. doxiciclina 100,clorhexidina 0,12% <b>CURADO</b>
21	Sánchez López JD <sup>1</sup> , 2018 <sup>91</sup>	♀	65	Cancro de mama	X		acido zolendroico (zometa) 4mg/3semanas	X		amoxicilina 1 g/8 h clorhexidina ao 2%. <b>CURADA</b>
22	Giovanna cci <sup>1</sup> , 2017 <sup>92</sup>	♀	65	osteoporose	X		alendronato 84 dosis	X		antibióticolaser Er: YAGO.O solução deiodopovidona 10%. <b>CURADA</b>
23	Sánchez-López JD, 2018 <sup>91</sup>	♀	62	cancro de mama	X		zolendronato (zometa) 4mg/mes/4 meses	X		antibiótico, clorhexidina 0,12% <b>CURADA</b>
24	de Oliveira Ruelas AM, 2017 <sup>93</sup>	♀	69	Osteoporose		X	alendronato 70mg. semana/ 10 anos		X	antibiótico clorexidina (0,12%) <b>CURADO</b>
25	Suzuki N <sup>1</sup> , Oguchi H <sup>1</sup> , 2017 <sup>94</sup>	♀	68	Osteoporose Tto. anterior		X	risedronato (actonel) 25mg.		X	Antibiótico 200mg. <b>CURADA</b>
26	Luiz Fernando Mathias Duarte, 2015 <sup>95</sup>	♀	58	Cancro DE MAMA Metastasis		X	acido zolendroico	X		antibióticoclorexidina a a 0,12%. <b>CURADO</b>
27	de Castro MS <sup>1</sup> , 2016 <sup>96</sup>	♀	46	Osteoporose	X		alendronato 70 mg.semana /6 anos		X	Antibiótico.O laser de baixo nível <b>CURADO</b>
28	de Castro MS <sup>1</sup> , 2016 <sup>96</sup>	♀	51	Osteoporose	X		alendronato 70 mg.semana suspensión del tto.		X	Antibiótico.PRF também foi empregado <b>CURADO</b>
29	Pan WL <sup>12</sup> , 2017 <sup>97</sup>	♀	83	Osteoporose Osteopenia	X		alendronato (fosamax) 70 mg./2800ui. 3 anos	X		Antibiótico.analgésicos clorexidina a 0,12% <b>CURADO</b>

30	<u>Corsi A</u> <sup>1</sup> , 2017 <sup>99</sup>	♀	54	CANCRO DE MAMA	X		acido zolendroico 4mg./mes um ano	X		antibióticos, analgésicos <b>MORTE</b> (devido ao câncer)
31	<u>You Im</u> <sup>1</sup> , <u>Lee KH</u> <sup>2</sup> , 2015 <sup>100</sup>	♀	56	CANCRO DE MAMA	X		denosumab 120mg. 3 semanas 1080mg. 3 meses.	X		Gluconato de clorexidina Antibióticos orais <b>NÃO CURADO</b>
32	<u>Manzon L</u> <sup>1</sup> , <u>Ettorre E</u> <sup>1</sup> 2014 <sup>101</sup>	♀	68	OSTEOPOROSE	X		acido ibandroico 150mg. 1 comprimido ao mes.		X	antibiótico. <b>CURADO</b>

**2-Tabela Estágios da doença (osteonecrose). Estágios clínicos da doença e tratamentos propostos, segundo os autores referenciados,<sup>11,12,13</sup>.**

EstAdios	Características Clínicas	Tratamento
Pacientes em risco	-não osso necrótico aparente	-o tratamento não é indicado, apenas a educação do paciente.
Estadio 0	Ausência de osso necrótico evidente, com presença de achados clínicos e presença de sintomas. - dor ao nível do osso que irradia para a ATM, dor sinusal. -odontalgia com origem não odontogênica. -Perda de dentes sem causa identificável. - periodontais ou periapicais sem causa identificável. -Radiografias -Perda de osso alveolar não relacionada à doença periodontal crônica, alvéolos pós-extração não remodelados, adelgaçamento do ligamento periodontal.	O tratamento é feito com antibióticos e analgésicos.
Estadio I	Necrose óssea exposta em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.	Como primeiro tratamento, educação do paciente, enxágue antimicrobiano oral diário com clorexidina a 0,12% e acompanhamento clínico trimestral periódico à medida que a doença progride e revisão das indicações para o uso de bifosfonatos
Estadio II	Necrose exposta do osso com infecção e dor (fístula intra ou extra oral) eritema, inflamação e supuração.	O tratamento sistêmico com antibióticos e analgésicos para dor, lavagens orais com clorexidina a 0,12% e controle de infecção de tecidos moles exigirá desbridamento.

Estádio III	Ossos expostos ou necróticos com dor, infecção e uma ou mais destas características: - fístula extra-oral -fraturas patológicas -osso exposto necrótico que se estende através da região alveolar - comunicação ouro-nasal e ouro-antral ou osteolesis.	Nesta fase o tratamento é feito com bochechos antimicrobianos orais com clorexidina a 0,12%, com antimicrobianos orais ou intravenosos e para dor analgesicos, com desbridamento do osso necrótico incluindo amputação.
-------------	---	---

### 3-Tabela -Fatores de risco de acordo com os bifosfonatos<sup>11,14,15</sup>.

TIPO	Bifosfonato endovenoso, tem probabilidade sete vezes maior de ocorrência de osteonecrose mandibular após a realização da cirurgia em relação à via oral
DURAÇÃO	Bifosfonatos intravenosos persistem por 10 a 12 anos, maior duração do tratamento mais risco de osteonecrose
POTÊNCIA	Bifosfonatos intravenosos para pacientes oncológicos são mais potentes (ácido pamidronato-zolendroico), mais chances de osteonecrose aparecer
DOSAGEM	Maior dose mais risco do aparecimento de osteonecrose da mandíbula

### 4-Tabela . Fatores de risco locais, demográficos e sistêmicos.

Má higiene oral	Se o paciente tiver má higiene bucal pode afetar o desenvolvimento da osteonecrose, isso pode ocorrer tanto em pacientes com próteses normais sem qualquer suporte de implante quanto em usuários de prótese com implantes para retenção <sup>16</sup> .
-Cirurgias, exodontias dentárias e implantes.	Qualquer ato cirúrgico, seja implante ou extrações dentárias que envolvam remodelação óssea, acarreta risco para os pacientes tratados com bifosfonatos <sup>17</sup> , dependendo se são orais ou endovenosas, ou seja, a via de administração. O maior risco é por via intravenosa <sup>18</sup> .
Localização anatômica.	De acordo com os estudos realizados, eles mostram que a incidência de osteonecrose é maior no osso mandibular que na maxila e, principalmente, em áreas com tecido mole fino <sup>19,20</sup> .
Patologias oral associadas.	Em pacientes oncológicos cujos tratamentos consistem em bifosfonatos ou similares por via intravenosa, como cancro de mama, próstata, mieloma múltiplo, etc ... e que podem ter inflamações orais ativas, todas eles apresentam maior risco de desenvolver osteonecrose <sup>20</sup> .
Prótese desadaptativo ou danificado.	O paciente com uma prótese removível é suscetível a um risco aumentado de criar osteonecrose, especialmente se esses pacientes tiverem alguma doença oncológica, o risco é maior.

	Recomenda-se a esses pacientes uma maior revisão periódica e melhor ajuste da prótese para evitar o desenvolvimento de osteonecrose <sup>21</sup> .
Fatores sistêmicos e demográficos.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mais de 65 anos têm um risco maior.</li> <li>Alterações endócrinas e metabólicas</li> <li>-álcool</li> <li>- tabaco</li> <li>-raça</li> <li>-cancror e mieloma múltiplo</li> <li>-radiação e quimioterapia</li> <li>- Deficiência de vitamina D</li> <li>-corticóides, imunossupressores<sup>22,23,24</sup>.</li> </ul>
Outros medicamentos	<p>Denosumab</p> <p>É um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que os objetivos e se liga com elevada afinidade e especificidade para RANKL, o que impede a interação de RANKL / RANK ocorre e provoca redução no número e função dos osteoclastos, o que diminui reabsorção óssea e destruição óssea induzida por cancer.</p> <p>Casos de osteonecrose mandibular devido ao tratamento com denosumabe foram descritos desde 2010<sup>25</sup>. As contraindicações que encontramos com este medicamento são hipocalcemia, lesões não curadas devido a cirurgia dentária ou oral.</p> <p>Estudos mostram a relação do denosumabe com casos de osteonecrose da mandíbula, evitando tratamentos dentários invasivos durante sua aplicação<sup>26</sup>.</p>

## 5-Tabela . Cuidado para ter antes e depois do tratamento com bifosfonatos:

<p>-Antes do tratamento:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Exame radiográfico (periapical panorâmico e completo)</li> <li>2. Elimine os focos infecciosos para evitar procedimentos no futuro próximo: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Exodontia</li> </ul> </li> <li>Cirurgias periodontais</li> <li>-Endodontia</li> <li>-Controle de cárie</li> <li>-Prótese (eliminar áreas onde está produzindo maior pressão ou atrito)</li> <li>3. processo de cicatrização de 1 mês</li> <li>4. Instrução e motivação em higiene oral.</li> <li>5. Para pacientes com câncer, antibioticoterapia</li> </ol> <p>A profilaxia é necessária.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Verificações periódicas.</li> <li>7. Os bisfosfonatos devem começar uma vez terminei o tratamento odontológico completo.</li> </ol>	<p>-Uma vez iniciado o tratamento</p> <p>Exame radiográfico (panorâmico e periapical completo)</p> <p>Instrução e motivação em higiene bucal.</p> <p>Controle de cárie - restaurações</p> <p>Tratamento endodôntico não cirúrgico, se necessário.</p> <p>Se os dentes não puderem ser restaurados devido à cárie, o tratamento endodôntico não cirúrgico e a amputação da coroa é a melhor opção, se o dente apresentar mobilidade grau 1 e 2, realizar a imobilização.</p> <p>Se a mobilidade for maior que 3, existe uma grande possibilidade de que a otonecrose esteja presente e que o abscesso e a granulação estejam cobrindo o osso exposto. Nesse caso, a exodontia e a antibioticoterapia são o único recurso. <sup>32,33</sup>.</p>
---	--

## CAPÍTULO II: RELATÓRIO DAS ATIVIDADES PRÁTICAS DAS DISCIPLINAS DE ESTÁGIO SUPERVISIONADO

### 1. ESTÁGIO EM CLÍNICA GERAL DENTÁRIA:

O Estágio em Clínica Geral Dentária foi realizado na Clínica Nova Saúde, no Instituto Universitário Ciências da Saúde em Gandra - Paredes, num período compreendido entre Setembro de 2018 e Agosto de 2018, perfazendo um total horário de 180h.

Este estágio foi supervisionado pela Prof. Doutora Filomena Salazar (Regente U.C.), Prof. Doutora Maria do Pranto, Prof. Doutora Cristina Coelho, Dra. Paula Malheiro, Dr. João Batista, e pelo Dr. Luís Santos.

Este estágio revelou-se uma mais valia, com a ajuda incansável dos professores, pois permitiu a aplicação prática de os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso, proporcionando-me a aquisição de competências médico-dentárias necessárias para o exercício da profissão.

Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se na tabela 1.

<b>ATO CLINICO</b>	<b>OPERADOR</b>	<b>ASSISTENTE</b>	<b>TOTAL</b>
Dentisteria	5	8	13
Exodontia	2	2	4
Periodontologia	4	3	7
Endodontia	0	3	3
Outros	7	5	12
<b>TOTAL</b>	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>39</b>

## 2. ESTÁGIO EM CLÍNICA HOSPITALAR:

O Estágio em Clínica Hospitalar foi realizado no Hospital de Penafiel, num período entre Setembro de 2018 a Junho de 2019, com uma carga semanal de 4 horas compreendidas entre as 09:00h e as 13.00h, sob a supervisão do Dr. Rui Alexandre Bezerra e pela Dra. Paula Malheiro excepcionando as últimas tres semanas que a carga horaria era de 20 horas semanais, sob a supervisão do Dr. Thiago Resende e o Dr. Adriano Costa.

A possibilidade de atuação em pacientes com necessidades mais complexas, tais como pacientes com limitações cognitivas e /ou motoras, patologias orais, doentes muito medicados, portadores de doenças sistémicas, entre outros, revelou-se a grande riqueza deste estágio.

Desta forma, este estágio assumiu-se como uma componente fundamental sob o ponto de vista da formação Médico-Dentária do aluno, desafiando as suas competências adquiridas e preparando-o para agir perante as mais diversas situações clínicas.

Os atos clínicos realizados neste estágio encontram-se na tabela 2.

<b>TABELA 2: NUMERO DE ATOS CLÍNICOS REALIZADOS COMO OPERADOR E COMO ASSISTENTE DURANTE O ESTÁGIO HOSPITALAR</b>			
<b>ATO CLINICO</b>	<b>OPERADOR</b>	<b>ASSISTENTE</b>	<b>TOTAL</b>
Dentisteria	21	20	41
Exodontia	50	25	75
Periodontologia	6	5	11
Endodontia	6	4	10
Outros	18	12	30
<b>TOTAL</b>	<b>101</b>	<b>66</b>	<b>167</b>

### 3. ESTÁGIO EM SAÚDE ORAL E COMUNITÁRIA:

A unidade de ESOC contou com uma carga horária semanal de 5 horas, compreendidas entre as 09.00h até 14.00h, entre Setembro 2018 até Junho 2019, excepcionando as últimas tres semanas que a carga horaria era de 25 horas semanais sob a supervisão do Professor Doutor Paulo Rompante.

Foi desenvolvido um plano de atividades que visaram alcançar a motivação para à higiene oral, o aumento da auto-percepção da saúde oral, bem como o dissipar de dúvidas e mitos acerca das doenças e problemas referentes à cavidade oral, sendo dividido em seis desafios.

1-Projeto de intervenção comunitário no estabelecimento prisional de Paços de Ferreira.

Desenvolvimento de um projeto de implementação do serviço de Medicina Dentária com os recursos materiais e humanos necessários para sua execução e estratégia de Intervenção comunitária no estabelecimento prisional.

2- Desenvolvimento de um projeto de intervenção comunitária na área da saúde oral em ambiente hospitalar com os recursos materiais e humanos necessários para sua execução e estratégia de Intervenção comunitaria.

4- Demonstrar ter conhecimento, reciclar ou adquirir o conhecimento sobre a temática "Patologias sistémicas com repercussões na cavidade oral. Conhecer e saber como proceder.

IX Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Odontopediatria (SPOP) 2019 a 23 de Fevereiro na Plataforma das Artes em Guimarães.

5- Demonstrar ter conhecimento, reciclar ou adquirir o conhecimento sobre a temática "Patologia benigna dos tecidos moles em Odontopediatria. Diagnóstico e terapêutica em ambulatório".

IX Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Odontopediatria (SPOP) 2019 a 23 de Fevereiro na Plataforma das Artes em Guimarães.

6-Demonstrar ter conhecimento, reciclar ou adquirir o conhecimento sobre a temática "Patologia oral maligna em Odontopediatria. Diagnóstico e o que saber para fazer terapêutica em ambulatório".

IX Reunião Anual da Sociedade Portuguesa de Odontopediatria (SPOP) 2019 a 23 de Fevereiro na Plataforma das Artes em Guimarães.

## 2. CONSIDERAÇÕES FINAIS.

A experiência vivenciada durante os estágios foi de grande importância para a formação além de consolidar conhecimentos e juntar a prática clínica de Medicina Dentária aos conhecimentos teóricos adquiridos durante os 5 anos.

Foi ainda de muita importância conhecer o funcionamento do Serviço de Estomatologia/Medicina Dentária nos hospitais e prisão e participar ativamente dentro deste órgão onde há uma dinâmica de trabalho que permite ao aluno melhorar a sua qualidade de trabalho e autonomia.

Foi também importante interagir com pacientes com limitações cognitivas e/ou motoras, pacientes poli-medicados e com patologias de varias especialidades médicas, permitindo ao aluno correlacionar conceitos teóricos com a prática clínica. Assim como, desenvolver atividades de promoção de saúde oral junto da comunidade.

Estes estágios permitiram um crescimento pessoal e profissional, enquanto aluno e futuro Médico Dentista, onde foi presenciado de perto com o dia a dia dos pacientes e a realidade clínica da medicina dentária.

Agora espero ao fim deste caminho, seja o inicio de uma importante carreira profissional, onde poda dedicar uma grande parte de minha vida.

José Manuel González Guillén.