

ISABELA RIZEL NOGUEIRA STARLING

**TRATAMENTO DE OSTEONECROSE EXTENSA ASSOCIADA AO
USO DE ANTI REABSORTIVOS: *RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA***

**Faculdade de Odontologia
Universidade Federal de Minas Gerais
Belo Horizonte
2018**

Isabela Rizel Nogueira Starling

**TRATAMENTO DE OSTEONECROSE EXTENSA ASSOCIADA AO
USO DE ANTI REABSORTIVOS: *RELATO DE CASO E REVISÃO DE
LITERATURA***

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilo-facial da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucamaxilo-facial.

Orientador: Prof. Eduardo Morato

Coorientador: Prof. Henrique Côrtes Meira

Belo Horizonte
2018

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter abençoado a realização desta conquista. Muito obrigado ao meu pai Carlos por não medir esforços em tudo que coloquei como objetivo na vida. Ao meu irmão Ivens pelo companheirismo e à minha mãe Elaine que apesar de não estar mais comigo se faz sempre presente em minha vida através de seus ensinamentos, que carrego comigo.

Aos familiares e aos bons e velhos amigos por entenderem a minha ausência em alguns momentos durante estes dois anos e meio e pelos momentos em que estiveram me dando todo suporte para jamais desistir.

A todos os professores pelos ensinamentos diários, em especial ao Prof. Eduardo Morato e Henrique Côrtes pela orientação deste trabalho. Aos funcionários do Curso de Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Aos pacientes pela confiança e a todos os funcionários da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Minas Gerais e do Hospital Municipal Odilon Behrens pela estrutura, em especial os preceptores André Fernandes Maia, Maria Tercilia Zuccheratte e José Augusto, por todas as horas de ensinamentos, acadêmicos e de vida, e por todos os plantões divididos com muito carinho. Ao Dr. Fernando Sartori que sempre me apoiou muito e me deu todo suporte necessário. As funcionárias da equipe de odontologia do hospital que sempre tiveram muito carinho por mim, tornando cada plantão prazeroso e tranquilo. Aos colegas do PSO, que trabalharam sempre em conjunto comigo, acrescentando conhecimento e crescimento a minha vida.

Enfim, agradeço aos colegas de curso por fazerem parte da realização deste sonho e por transformarem esse grupo em uma família. Aos meus R2 pela recepção, ensinamentos e amizades. Aos R1 pela oportunidade de poder dividir o que aprendi e aprender mais com sua chegada. Aos meus companheiros, por todo carinho, apoio e aprendizados que conquistamos, todos são parte especial e essencial em minha formação.

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis”.

José de Alencar

RESUMO

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de drogas anti-reabsortivas, também conhecida como Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) é uma séria complicação caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial, de difícil manejo pelo profissional. Podem trazer sérias consequências e diminuição da qualidade de vida dos pacientes. Seus principais sinais e sintomas são dor, edema, infecção, ulceração dos tecidos moles e alterações radiográficas. Os fármacos antirreabsortivos são utilizados para o tratamento de enfermidades que comprometem o tecido ósseo, como a osteoporose, a Doença de Paget e Mieloma múltiplo ou no controle de metástases ósseas, principalmente de câncer de mama e próstata. Atuam principalmente na inibição da reabsorção óssea. Apesar da melhor modalidade de tratamento não ser um consenso entre os autores, a prevenção é apontada como a melhor estratégia. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão de literatura do assunto e pontuar os aspectos mais importantes da MRONJ, incluindo suas características clínicas e radiográficas, histórico, fatores de risco, tratamento, adjuvantes e relatar um caso clínico relacionado ao tema.

Palavras-chave: Bisfosfonatos relacionados a osteonecrose dos maxilares. Osteonecrose. Osteonecrose dos maxilares.

ABSTRACT

Treatment of extensive osteonecrose associated with the use of anti reabsorts: case report and literature review.

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), is a severe adverse drug reaction characterized by the presence of necrotic bone in the maxillofacial region, which is difficult for the healthcare professional to manage. It can cause serious consequences and diminish the quality of life of patients. Its main signs and symptoms are pain, edema, infection, soft tissue ulceration and radiographic alterations. Antiresorptive drugs are used to treat bone disease disorders such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and uncontrolled bone metastasis, especially breast and prostate cancer. Its pharmacological action is an inhibition of bone resorption. Authors haven't yet reached a consensus regarding the treatment, although prevention is the best strategy. The aim of this study is to review the literature and to present the most important MRONJ issues, its clinical and radiographic characteristics, history, risk factors, treatment, adjuvants and report a case related to the topic.

Keywords: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Osteonecrosis. Osteonecrosis of the jaw.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - O sistema OPG / RANK / RANKL e seu controle de reabsorção óssea	14
Figura 2 - Estágio MRONJ I.....	17
Figura 3 - Estágio MRONJ II.....	17
Figura 4 - Osso necrotico em mandíbula	18
Figura 5 - Radiografia panorâmica.....	20
Figura 6 - Multislice tomografia computadorizada (MSCT).....	21
Figura 7 - Tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT)	21
Figura 8 - Ressonância Magnética	22
Figura 9 - Representação diagramática dos quatro compartimentos de absorção e excreção de bisfosfonatos: o sistema trato gastrointestinal, sangue, osso e rim	25
Figura 10- Tomografia Computadorizada.....	36
Figura 11 - Aspecto clínico inicial	37
Figura 12 - Acesso com área de MRONJ exposta.....	38
Figura 13 - Remoção do osso necrótico com auxílio de um descolador de Molt nº9..	38
Figura 14 - Ragmentos enviados para o exame anatomopatológico	39
Figura 15 - Curetagem e sinusectomia.....	39
Figura 16 - Aspecto da loja cirúrgica após curetagem e sinusectomia	40
Figura 17 - Adaptação e fixação da tela	40
Figura 18 - (a) Deslocamento do corpo adiposo da bochecha; (b) (c) adaptação e acoragem do corpo adiposo na forma pediculada sobre a tela e tecido mole adjacente.....	41
Figura 19 - Fechamento primário do retalho e Sutura; pós-operatório imediato.....	42

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Definição: BRONJ (Relacionado com Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos) versus MRONJ (Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de drogas anti-reabsortivas).....	13
Quadro 2 - Encenação do BRONJ / MRONJ	19

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em modelos <i>in vivo</i>	26
--	----

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)	12
2.1.1	Definição MRONJ.....	12
2.1.2	Fatores de risco etiopatogenia	14
2.1.3	Características clínicas.....	15
2.1.4	Características imaginológicas	19
2.1.5	Antirreabsortivos ósseos	23
2.1.5.1	Bisfosfonatos	23
2.1.5.2	Denosumabe	27
2.1.6	Tratamentos	28
2.1.7	Adjuvantes ao tratamento das MRONJ	29
2.1.7.1	Terapia de oxigênio hiperbárico	30
2.1.7.2	Terapia de ozônio.....	31
2.1.7.3	Laserterapia.....	32
2.1.7.4	Laqueta Rica em Fibrina (<i>PRF</i>).....	33
2.1.7.5	Corpo adiposo da bochecha.....	34
3	RELATO DE CASO	36
4	DISCUSSÃO	43
5	CONCLUSÃO	45
	REFERÊNCIAS.....	46

1 INTRODUÇÃO

A Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de drogas anti-reabsortivas, também conhecida como *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)* é uma séria complicação caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial, de difícil manejo pelo profissional. Pode trazer sérias consequências e diminuição da qualidade de vida dos pacientes. (OTTO, 2015).

As principais drogas anti-reabsortivas presentes no mercado são os Bisfosfonatos (BF). Porém recentemente autores tem chamado atenção para outra classe de medicamentos anti reabsortivos, tendo como principal o Denosumabe. Todas estas drogas são utilizadas, principalmente, no controle da osteoporose e no tratamento de patologias ósseas, como doença de Paget, mieloma múltiplo e metastases ósseas. (OTTO, 2015).

Segundo Ruggero 2014, e a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) as MRONJs são classificadas em estágios de 0 a 3 de acordo com sinais, sintomas e suas manifestações clínicas. O tratamento a ser instituído consiste de conservador, com antibióticoterapia tópica e medicamentosa, até um tratamento mais agressivo com, ressecções mandibulares, variando de acordo com o estágio da doença. Diversos tratamentos adjuvantes, como ozônioterapia, terapia hiperbárica e laserterapia, tem sido empregados por diferentes autores, na tentativa de auxiliar no controle dos sintomas das MRONJs. Atualmente, plaqueta rica em fibrina (PRF) e o corpo adiposo da bochecha tem se mostrado alternativas viáveis para auxiliar na cicatrização tecidual nos tratamentos cirúrgicos das MRONJs.

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão de literatura sobre MRONJs e os tipos de tratamentos convencionais e adjuvantes atuais. Além disso, será relatado um caso clínico de MRONJ extensa em maxila tratada com sequestrectomia e sinusctomia, tela de titânio, deslocamento do corpo adiposo da bochecha em sua forma pediculada, e fechamento primário do retalho.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)

2.1.1 Definição

MRONJ é definida como uma área de exposição óssea nos maxilares que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que usam ou já utilizaram drogas anti reabsortivas e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (RUGGIERO *et al.*, 2016). Inicialmente tal condição era conhecida como Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos ou em inglês *Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. A mudança da nomenclatura se justifica devido ao crescente número de casos de osteonecrose dos maxilares envolvendo outras drogas antireabsortivas como o Denosumabe como demonstrado no quadro 1 segundo Ruggiero et al 2014.

Quadro 1 - Definição: BRONJ (Relacionado com Bisfosfonatos Osteonecrose da mandíbula) versus MRONJ (medicação-Osteonecrose relacionada da mandíbula)

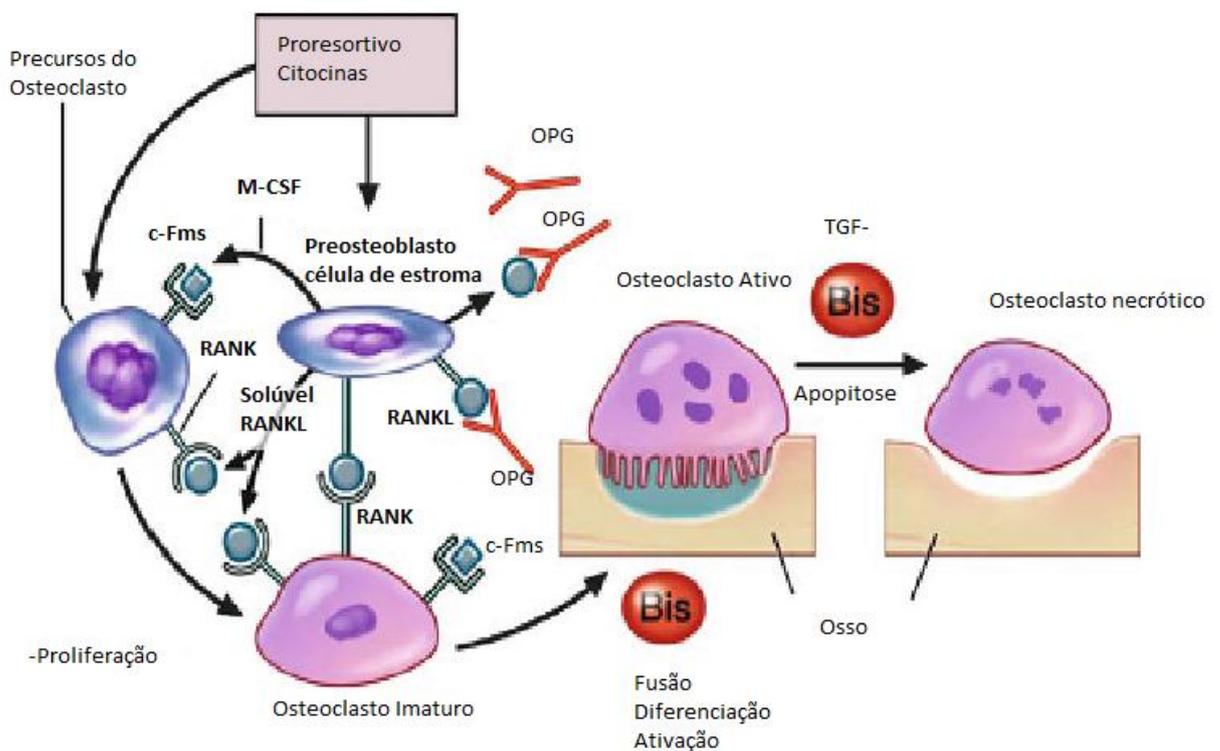
BRONJ (AAOMS 2009) definição	MRONJ (AAOMS 2014) definição
1. atual ou tratamento prévio com bisfosfonatos	1. atual ou tratamento prévio com antiresortivo ou agentes antiangiogênicos
2. osso exposto na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas	2. osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral (e) na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas
3. Nenhuma história de radiação terapia para os maxilares	3. Nenhuma história de terapia de radiação para os maxilares ou doença metastática

Fonte: RUGGIERO *et al.* 2014.

2.1.2 Fatores de risco etiopatogenia

A remodelação óssea é o equilíbrio entre o processo combinado da reabsorção e deposição óssea. Os BF e demais drogas anti reabsortivas são atribuídas para reduzir a remodelação óssea, em vez da deposição óssea. (OTTO, 2015).

Figura 1 - O sistema OPG / RANK / RANKL e seu controle de reabsorção óssea



Fonte: BARTL, 2007.

Tanto os BF quanto as demais drogas anti reabsortivas como o Denosumabe atuam de forma semelhante, impedindo a ação osteoclástica causando conseqüentemente um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. (OTTO, 2015).

Os fatores de risco para MRONJ incluem: fatores relacionados com a droga como sua potência, via de administração e duração da terapia, fatores locais, cirurgia dentoalveolar, implantes dentários, próteses, anatomia local dos maxilares, incluindo tórus e rebordo, e doença bucal concomitante, fatores demográficos e fatores sistêmicos por exemplo, idade, diálise renal, níveis baixos de hemoglobina,

obesidade e diabetes. Porém os dois fatores de risco mais importantes para MRONJ são a administração intravenosa de bifosfonatos e procedimentos dentoalveolares. (MARIOTTI, 2008).

A infecção bucal é apontada por Saad *et al.* (2012) como importante fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ. Em seu estudo, observa-se a associação com a doença em 48,3% dos casos. No estudo de Marx *et al.*, (2005), a periodontite destaca-se como a comorbidade dental mais comum, presente em 84% dos pacientes, sendo agressiva em 28,6%. Embora a periodontite seja observada na maioria dos pacientes, os diversos relatos associam o desenvolvimento de MRONJ a exodontias.

Também são descritas exposição óssea espontânea e associação com colocação de implante dentário. Porém, na maioria dos relatos de caso trata-se de pacientes oncológicos, com número reduzido de pacientes usuários para tratamento de osteoporose.

Além dos fatores de risco sistêmicos e locais também devem ser checados a presença de hábitos. Segundo Dayan *et al.* (2002) o hábito de fumar representa um fator de risco para uma variedade de doenças inflamatórias, tumorais e doenças vasculares. O efeito direto do fumo no vaso sanguíneo pode contribuir significativamente para a osteonecrose dos maxilares, uma vez que a fumaça aumenta a vasoconstrição e trombose no osso, levando a estados isquêmicos que podem estar subjacentes a fisiopatologia da osteonecrose. Wessel *et al.*, (2008) relatam que o tabagismo foi associado com um aumento significativo de risco para MRONJ.

O ideal é a adequação do meio bucal antes da administração de bifosfonatos, com tratamento das necessidades e orientação da higiene oral, a fim de evitar procedimentos odontológicos invasivos durante a terapia com bisfosfonatos. (MENECHINI, 2017).

2.1.3 Características clínicas/ Diagnóstico

Para que o diagnóstico seja feito a lesão deve conter os seguintes critérios:

- a) presença de osso exposto na região maxilofacial ao longo de um período de 8 semanas;
- b) tratamento atual ou prévio com antireabsortivos (bisfosfonatos ou denosumab) ou agentes antiangiogênicos;
- c) não há história de radioterapia nas mandíbulas ou doença metastática óbvia nas mandíbulas. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Segundo Otto *et al.* (2012), a apresentação clínica das MRONJs se faz por diversos fatores, tais como:

- a) osso exposto;
- b) dor;
- c) distúrbios de cicatrização;
- d) edemas;
- e) inflamação;
- f) formação de fístulas;
- g) fraturas patológicas da mandíbula;
- h) comprometimento do Nervo Alveolar Inferior;
- i) envolvimento do seio maxilar; tendo juntamente as sinusites e comunicações bucosinusais como suas representações clínicas.

O osso necrótico exposto representa a marca clínica da doença. Está presente na grande maioria de casos MRONJ (até 93,9%) (OTTO *et al.*, 2012). A extensão da exposição óssea pode variar consideravelmente, de apenas pequenas bordas ósseas (FIGURA 2), sobre o dente (FIGURA 3) e para partes inteiras do osso maxilar (FIGURA 4). No entanto, a extensão da exposição óssea não é diretamente relacionado com a extensão da necrose nem a gravidade da doença. (OTTO *et al.*, 2015).

Figura 2 – Estágio MRONJ I



Fonte: OTTO, 2015.

Vista pré-operatória na área afetada no lado direito maxila mostrando pequenas bordas ósseas do osso necrótico. (Estágio MRONJ I).

Figura 3 - Estágio II MRONJ



Fonte: OTTO, 2015.

Visão pré-operatória sobre os dentes afetados área no lado direito da mandíbula na região 41 mostrando arredores áreas do osso necrótico que foram clinicamente acompanhadas por dor e sinais de infecção. (Estágio II MRONJ).

Figura 4 - Estágio III MRONJ



Fonte: OTTO, 2015.

Vista pré-operatória na área afetada no lado esquerdo mandíbula na região 35–37 mostrando áreas estendidas de o osso necrótico.

As MRONJs possuem sintomas e características clínicas que podem causar limitações marcantes na qualidade de vida de seus portadores, como distúrbios mastigatórios, úlceras, mucosa bucal dolorosas e inchada; sinusites crônicas, desconfigurações faciais; fala prejudicada, dificuldade de deglutição. Sintomas que necessitam de acompanhamento constante com profissionais da saúde para seu controle e tratamento. (FICARRA *et al.*, 2005; VANNUCCHI *et al.*, 2005).

Em 2009, a AAOMS introduziram uma classificação de casos MRONJ (neste momento chamado BRONJ) divididas de estágio 1 a estágio 3, conforme a Quadro 2.

Quadro 2 - Encenação do BRONJ / MRONJ

	2009 AAOMS Estágios	2014 AAOMS Estágios
EM RISCO	Nenhum osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com BF orais ou EV.	Sem alterações
ESTÁGIO 0	Nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas possui achados clínicos e sintomas não específicos.	Sem alterações
ESTÁGIO 1	Ossos expostos e necróticos assintomáticos em pacientes sem evidência de infecção.	Ossos expostos e necróticos, ou fistulas com comunicação óssea, em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
ESTÁGIO 2	Ossos expostos e necróticos associados a Infecção evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta.	Ossos expostos e necróticos, ou fistulas com comunicação óssea, associada à infecção, evidenciada pela dor eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta.
ESTÁGIO 3	Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos Seguintes sintomas: osso exposto e necrótico estendendo-se além da região do alvéolo osso (isto é, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma em maxila) resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação bucosinusal, ou osteólise estendendo para a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio.	Ossos expostos e necróticos ou uma fistula com comunicação óssea em pacientes com dor, infecção e um ou mais dos seguintes sintomas: extensão do osso exposto e necrótico além da região do osso alveolar, (isto é, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila) resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, ou comunicação bucosinusal, ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou do assoalho do seio.

Fonte: PLOTKIN, 2005.

2.1.4 Características imaginológicas

De acordo com os critérios da *AAOMS* e alguns relatórios, o diagnóstico de *MRONJ* é tradicionalmente feito com base em anamnese e exame clínico. (RUGGIERO *et al.*, 2009).

O exames de imagem desempenham um papel importante para a avaliação da extensão de uma necrose e possíveis efeitos colaterais e no planejamento do tratamento. Além disso, a imagem pode ajudar a monitorar a

progressão da doença e diferenciar entre osteonecrose e lesão neoplásica como metástase. A imagem é de especial interesse relativo à detecção de fases iniciais *MRONJ*, que não se apresentam clinicamente como osso exposto, correspondendo ao estágio 0 do doença. (HUTCHINSON *et al.*, 2010, ROCHA *et al.*, 2012).

Enquanto radiografias panorâmicas servem como valiosas ferramentas básicas no diagnóstico de imagem das *MRONJ*, técnicas radiológicas tomográficas como tomografia computadorizada (CT) ou tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) podem fornecer informações tridimensionais da região de interesse. Além disso, ressonância magnética (RM) tem se tornado cada vez mais foco de atenção, uma vez que pode ajudar na detecção precoce e avaliação da dimensão de uma lesão. (ARCE *et al.*, 2009).

Existem vários sinais típicos de *MRONJ* em radiografias panorâmicas, alterações da estrutura óssea pode aparecer principalmente com osteólise, esclerose ou uma combinação. (CHIANDUSSI *et al.*, 2006).

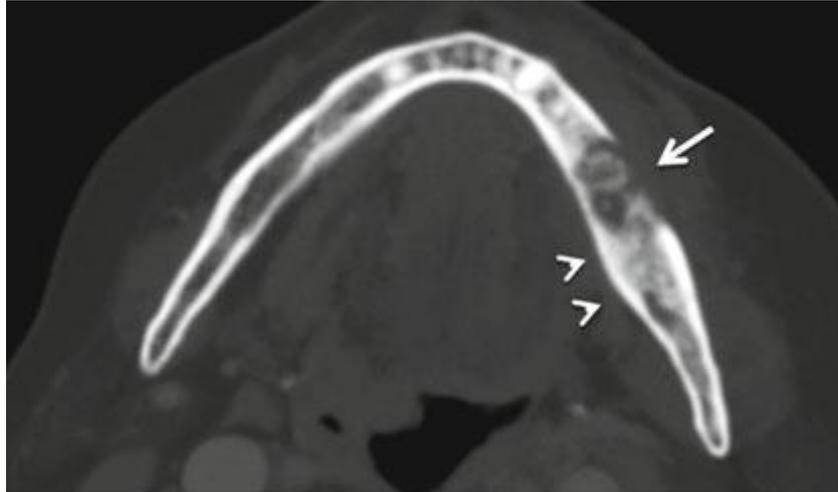
Figura 5 - Radiografia panorâmica



Fonte: FLORIAN, 2015.

- a) Radiografia panorâmica. Seta grande está mostrando uma área radiolúcida correspondente à osteólise da margem alveolar. Posterior à osteólise, as duas pontas de flechas descrevem osteoesclerose com trabeculação medular desorganizada e aparência de "algodão doce".

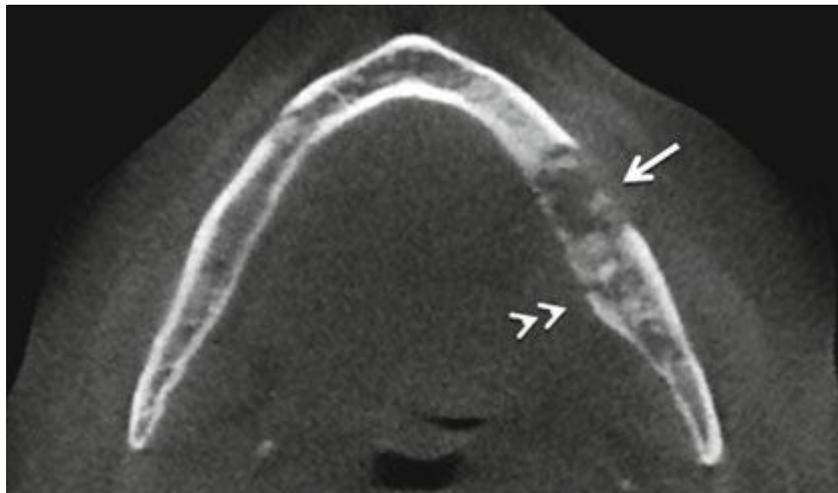
Figura 6 - Multislice tomografia computadorizada (MSCT)



Fonte: FLORIAN, 2015.

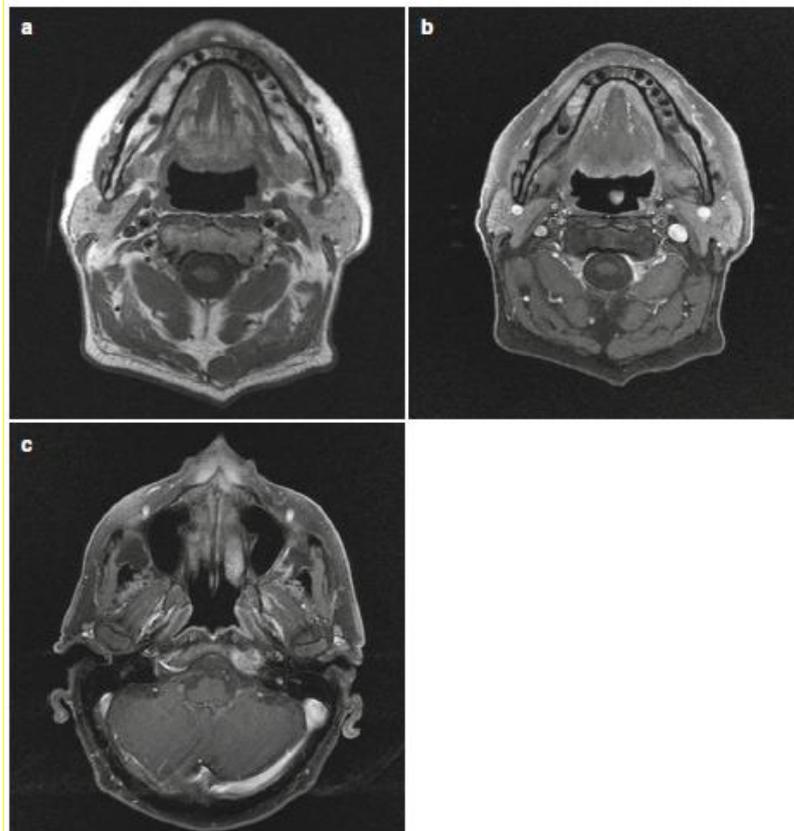
- b) Multislice tomografia computadorizada (MSCT). A seta grande indica a área osteolítica; as duas pontas de seta indicam a osteoesclerose. Em contraste com a radiografia panorâmica, o sequestro também é visível (dentro da área osteolítica).

Figura 7 - Tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT)



Fonte: FLORIAN, 2015.

- c) Tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT). A área osteolítica também pode ser vista (seta grande). Além disso, a ruptura cortical lingual se torna evidente na camada mostrada (pontas de seta consecutivas).

Figura 8 – Ressonância Magnética

Fonte: FLORIAN, 2015.

A Figura 8 (a - c). Imagem ponderada em T1 axial (a) mostra lesão focal de osteonecrose na mandíbula esquerda como zona hipodensa sem afecção cortical. Depois de administração de gadolínio e saturação de gordura (b), a lesão não demonstra melhoria significativa. Imagem adjacente de RM ponderada em T1 pós-contraste, saturada de gordura, aumento da lesão metastática na base do crânio médio esquerdo (c).

Radiografias panorâmicas podem ser consideradas como modalidade primária para o diagnóstico de imagem da *MRONJ*. Na rotina clínica, a TC e a CBCT são amplamente utilizadas para ganhar mais informações tridimensional da extensão da osteonecrose e para esclarecer se existem outras descobertas como fraturas patológicas ou sinais de sinusite. Assim, até agora, não há evidências definitivas de que a RM é superior comparada a CT, a fim de mostrar a extensão da lesão ou para detectar estágios precoces de *MRONJ*. (FLORIAN e PROBST, 2015).

2.1.5 Antirreabsortivos ósseos

2.1.5.1 Bisfosfonatos

Histórico

Os bisfosfonatos foram primariamente utilizados na indústria têxtil, de fertilizantes e também como agentes anticorrosivos, sintetizados em 1865 na Alemanha. Somente três décadas depois foram introduzidos no tratamento de doenças em humanos, por exibirem grande capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio sendo, o Etidronato o primeiro a ser sintetizado e utilizado. (FLEISCH, 1998).

A primeira publicação de complicações nos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos foi feito por Starck e Epker (1995), devido à falha de implantes dentários em um paciente fazendo uso de bisfosfonatos para tratamento de osteoporose.

Nos últimos 30 anos, novos e mais potentes bisfosfonatos foram desenvolvidos. Estes agora têm sido amplamente aplicados na medicina, particularmente nos campos da osteologia, ortopedia, cirurgia, bem como em hematologia, e particularmente em oncologia. Os bisfosfonatos são hoje os principais medicamentos usados no tratamento da osteoporose pós-menopausa e representam a terapia de primeira linha na maioria dos pacientes. (JACOBSEN, 2012).

Mecanismo de ação

Bisfosfonatos têm efeitos biológicos fundamentais no metabolismo do cálcio, inibindo a calcificação e a reabsorção óssea (FLEISCH, 1998). Eles atuam por meio de dois mecanismos de ação relacionados com atividade antiosteoclástica e antiangiogênica. (SEDGHIZADEH *et al.*, 2008). A meia-vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto. (RUGGIERO e WOO, 2008).

Os BFs alteram o mecanismo do tecido ósseo em vários níveis, inibindo a reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso. Do ponto de vista molecular, postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. (RUGGIERO *et al.*, 2004).

Em relação à atividade antirreabsortiva, um dos fatores mais importantes do efeito dos BFs está na inibição da atividade osteoclástica. Essa função está implicada com sua ação terapêutica no tratamento da osteoporose e do câncer no sistema esquelético. (FLEISCH, 1998).

Como o processo de metabolismo ósseo está baseado nos processos de reabsorção e deposição, a remodelação óssea fica comprometida. Contudo, o tecido ósseo continua a mineralizar, podendo tornar-se frágil, quebradiço e menos elástico. (RUGGIERO e WOO, 2008).

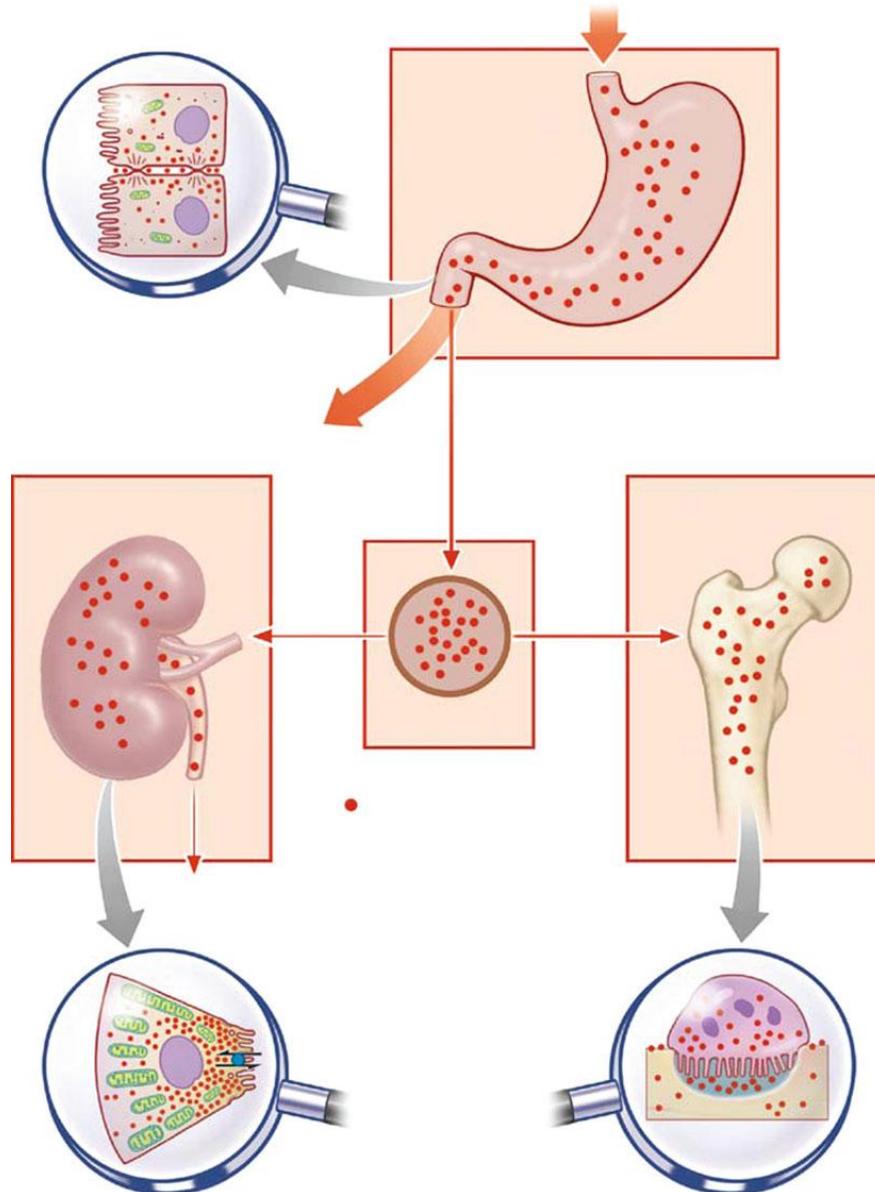
Vias de administração e potência das drogas

Os bisfosfonatos podem ser tomados por via oral como comprimidos ou administrado por via endovenosa como infusões (FIGURA 9). (BARTL, 2007).

Duas características dos bisfosfonatos são responsáveis por sua má absorção: sua baixa afinidade por lipídios, o que dificulta o transporte através de membranas e na célula, e sua polaridade, sua carga negativa, o que impede o transporte paracelular. (BARTL, 2007).

Os bisfosfonatos são depositados no osso e o resto é eliminado pelos rins na urina. Os bisfosfonatos são eliminados através do metabolismo renal. (BARTL, 2007).

Figura 9 - Representação diagramática dos quatro compartimentos de absorção e excreção de bisfosfonatos: o sistema trato gastrointestinal, sangue, osso e rim



Fonte: BARTL, 2007.

Alendronato, Ibandronato, Risedronato e Clodronato são os principais representantes dos BF's administrados por via oral com destaque para o primeiro. Já o Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato são os principais BF's administrados por via endovenosa. (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2013).

As propriedades físico-químicas dos bisfosfonatos são bem parecidas, enquanto que sua potência anti-reabsortiva varia em grande escala, como mostra a (TABELA 1). O grupo R1 ou R' determina a afinidade dos BP's pelo tecido ósseo,

enquanto o grupo R2 ou R'' sua potência e atividade farmacológica. Isso explica as diferentes posologias e aplicações clínicas destes medicamentos. (FERNANDES *et al.*, 2005).

Tabela 1 - Potência antirreabsortiva dos bisfosfonatos em modelos *in vivo*

Bisfosfonato	R1	R2	Potência
Clodronato	Cl	Cl	~10
Etidronato	OH	CH3	~1
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	~100
Alendronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	>100<1000
Ibadronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₄ CH ₃	>1000<10000
Risedronato	OH	CH ₂ -3-piridina	>1000<10000
Zoledronato	OH	CH ₂ -imidazol	>10000

Fonte: FERNANDES *et al.*, 2005.

Outros efeitos colaterais

Os bisfosfonatos são bem tolerados. Seus efeitos colaterais são poucos e dependem da via de administração. Efeitos colaterais gastrointestinais leves pode ocorrer quando os bisfosfonatos são tomados oralmente. Estes incluem diarreia, náusea, inchaço, dor gástrica, e outros desconfortos abdominais não características, que foram relatadas anteriormente em 2% a 10% dos pacientes. (BARTL, 2007).

Em caso de administração endovenosa, 20% a 40% de todos pacientes experimentam reações leve a moderadas, com fase aguda apresentando febre e linfocitopenia, bem como um aumento na proteína C-reativa, na IL-6, e na TNF α especialmente após a primeira infusão de bisfosfonato contendo azoto. Esses pacientes experimentaram sintomas semelhantes aos do tipo oral, como dor de cabeça, dores nos ossos e articulações e fadiga. Normalmente, estas circunstâncias são auto-limitantes. Terapia sintomática pode ser dada, mas raramente é necessário. (BARTL, 2007).

O comprometimento da função renal pode ocorrer após a administração endovenosa, a toxicidade renal está associada à velocidade de infusão e dosagem excessiva. A toxicidade renal é menos frequente ao usar bisfosfonatos orais. (TORREGROSA, 2010; HUANG, 2012).

Normalmente, a deficiência da função renal é transitória, contudo, insuficiência renal permanente foi descrita em casos raros. Portanto, função renal

(depuração da creatinina) deve ser medida antes da administração endovenosa de bifosfonatos. (BARTL, 2007).

2.1.5.2 Denosumabe

Mecanismo de ação

O Denosumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano, que neutraliza o receptor ativador de fator nuclear κ B ligante (RANKL), um membro da superfamília dos receptores do factor de necrose tumoral. RANKL é produzido por osteoblastos e ativa o receptor RANK em células precursoras de osteoclastos e nos osteoclastos. A sinalização RANKL-RANK é essencial para a diferenciação, função, e sobrevivência dos osteoclastos. (BOYLE *et al.*, 2003).

Via de administração e potência da droga

É injetado subcutâneo, A dosagem varia de 60 mg a cada 6 meses em casos de controle de densidade óssea pós menopausa e 120 mg a cada 4 semanas no contexto de doença maligna metastática para o osso. (YEE *et al.*, 2012).

Ao contrário dos bisfosfonatos, Denosumabe não acumula no osso, e seus efeitos são reversíveis após o seu uso. Sua meia vida na circulação é de 26 dias. (YEE *et al.*, 2012).

Suas indicações são similares a dos bisfosfonatos, a eficácia do denosumabe na prevenção de eventos relacionados aos ossos foi demonstrado ser pelo menos igual ao zoledronato, mas parece depender em parte do tipo da doença. (YEE *et al.*, 2012).

Outros efeitos colaterais

Ao contrário dos bisfosfonatos, denosumabe não apresenta risco renal para seus pacientes pois sua eliminação é feita por outra via, não necessitando também de redução de dose. (HENRY *et al.*, 2011).

Tomados em conjunto, o denosumabe pode ser uma alternativa à terapia com bisfosfonatos em certos casos, por exemplo, para pacientes com osteoporose pós-menopausa ou câncer de mama; próstata, que sofrem de insuficiência ou falência renal ou até, se recusam a tomar bisfosfonatos. (QI *et al.*, 2013).

2.1.6 Tratamentos das MRONJS

As primeiras recomendações de tratamento foram as terapias conservadoras, incluindo a antibioticoterapia sistêmica, medidas de higiene bucal, irrigações locais, controle da dor, proteção/cobertura do osso exposto, e remoção de osteonecrose (EAST HANOVER; 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2005-2006).

Acreditava-se que procedimentos cirúrgicos pioravam a situação e o estágio MRONJ. Postulou-se que:

[...] as tentativas de realizar desbridamentos, cobrir o osso exposto com *flaps*, ou procedimentos de contorno ósseo foram principalmente contraproducente e levaram a uma maior exposição óssea, agravamento dos sintomas e maior risco para uma fratura patológica da mandíbula. (MARX, *et al.*, 2005).

Como consequência, os primeiros estudos sobre a terapia de MRONJ usando como abordagens tratamento conservador - os resultados foram decepcionantes se não devastadores. (MARX *et al.*, 2005).

Em 2006, sugeriu-se que os estágios 1 e 2 devem ser tratados de forma conservadora, enquanto casos (estágio 3) devem ser tratados cirurgicamente desbridamento. (MIGLIORATI *et al.*, 2006, RUGGIERO *et al.*, 2006).

Em 2007 e 2009, a AAOMS lançou recomendações de tratamento, publicadas em etapas específicas para MRONJ, que ainda são atualizadas. Em 2014 estas recomendações sofreram algumas pequenas modificações e em 2016 a AAOMS lançou uma carta com alguns posicionamentos a respeito do assunto. Resumido, o tratamento conservador é utilizado nos estágios 0 e I, desbridamento superficial no estágio II, e estágio III realiza-se o desbridamento total e abordagens cirúrgicas extensas. (AAOMS, 2014).

Embora o tratamento conservador possa ser capaz de retardar a

progressão da doença e aliviar a superinfecção do osso exposto, protocolos de tratamento cirúrgico têm mostrado resultados superiores em relação à cicatrização completa da mucosa. (MIKSAD *et al.*, 2011).

Em vista disso, existem várias opções para o fechamento de defeitos, dependendo de vários fatores que devem ser considerados na escolha do tratamento. (SCHIPMANN *et al.*, 2013).

O tratamento cirúrgico para MRONJ é a remoção do osso necrótico e a cobertura do defeito através do fechamento usando um giro de retalho.

O giro de retalhos para fechamento de exposições ósseas é um dos tratamentos propostos, desde retalhos loco regionais como: retalho Mucoso,retalho mucoso com corpo adiposo da bochecha,retalho mucoso bucal, Retalho Mucoso. (LORENZO *et al.*, 2013; MAST *et al.*, 2012; LEMOUND *et al.*, 2012; LAZARIDIS *et al.*, 1998; LAZARIDIS *et al.*, 2003). Por meio deles busca-se evitar a contaminação da área óssea exposta. Também existem retalhos microvascularizados para defeitos mais extensos que necessitem de irrigação devido a área acometida ser maior, por exemplo o retalho radial do antebraço ou fibular osteocutâneo. (YANG *et al.*, 1997; CABLE *et al.*, 1999; SHEN *et al.*, 2012; MÜCKE *et al.*, 2013).

A necessidade de mais tratamentos eficazes, que são aceitáveis em conjunto com o tratamento oncológico, e não prejudicam ainda mais a qualidade de vida restante do paciente, ainda é um desafio. (MIKSAD *et al.*, 2011).

2.1.7 Adjuvantes ao tratamento das MRONJ

A terapia MRONJ é atualmente discutida de forma controversa e continua sendo um dilema: não há diretrizes baseadas em evidências sobre o manejo desta doença (VESCOVI, 2012). O primeiro objetivo do tratamento com MRONJ é aliviar a dor, reduzir a infecção e estabilizar a progressão da doença com o fechamento da exposição óssea. (VESCOVI, 2012).

O principal problema da terapia conservadora (local ou sistêmica) é o resultado clínico de sucesso que é temporário, apresentando melhora da dor e inchaço,melhora do abcesso mas, após uma média de 3 semanas, apresenta uma recidiva de infecção e dos sintomas. (MONTEBUGNOLI *et al.*, 2007).

Tratamentos complementares à cirurgia estão sendo desenvolvidos para melhorar a cicatrização do tecido ósseo e reduzir a recorrência, como tratamentos com LASER, ozonioterapia e PRF. (WEBER *et al.*, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016).

2.1.7.1 Terapia de oxigênio hiperbárico

A utilidade do oxigênio hiperbárico (*OHB*) está bem relatado na literatura quando a cicatrização de feridas é prejudicada, como na osteorradionecrose ou osteomielite da mandíbula. A vascularização prejudicada tem sido indicada entre os fatores etiopatogênicos de *MRONJ*. A *OHB* possui significativo potencial angiogênico e, portanto, pode contribuir para a hipervascularização da osteomielite. (VESCOVI, 2010).

Os benefícios deste tratamento foram atribuídos à melhoria do fluxo vascular em tecidos duros e moles devido à sua atividade antibacteriana pelos gradientes do oxigênio. Estudos recentes revelaram que *OHB* há aumento de oxigênio reativo (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS) associadas a diferentes tipos de cicatrização de tecidos. (VESCOVI, 2010).

Outros estudos mostraram que *OHB* é eficaz para o tratamento de *MRONJ* contrariando uma supressão induzida pelos BF nos osteoclastos. ROS estimula a expressão de RANKL mudando a proporção RANKL / osteoprotegerina e favorecendo a diferenciação dos osteoclastos. (BOYKIN JR *et al.*, 2007).

A apoptose induzida pelas drogas anti reabsortivas pode ser suprimida por citocinas sensíveis ao oxigênio. *OHB* 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).

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)

Além disso, a *OHB* está sempre recomendada em combinação com medicamentos ou terapêutica cirúrgica e não sozinha. Devido a isto, é difícil avaliar se os resultados clínicos obtidos são completamente devido a *OHB* ou devido aos tratamentos convencionais. (VESCOVI *et al.*, 2010).

2.1.7.2 Terapia de ozônio

O ozônio tem efeitos positivos nos tecidos duros e moles por estimulação de um antioxidante endógeno e por agir bloqueando a xantina / xantina via oxidase para geração de oxigênio reativo (ROS) com melhora do fluxo sanguíneo. Além disso, o ozônio aumenta a concentração de glóbulos vermelhos e taxa de hemoglobina e estimula a diapedese e fagocitose do sistema retículo-histiócito. (AGRILLO A *et al.*, 2007).

Agrillo e colaboradores sugeriram o uso de ozônio combinado com terapia cirúrgica no manejo de *MRONJ* para melhorar a cicatrização de cavidades alveolares após extrações dentárias em pacientes que usaram bisfosfonatos. (AGRILLO *et al.*, 2007).

Os efeitos estimulados pelo uso do ozônio, representam uma possível ajuda para pacientes afetados por necrose avascular, graças a sua ação antibacteriana e suas propriedades analgésicas. (RIPAMONTI *et al.*, 2009).

Agrillo *et al.* 2012 apresentam seu protocolo baseado em tratamento conservador com agentes, antibiótico e antimicótico, juntamente com cirurgia minimamente invasiva e ozonioterapia como fator de regeneração de tecidos. Em 90% dos casos, os resultados confirmam o procedimento com resultados bem sucedidos. (AGRILLO *et al.*, 2012).

Estes resultados preliminares alcançados com a ozonioterapia mostram a eficácia e tolerabilidade quando o O(3) é aplicado diretamente a lesões de *MRONJ* sem efeitos colaterais e contra-indicações, como uma técnica segura e fácil. (AGRILLO *et al.*, 2012).

2.1.7.3 Laserterapia

Laserterapia de baixa intensidade

A laserterapia de baixa intensidade ou em inglês Low-Level Laser Therapy (*LLLT*) consiste em um mecanismo de duas etapas que está envolvido na interação da irradiação do laser e processo de reparo do osso: o primeiro provavelmente está relacionado a ativação de osteoblastos para produzir matriz óssea. Em um estágio subsequente, um mecanismo inibidor fotobiológico diminuiria a atividade de osteoblastos e o *LLLT* estimularia a atividade de osteoclastos para promover a reabsorção óssea e remodelação. (GARAVELLO-FREITAS *et al.*, 2003).

O trauma durante a cirurgia dentária é um fator predisponente para *MRONJ*. No entanto, cerca de 40% dos casos de *MRONJ* não estão relacionados com procedimentos dentários invasivos, sendo provavelmente associada à endodontia ou infecções periodontais. (GARAVELLO-FREITAS *et al.*, 2003).

Extração de dentes não tratáveis é considerada uma escolha confiável, para melhorar os sintomas e reduzir o risco de *MRONJ*. Em nossa experiência, o tratamento com antibióticos (administrado 3 dias antes e 2 semanas após extrações dentárias) associadas à uso de *LLLT* no trans operatório e 4 semanas após o procedimento cirúrgico (Nd: YAG (1064 nm, potência 1,25 W, frequência 15 Hz, diâmetro fi fi 320 µm, 5 aplicação de 1 min cada) provou ser um bom protocolo para evitar o aparecimento de *MRONJ*. (VESCOVI *et al.*, 2013).

O uso de *LLLT* parece uma boa opção para prevenir e tratar *MRONJ*: representa um método seguro e não invasivo, bem tolerado pelos pacientes e sem efeitos colaterais. Recomenda-se para pacientes com câncer ou não, e poderia ser importante para os casos de *MRONJ* que requerem gestão não cirúrgica. (VESCOVI *et al.*, 2013).

Mini-cirurgia invasiva com laser

Pode ajudar contra as espécies *Actinomyces* e anaerobes em Tratamento da *MRONJ* (VESCOVI *et al.*, 2013). Pourzarandian et al. 2004 relatou uma cura mais rápida do osso e dos tecidos de revestimento após a cirurgia com o laser de érbio. O

exame histológico 14 dias após a cirurgia realizada com o laser de érbio mostrou melhora no reparo ósseo comparado ao outro lado tratado com instrumentos convencionais. (MELLO *et al.*, 2008).

O uso do laser de érbio permite a ressecção óssea dos ossos maxilares afetados pelo *MRONJ* mesmo sob anestesia local. O desbridamento cirúrgico também pode ser realizado, através de evaporação gradual da porção do osso necrótico no aumento de profundidades próximas ao osso saudável. (VESCOVI *et al.*, 2010). Esta técnica minimamente invasiva de evaporação óssea permite obter superfícies ósseas cortadas regularmente e ser usado para criar micro-perfurações na base para nova vascularização. (VESCOVI *et al.*, 2010).

O dispositivo a laser pode ser usado em duas formas: sem contato ou contato- próximo, em três diferentes técnicas cirúrgicas: sequestrectomia e desbridamento, sequestrectomia e corticotomia e vaporização. (VESCOVI *et al.*, 2010).

A abordagem cirúrgica permite melhores resultados em comparação com tratamento conservador sozinho no controle de *MRONJ* e a cirurgia a laser representa uma opção terapêutica válida, permitindo tratamento minimamente invasivo dos estágios iniciais da doença. (GRAZIANI *et al.*, 2012; CAMPISI *et al.*, 2013).

2.1.7.4 Plaqueta Rica em Fibrina (*PRF*)

Desde a primeira descrição por Choukroun em 2000, a plaqueta rica em fibrina (*PRF*) tornou-se um importante adjuvante cirúrgico em procedimentos orais. Somente após a publicação de cinco artigos importantes em 2006 que este biomaterial ganhou atenção no campo de pesquisa da odontologia. (DOHAN *et al.*, 2006; CHOUKROUN *et al.*, 2006).

O *PRF* demonstrou conter fatores de crescimento e leucócitos, que tendem a estimular a processo de cicatrização. (LONGO *et al.*, 2014).

Giudice *et al.* 2018 relatou que o *PRF* é fácil de preparar, de baixo custo e mínimo risco para o paciente. Sua eficácia na cicatrização de tecidos necessita de mais estudos para ser validado.

A aplicação local de PRF após cirurgia óssea mostrou melhora significativa em termos de qualidade de vida a curto prazo e permitiu a redução das reintervenções necessárias para a cura. Segundo Giudice *et al* 2018, mais estudos serão necessários para estabelecer se o uso de PRF poderia melhorar significativamente a cicatrização e qualidade de vida em pacientes com MRONJ que necessitem tratamento cirúrgico.

O uso de membranas PRF parece funcionar como uma medida adjuvante, o fornecimento de cobertura da superfície óssea e diminuição dos esforços realizados para obter uma mucosa intacta através de giros de retalhos são notados. (NORHOLT *et al.*, 2016).

2.1.7.5 Corpo adiposo da bochecha

O tecido adiposo é altamente vascularizado. Alguns relatórios técnicos descobriram que retalhos do corpo adiposo da bochecha (PBFs) podem ser aplicados em muitos tipos de defeitos intraorais. (HANAZAWA, 1995).

Como os pacientes MRONJ têm áreas pouco vascularizadas, o uso do corpo adiposo da bochecha pode representar uma boa opção de tratamento para cobrir áreas ósseas expostas. Tecido adiposo também contém células-tronco. (FARRÉ-GUASCH, 2010). As células-tronco no tecido adiposo podem se diferenciar em muitos tipos de células. Elas atuam como células progenitoras endoteliais e promovem a angiogênese. (MIRANCILLE, 2004).

De fato, os pacientes com pequenos defeitos maxilares foram tratados com sucesso com o uso do corpo adiposo da bochecha. (GALLEGO, 2012). No entanto, nenhum estudo determina o alcance da cobertura do corpo adiposo da bochecha, complicações associadas ou acompanhamento a longo prazo no tratamento de MRONJ tem sido conduzidos. (GALLEGO, 2012).

As complicações da técnica são principalmente transitórias e incluem sensibilidade e inchaço da área bucal. Potenciais complicações sérias podem incluir lesão do ducto da glândula parótida ou sangramento. (ROTARU *et al.*, 2015).

Uma limitação do uso do corpo adiposo da bochecha pode ser o tamanho do defeito. (ROTARU *et al.*, 2015).

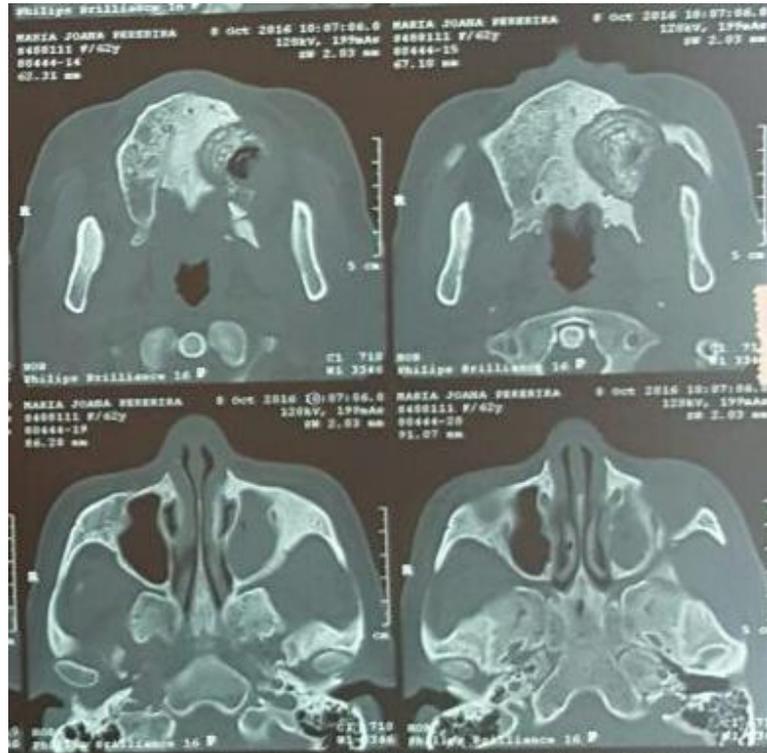
Segundo Rotaru (2015), o uso do corpo adiposo da bochecha foi capaz de cobrir eficazmente defeitos cirúrgicos até um tamanho de 62 mm x 18 mm. A duração da antibioticoterapia foi encurtada. As complicações foram mínimas, e não houve recorrência da exposição óssea durante o acompanhamento. (ROTARU *et al.*, 2015).

3 RELATO DE CASO

Paciente M.J.P., 63 anos, gênero feminino, compareceu ao serviço de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da UFMG, para avaliação de lesão com relato de sintomatologia dolorosa, odor fétido, constante infecção e evolução de 6 meses. À anamnese, referiu uso de alendronato de sódio uma vez por semana por 5 anos e relata exodontia no local há mais de um ano. Uma área de exposição foi observada em maxila juntamente com uma comunicação bucosinusal. À TC, observou-se extensa lesão hipodensa, bem definida, delimitada por um fino halo hiperdenso, sem expansão óssea, estabelecendo comunicação bucosinusal. Optou-se por intervenção em bloco cirúrgico sob anestesia geral para remoção da lesão e desbridamento dos tecidos. Uma sequestrectomia com sinusectomia, seguida do deslocamento do corpo adiposo da bochecha e retalho de tecido mole para fechamento da comunicação bucosinusal foi realizada.

Paciente apresentava uma comunicação bucosinusal na hemi-maxila esquerda, apresentando odor fétido, queixas álgicas e sinusite crônica. Ao exame clínico a comunicação era de fácil visualização e de grande extensão.

Figura 10- Tomografia Computadorizada



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Figura 11 - Aspecto clínico inicial



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Optou-se por intervenção cirúrgica em bloco cirúrgico sob anestesia geral com intubação nasotraqueal.

Realizou-se uma incisão linear com duas relaxantes extendendo-se da distal do segundo pré-molar superior esquerdo até região do tuber ipsilateral. De

acordo com extensão vista em TC.

Figura 12 - Acesso com área de MRONJ exposta



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Após realização da incisão cirúrgica, descolamento dos tecidos e devida exposição da loja foi realizado curetagem, remoção dos sequestros ósseos presentes dentro do seio maxilar (sequestrectomia) e consecutiva curetagem de toda membrana sinusal (sinusectomia) devido ao grau de contaminação e infecção da região.

Figura 13 - Remoção do osso necrótico com auxílio de um descolador de Molt nº9



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

O material coletado através da sequestrectomia foi separado e levado para o laboratório de anatomopatologia oral na FO-UFMG para realização de

anatomopatológico.

Figura 14 - Ragmentos enviados para o exame anatomopatológico



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Após a realização da sequestrectomia e consequente remoção de todo osso necrótico foi realizado uma curetagem buscando deixar somente osso sadio e a sinusectomia com o objetivo de remover toda membrana sinusal contaminada. Foi realizada osteotomia periférica para remoção de osso necrótico e deixado somente osso sadio.

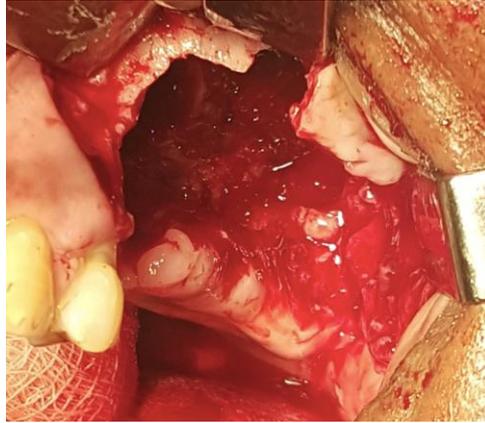
Figura 15 - Curetagem e sinusectomia



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Lavagem da loja foi realizada com soro fisiológico de forma abundante buscando uma limpeza de todo seio maxilar afetado.

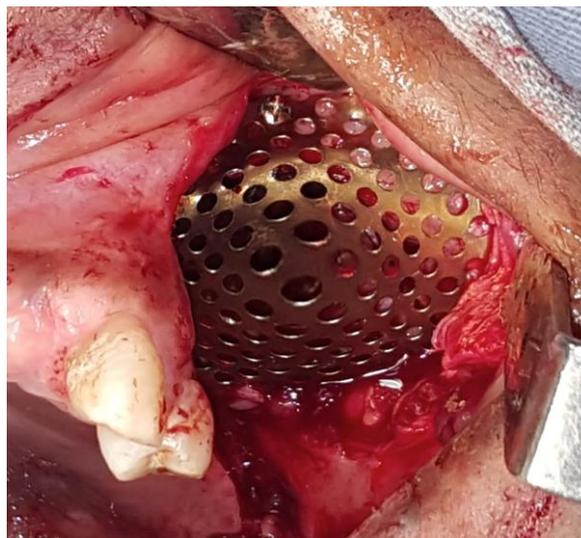
Figura 16 - Aspecto da loja cirúrgica após curetagem e sinusectomia



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Uma tela de titânio foi dobrada, antes um template foi utilizado para medir as dimensões da tela para sua correta adaptação, e fixada através do uso de parafusos nas paredes remanescentes da região anterior do seio maxilar. Foram utilizados parafusos do sistema 1.5.

Figura 17 - Adaptação e fixação da tela

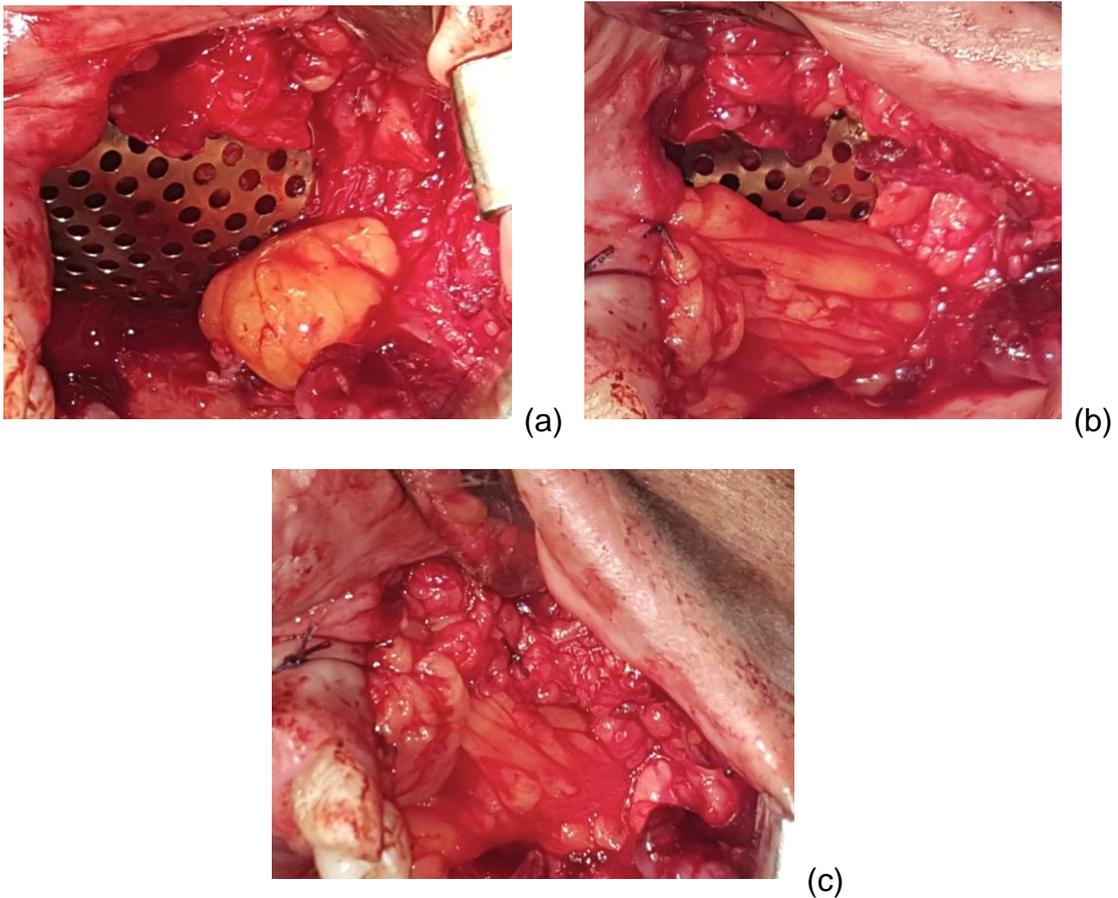


Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Após a adaptação da tela de titânio, estendeu-se a relaxante posterior ao

tuber para se obter acesso ao corpo adiposo da bochecha. Tracionamos o corpo adiposo em sua forma pediculada para recobrir a tela de titânio e suturado ele a tela já previamente instalada.

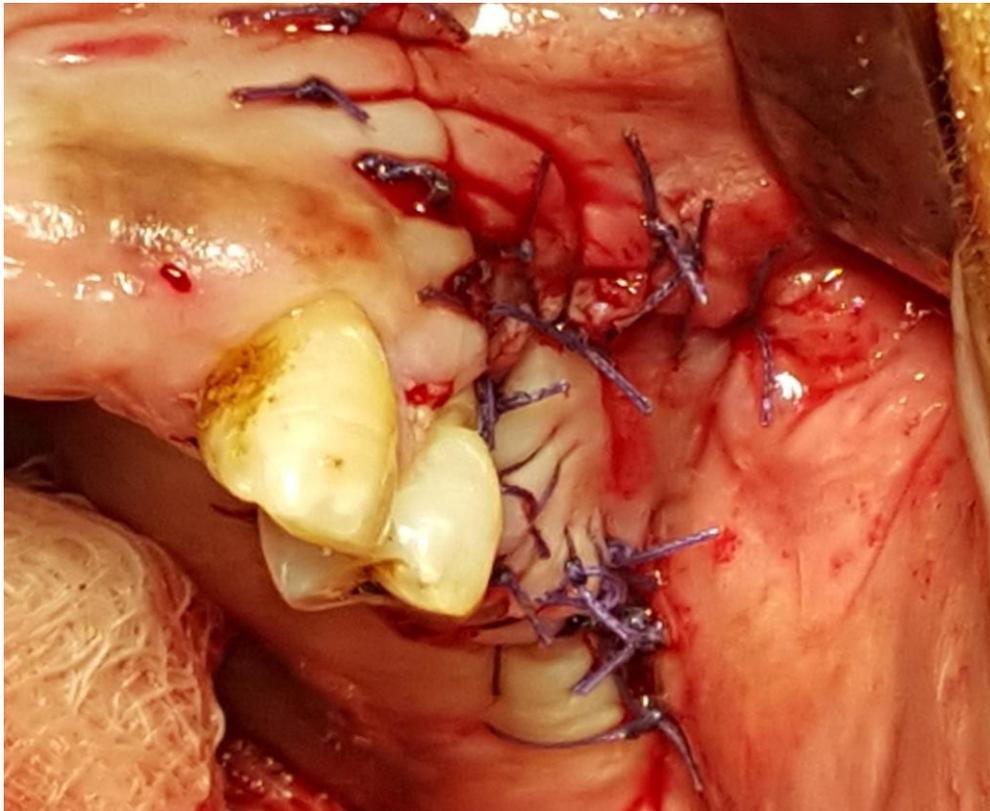
**Figura 18 - (a) Deslocamento do corpo adiposo da bochecha;
(b) (c) adaptação e ancoragem do corpo adiposo na forma pediculada sobre a tela e tecido mole adjacente**



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

Para a sutura realizou-se uma incisão no periósteo para promover o deslocamento caudal do tecido a fim de promover o fechamento por primeira intenção e completo da ferida cirúrgica.

Figura 19 - Fechamento primário do retalho e Sutura; pós-operatório imediato



Fonte: Elaborado pela autora, 2018.

O ato cirúrgico transcorreu sem intercorrências com cicatrização pós-operatória normal. Posteriormente, o fragmento ósseo foi enviado para o exame anatomopatológico, fechando o diagnóstico de osteonecrose por bisfosfonato.

Paciente não retornou para dar sequência ao acompanhamento e documentação do caso.

4 DISCUSSÃO

Segundo Ruggiero (2016), *MRONJ* é definida como uma área de exposição óssea nos maxilares que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que usam ou já utilizaram drogas anti reabsortivas e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. A *MRONJ* do caso abordado se encontrava presente há mais de um ano sem diagnóstico específico apresentando sintomatologia e sinais clínicos clássicos.

As principais drogas anti reabsortivas presentes no mercado são os Bisfosfonatos (BF) e o Denosumabe. Todas estas drogas são utilizadas, principalmente, no controle da osteoporose e no tratamento de patologias ósseas, como doença de Paget, mieloma múltiplo e metastases ósseas. (OTTO, 2015). No caso em questão a paciente fez uso de alendronato de sódio uma vez por semana durante um ano.

Mariotti (2008), relatou diversos fatores de risco para o aparecimento das *MRONJs*, dentre eles temos a via de administração das drogas, a via endovenosa apresentam maior risco para o desenvolvimento de *MRONJ*. Sabe-se que há um maior risco de acometimento em mandíbula se comparado com a maxila, devido ao fato da mandíbula apresentar um osso mais cortical e menos vascularizado. Devido a atuação das drogas anti reabsortivas terem um impacto direto na atividade osteoclástica, o processo de remodelação óssea torna-se prejudicado, Mariotti (2008), cita procedimentos locais como exodontias, instalações de implantes dentários, uso de próteses dentre outros como fatores desencadeantes das *MRONJs*. No caso discutido, apesar da via de administração ser oral, o seu uso foi por um longo período de tempo, fator determinante para o surgimento e a extensão do problema. Outro fator desencadeante foi a exodontia na região superior posterior esquerda. O fato desta lesão de estágio avançado encontrar-se em maxila confronta-se com os achados literários.

Na literatura pesquisada, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências, já que é uma doença relativamente nova e de difícil manejo. Os tratamentos instituídos variam de acordo com a experiência e resultados de cada profissional ou instituição. Com o objetivo de criar um protocolo de tratamento, Ruggiero *et al.* (2009), formularam uma importante recomendação da American

Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sobre as estratégias de tratamento da MRONJ de acordo com o estágio da doença.

Os tratamentos das MRONJs dividem-se basicamente em conservador ou cirúrgico variando de acordo com o estágio em que ela se apresenta. A AAOMS dividiu essa apresentação em estágios que variam de 0 a 3 de acordo com sua apresentação clínica, sintomas e baseado nesta divisão baseia-se o tratamento melhor indicado para o caso. (RUGGIERO *et al.*, 2009; MIGLIORATI *et al.*, 2006; RUGGIERO *et al.*, 2006).

Segundo a AAOMS (2014), o tratamento conservador é utilizado nos estágios 0 e I, desbridamento superficial no estágio II, e estágio III realiza-se o desbridamento total e abordagens cirúrgicas extensas. (AAOMS, 2014). No caso relatado o diagnóstico foi de MRONJ que se enquadrava no estágio III descrito pela AAOMS no postulado de 2016 citado.

Tratamentos complementares à cirurgia vem ganhando cada vez mais espaço na literatura buscando melhorar a cicatrização tecidual pós operatoria. Dentre estes tratamentos encontramos destaque para as PRFs e o corpo adiposo da bochecha. (WEBER *et al.*, 2016; LOPEZ-JORNET *et al.*, 2016).

Segundo Gallego (2012), os pacientes com pequenos defeitos maxilares foram tratados com sucesso com o uso do corpo adiposo da bochecha e Rotaru 2015 relatou que o uso do corpo adiposo da bochecha foi capaz de cobrir eficazmente defeitos cirúrgicos até um tamanho de 62 mm x 18 mm. Os enxertos do corpo adiposo da bochecha podem ser utilizado para melhorar a qualidade do tecido receptor. (UGARTE, 2003).

Seguindo a literatura base do trabalho e os tratamentos por elas propostos, optou-se pela intervenção cirúrgica de técnicas (sequestrectomia, sinusectomia, reconstrução com tela de titânio, recobrimento com giro do corpo adiposo da bochecha em sua forma pediculada e fechamento com deslizamento da mucosa). Na condução do caso realizado a utilização do corpo adiposo na sua forma pediculada proporcionou um melhor recobrimento do defeito ósseo juntamente com a tela de titânico auxiliando no fechamento primário do retalho.

5 CONCLUSÃO

De acordo com a revisão de literatura e com o caso descrito conclui-se que:

- a) A prevenção ainda se faz a melhor estratégia para o não surgimento de casos, sendo importante a criação de protocolos de tratamentos odontológicos previos ao início do uso das drogas anti reabsortivas.
- b) A MRONJ é uma comorbidade de difícil manejo pelo cirurgião dentista, uma vez que possui estágios variados e não há descrito na literatura uma técnica que seja totalmente eficaz para seu tratamento;
- c) A decisão de escolha para sua abordagem, ainda se faz baseada nos aspectos clínicos e sintomas apresentados pelo paciente, além da necessidade de uma combinação de várias técnicas e adjuvantes para buscar um sucesso em seu tratamento/controle;
- d) Nota-se no caso relatado, que a paciente apresentou uma mistura de fatores desencadeantes e locais para o surgimento de sua MRONJ. Trata-se de um estágio avançado que teve como tratamento empregado, um conjunto de técnicas e adjuvantes buscando alcançar um prognóstico favorável a resolução da mesma;
- e) Adjuvantes vêm sendo cada vez mais explorados com o objetivo de otimizar os tratamentos convencionais e auxiliar na busca por uma maior taxa de sucesso dos mesmos;
- f) Ainda tem-se como principal objetivo nos tratamentos da MRONJ o controle dos sintomas e a manutenção da qualidade de vida de seus pacientes;

REFERÊNCIAS

- ABTAHI, J. *et al.* Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a rat model arises first after the bone has become exposed. No primary necrosis in unexposed bone. **J Oral Pathol Med.**, v.41, n.6, p.9-494, 2012.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Eficácia e segurança do uso dos Bisfosfonatos por longo prazo para prevenção de fraturas osteoporóticas em mulheres na pós-menopausa.** In: Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde BRATS. Ano VII, n.21, 2013, p. 1-14. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/2d2066804ef23effbe28fe9153a1fa5b/b rats21.pdf?MOD= AJPERES>>. Acesso em: 30 set. 2018.
- AGRILLO, A. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. **Eur Rev Med Pharmacol Sci.**, v.16, n.12, p.7-1741, 2012.
- AGRILLO, A. *et al.* Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. **J Craniofac Surg.**, v.18, n.5, p. 70-1068, 2007.
- ALLEN, M. R.; BURR D. B. The pathogenesis of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.67, n.5 Suppl., p.61–70, 2009.
- AMERIGO, Giudice *et al.* Can Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? **A Pilot Study, The End-to-end Journal**, 2018.
- ARCE, K. *et al.* Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.67, n.5 Suppl., p.75–84, 2009.
- ASSOULINE-DAYAN, Y. *et al.* Pathogenesis and Natural History of Osteonecrosis. **Semin Arthritis Rheum.**, v.32, p.94-124, 2002.
- BAMIAS A. *et al.* Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. **J Clin Oncol.**, v.23, n.34, p.7-8580, 2005.
- BARTL, R. *et al.* **Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies.** Berlin/New York: Springer; 2007.
- BERTOLDO, F.; SANTINI, D.; CASCIO V. Bisphosphonates and osteomyelitis of the jaw: a pathogenic puzzle. **Nat Clin Pract Oncol.**, v.4, n.12, p.21-711, 2007.

BONE, H. G. *et al.* Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. **N Engl J Med.**; v.350, n.12, p.99-1189, 2004.

BOYKIN JR, J. V.; BAYLIS, C. Hyperbaric Oxygen Therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study. **Adv Skin Wound Care.**, v.20, n.7, p.382, 2007.

BOYLE, W. J.; SIMONET, W. S.; LACEY, D. L. Osteoclast differentiation and activation. **Nature**, v.423, n. 6937, p.42-337, 2003.

CABLE, D. G. MULLANY, C. J.; SCHAFF, H. V. The Allen test. **Ann Thorac Surg.**, v.67, n.3, p.7-876, 1999.

CAMPISI, G. *et al.* Osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates, denosumab and anti-angiogenics in cancer and osteoporotic patients: diagnosis and management. **Dent Cadmos.**, v.9, p.89-566, 2013.

CHIANDUSSI, S. *et al.* Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Dentomaxillofac Radiol.**, v.35, p.43-236, 2006.

CHOUKROUN J. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part V: histologic evaluations of PRF effects on bone allograft maturation in sinus lift. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.101, n.3, p.299–303, 2006.

DOHAN, D. M. *et al.* Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates? **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.101, n.3, p.5-51, 2006.

DURIE, B. G.; KATZ, M.; CROWLEY, J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. **N Engl J Med.**, v.353, n.1, p.99–102, Discussion 99, 2005.

EAST HANOVER, N. J. Expert panel recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaws. Professional education material, **Novartis**, 2004.

FARRÉ-GUASCH, E. *et al.* Buccal fat pad, an oral access source of human adipose stem cells with potential for osteochondral tissue engineering: an in vitro study. **Tissue Eng Part C Methods**, v.16, p.1083, 2010.

FERNANDES, C.; LEITE, R.S.; LANÇAS, F.M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim. Nova**, v. 28, n.2, p. 274-280, 2005.

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

FLEISCH, H. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, v. 19, n.1, p.80-100,1998.

FLORIAN, A.; PROBST, Monika; BISDAS, Sotirios. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. **Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw**, p.63, 2015.

FREIBERGER, J. J. *et al.* Hyperbaric Oxygen Treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.65, n.7, p.7-1321, 2007.

GALLEGO, L. *et al.* The use of pedicled buccal fat pad combined with sequestrectomy in bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.17, p.236, 2012.

GARAVELLO-FREITAS, I. *et al.* Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. **J Photochem Photobiol B.**, v.70, n.2, p.9-81, 2003.

GRAZIANI F, *et al.* Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws: a retrospective survey of 347 Cases. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.70, n.11, p.7-2501, 2012.

HANAZAWA Y. *et al.* Closure of oroantral communications using a pedicled buccal fat pad graft. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.53, p.771, 1995.

HENRY, D. H *et al.* Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer(excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. **J Clin Oncol.**, v.29, n.9, p.32-1125, 2011.

HUANG, W. H. *et al.* Use of alendronate sodium (fosamax) to ameliorate osteoporosis in renal transplant patients: a case–control study. **PLoS One**, v.7, n.11, p.48-481, 2012.

HUTCHINSON, M. *et al.* Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.68, n.9, p.40-2232, 2010.

JACOBSEN, C. *et al.* The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: a comparison of —phossyll and —bisphossyll jaw. **Oral Maxillofac Surg.** Publicação on line. 28 dez. 2012.

KERBEL, R.; FOLKMAN, J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. **Nat Rev Cancer.**, v.2, 10, p.39-727, 2002.

LAZARIDIS, N. *et al.* The inferiorly and superiorly based nasolabial flap for the reconstruction of moderate-sized oronasal defects. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.56, n.11, p.9-1255, discussion 60, 1998.

LAZARIDIS, N. Unilateral subcutaneous pedicled nasolabial island flap for anterior mouth floor reconstruction. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.61, n.2, p.90-182, 2003.

LEMOUND, J. *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. **Clin Oral Investig.**, v.16, n.4, p.52-1143, 2012.

LONGO, F, *et al.* Platelet rich plasma in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: personal experience and review of the literature. **Int J Dent.**, p.298-945, 2014.

LOPEZ-JORNET, P. *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. **Journal of Cranio- Maxillofacial Surgery**, v.44, n.8, p.1067-1072, 2016.

LORENZO S. D. *et al.* Histology of the oral mucosa in patients with BRONJ at III Stage: a microscopic study proves the unsuitability of local mucosal flaps. **J Clin Med Res.**, v.5, n.1, p.5-22, 2013.

MARIOTTI, A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. **J Dent Educ.**, v.72, n.8, p.29-919, 2008.

MARX, R. E. *et al.* Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.63, n.11, p.1567-1575, 2005.

MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, n. 9, p.7-1115, 2003.

MAST G. *et al.* Incidence of maxillary sinusitis and oroantral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **J Craniomaxillofac Surg.**, v.40, n.7, p.71-568, 2012.

MELLO, E. D. *et al.* Comparative histological analysis of bone healing of standardized bone defects performed with the Er:YAG laser and steel burs. **Lasers Med Sci.**, v.23, n.3, p.60-253, 2008.

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

MIGLIORATI, C. A. *et al.* Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular

and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. **Cancer**, v.104, n.1, p.83–93, 2005.

MIGLIORATI, C. A.; SIEGEL, M. A.; ELTING, L. S. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. **Lancet Oncol.**, v.7, n.6, p.14-508, 2006.

MIKSAD RA, *et al.* Quality of life implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. **Oncologist.**, v.16, n.1, p.32-121, 2011.

MIRANCILLE, A. *et al.* Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells. **Circulation**, v.20, p.110-349, jul. 2004.

MONTEBUGNOLI, L. *et al.* Bisphosphonate associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.**, v.104, n.4, p.7-473, 2007.

MÜCKE T. *et al.* Comparison of outcome of microvascular bony head and neck reconstructions using the fibular free flap and the iliac crest flap. **Br J Oral Maxillofac Surg.**, v.51, n.6, p.9-514, 2013.

NORHOLT, S.E.; HARTLEV, J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. **Int. J. Oral Maxillofac. Surg.**, Elsevier, International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2016.

OTTO, S. *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **J Craniomaxillofac Surg.**, v.40, n.4, p.9-303, 2012.

OTTO, S. *et al.* Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence—a multi-centre study. **J Craniomaxillofac Surg.**, v.39, n.4, p.7-272, 2011.

OTTO, S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. **Springer-Verlag Berlin Heidelberg**, 2015.

PLOTKIN, L. *et al.* Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. **J Biol Chem.**, v.280, p. 325-7317, 2005.

POURZARANDIAN A. *et al.* Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. **Photomed Laser Surg.**, v.22, n.4, p.50-343, 2004.

QI, W. X. *et al.* Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. **Int J Clin Oncol.**, v.19, n.2, p.10-403, 2013.

RIPAMONTI, C. I. *et al.* Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumor patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. **Ann Oncol.**, v.20, n.1, p.45-137, 2009.

ROCHA, G. C. *et al.* Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.**, v.114, n.5 Suppl., p.19–25, 2012

ROTARU, Horatiu; KIM, Seong-Gon; PARK, Young-Wook. **Pedicled Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw**, v.73, n.3, p. 437–442, mar. 2015.

RUGGIERO S. L.; WOO, S. B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Dent Clin North Am.**, v.52, n.1, p.28-111, 2008.

RUGGIERO, S. L. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.65, p.76-369, 2007.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Special Committee Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **J Oral and Maxillofac Surg.**, v.72, n.10, p.1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S. L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.67, n.5 Suppl., p.2–12, 2009.

RUGGIERO, S. L. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.62, n.5, p.527-34, 2004.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; 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.**, v.102, n.4, p.41-433, 2006.

SAAD, F. *et al.* Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. **Ann Oncol.**, v.23, n.5, p.1341, 2012.

SCHIPMANN, S. *et al.* Osteopathology associated with bone resorption inhibitors – which role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. **J Oral Pathol Med.** v.1, 2013

SEDGHIZADEH, P. P. *et al.* Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.66, n.4, p.75-767, 2008.

SHEN, Y. *et al.* Long-term results of partial double-barrel vascularized fibula graft in symphysis for extensive mandibular reconstruction. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.70, n.4, p.91-983, 2012.

SULTAN, S. M. *et al.* Fat grafting accelerates revascularization and decrease fibrosis following thermal injury. **J Plast Reconstr Aesthet Surg.**, v.65, p.219, 2012.

TORREGROSA, J. V.; RAMOS, A. M. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. **Nefrologia**, v.30, n.3, p.96-288, 2010.

UGARTE, D.A, *et al.* Future of fat as raw material for tissue regeneration. **Ann Plast Surg.**, v.50, p.215, 2003.

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

VESCOVI P. *et al.* Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers Med Sci.**, v.25, n.1, p.13-101, 2010.

VESCOVI, P. Bisphosphonates and osteonecrosis: an open matter. **Clin Cases Miner Bone Metab.**; v.9, n.3, p.4-142, 2012.

VESCOVI, P. *et al.* Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. **J Oral Pathol Med.**, v.41, n.3, p.21-214, 2012.

VESCOVI, P. *et al.* Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal.**, v.18, n.4, p.5-680, 2013.

VESCOVI, P. *et al.* In vitro bactericidal effect of Nd:YAG laser on Actinomyces israelii. **Lasers Med Sci.**, v.28, n.4, p.5-1131, 2013.

VESCOVI, P. *et al.* Early surgical approach preferable to medical therapy for bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.66, p.3-931, 2008.

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.

WANG, J.; GOODGER, N. M.; POGREL, M. A. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, n.9, p.7-1104, 2003.

WEBER, J. C. A. B. B.; CAMILOTTI, R. S.; PONTE, M. E. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. **Lasers in Medical Science.**, v.31, n.6, p.1261-1272, 2016.

WESSEL, J. H.; DODSON, T. B.; ZAVRAS, A. I. Zoledronate and other risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients: a casecontrol study. **J Oral Maxillofac Surg.**, v.66, n.4, p.31-625, 2008.

YANG, G. F. *et al.* Forearm free skin flap transplantation: a report of 56 cases 1981. **Br J Plast Surg.**, v.50, n.3, p.5-162, 1997.

YEE A. J.; RAJE N. S. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. **Clin Interv Aging.**, v.7, p.8-331, 2012.