



## **TRATAMENTO CONSERVADOR DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR DENOSUMABE: RELATO DE CASO**

Pedro Gabriel Azevedo Lucena <sup>1</sup>, Paloma Silva de Moura <sup>2</sup>, Raissa Soares dos Anjos <sup>2</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n10p2591-2607>

Artigo recebido em 30 de Julho e publicado em 17 de Outubro de 2024

### RELATO DE CASO

#### RESUMO

**Introdução:** A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma patologia rara que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos, está relacionado ao uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos para tratamento de outras patologias como osteoporose e neoplasias, com predominância pelo sexo feminino e faixa etária superior a 60 anos, ocorrendo geralmente após extrações dentárias, e seu tratamento pode ser conservador ou invasivo. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho é descrever um relato de caso sobre tratamento conservador de osteonecrose dos maxilares induzida por denosumabe e discutir os aspectos clínico-patológicos da doença. **Metodologia e Revisão de literatura:** O desenvolvimento deste relato de caso foi realizado por meio da pesquisa de artigos pela base de dados PUBMED e BVS (BBO, LILACS e MEDLINE), além da pesquisa em livros de autores referência no assunto. Foram selecionados prioritariamente estudos mais recentes até 2024. **Relato de caso e discussão:** O relato de caso trata-se de uma paciente de 66 anos de idade do sexo feminino que foi submetida a procedimentos de extrações dentárias associadas a enxerto ósseo, não informando durante anamnese que fazia uso de denosumabe para tratamento de osteoporose, evoluindo assim com osteonecrose dos maxilares induzida por medicamento, diagnosticada 8 semanas depois, o tratamento escolhido foi conservador, com protocolo PENTO, a associação de pentoxifilina e tocoferol, aliado a laserterapia de baixa potência. **Conclusão:** Conclui-se que é fundamental o correto e precoce diagnóstico, aliado a um tratamento resolutivo através de uma abordagem conservadora mesmo que para uma lesão com estadiamento mais elevado, impactando positivamente a qualidade de vida do paciente.

**Palavras-chave:** Antirreabsortivo, Denosumabe, Osteonecrose Associada a Bifosfonatos, reabsorção óssea.

# CONSERVATIVE TREATMENT OF DENOSUMAB-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAW: CASE REPORT

## ABSTRACT

Medication-induced osteonecrosis of the jaw is a rare condition that can significantly affect the quality of life of affected patients. It is related to the use of antiresorptive and antiangiogenic drugs to treat other conditions such as osteoporosis and neoplasia. It is predominantly female and occurs in the age group over 60 years. It usually occurs after tooth extractions. Its treatment can be conservative or invasive. Objective: The aim of this study is to describe a case report on conservative treatment of denosumab-induced osteonecrosis of the jaw and to discuss the clinical-pathological aspects of the disease. Methodology and literature review: This case report was developed through a search for articles in the PUBMED and BVS (BBO, LILACS and MEDLINE) databases, in addition to research in books by reference authors on the subject. The most recent studies published up to 2024 were selected as a priority. Case report and discussion: This case report involves a 66-year-old female patient who underwent dental extraction procedures associated with bone grafting, and did not inform during the anamnesis that she was using denosumab to treat osteoporosis, thus developing drug-induced osteonecrosis of the jaw, diagnosed 8 weeks later. The chosen treatment was conservative, with the PENTO protocol, a combination of pentoxifylline and tocopherol, combined with low-level laser therapy. Conclusion: It is concluded that a correct and early diagnosis is essential, combined with resolute treatment through a conservative approach, even for a lesion with a higher stage, positively impacting the patient's quality of life.

**Keywords:** Antiresorptive, Denosumab, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis, bone resorption.

Instituição afiliada – CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFAVIP WYDEN

Autor correspondente: Pedro Gabriel Azevedo Lucena [pedrogabrielaz97@gmail.com](mailto:pedrogabrielaz97@gmail.com)

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



## INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (MRONJ) induzida por denosumabe é a exposição de osso necrótico que persiste por pelo menos oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço. A doença está associada ao uso de drogas indicadas para o tratamento de pacientes em tratamento oncológico e diagnosticados com osteoporose. Dentre as classes de fármacos se pode citar antirreabsortivo e antiangiogênicos. Exemplos de medicamentos antirreabsortivos para tais fins são os bisfosfonatos e o denosumabe (Pasetti et al., 2022).

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano para o isotipo imunoglobulina RANKL IgG2, o medicamento atua se ligando ao RANKL e assemelha-se ao OPG (osteoprotegerina) assim inibindo a reabsorção óssea através da ligação RANK e RANKL (Pan e Boyce, 2021). Essa medicação é conhecida no comércio farmacêutico com o nome comercial de Prolia® e Xgeva® (Ruggiero et al., 2022).

A MRONJ é uma condição relativamente rara, é mais comum em mulheres estimando cerca de 65% a 80% dos casos, possivelmente devido ao maior uso de antirreabsortivos para tratamento de osteoporose (Gresita et al., 2023). A incidência é maior em pacientes oncológicos variando de 1% a 15%. Já em pacientes diagnosticados com osteoporose esse valor varia entre 0.0001% e 0.001% (Carvalho et al., 2018). Quanto ao denosumabe com indicação para pacientes oncológicos, a incidência de desenvolvimento de MRONJ é de 6.9% (Carvalho et al., 2018). Entretanto, o risco é significativamente menor (0.04% a 0.3%) em pacientes que utilizam o fármaco para fins de tratamento de osteoporose (Fernandes et al., 2024).

As principais causas da MRONJ são as cirurgias dentoalveolares, prótese mal adaptada, doença periodontal, extração dentária, anatomia do local (as zonas de maior densidade mineral óssea retratariam). Entretanto, os fatores sistêmicos incluem a idade, condições sistêmicas que possam vir a diminuir o aporte de oxigênio nos tecidos (obesidade, diabetes, deficiência de hemoglobina), exposição a agentes quimioterápicos e os hábitos como o tabagismo. As cirurgias de extração dentária têm o risco de 5.3 a 21 vezes maior para desenvolver a MRONJ do que pacientes que não fazem cirurgias (Carvalho et al., 2018).

As características clínicas e evolução da MRONJ é uma condição complexa ao longo de sua progressão. Essa é dividida em quatro estágios, onde no Estágio 0 existe lesão osteonecrótica sem evidência clínica de osso necrótico, mas com evidência radiológica; Estágio 1 a lesão osteonecrótica com sinais clínicos com e ausência de sintomas clínicos; Estágio 2 a lesão osteonecrótica com sinais e sintomas patologia clínica evidente. Estágio 3 a exposição do osso necrótico é seguida por dor intensa e por sinais como fratura patológica, fístula extraoral, osteólise abrangendo as bordas da lesão, ou comunicação oroantral/oronasal (Carvalho et al., 2022).

O diagnóstico da MRONJ é bastante complexo, pois as características clínicas são variadas e podem mimetizar outras doenças. Alguns possíveis diagnósticos diferenciais são carcinoma espinocelular, osteorradionecrose e osteomielite. Portanto, uma anamnese e exame físico adequados são fundamentais para guiar o correto diagnóstico. Além disso, o exame anatomopatológico é indicado para o diagnóstico definitivo. Nesse exame complementar, a presença de osteoclastos, linfócitos, plasmócitos e osso

necrótico são observados (Boston et al., 2023).

Existem várias abordagens conservadoras e não conservadoras para o tratamento da MRONJ. Optar por um deles depende da gravidade do caso, do estágio e sintomas apresentados (Vasconcelos et al., 2023). A abordagem conservadora é indicada para pacientes em estágios iniciais ou assintomáticos, e aqueles que não podem passar por tratamento cirúrgico. Alguns exemplos são boa higiene oral, uso de enxaguante bucal com clorexidina e terapia com antibióticos, e visitas periódicas ao cirurgião-dentista (Vasconcelos et al., 2023).

Como um dos tratamentos conservadores a terapia fotodinâmica (PDT) é de grande valia para o tratamento por seu efeito antimicrobiano através da luz colimada do laser e do agente cromóforo azul de metileno (Souza et al., 2016). Também pode-se associar o protocolo medicamentoso de pentoxifilina mais Tocoferol, que consiste na dosagem 400mg e 400UI, respectivamente (Seo, Mi Hyun et al., 2020).

#### **- PARÁGRAFO FINAL – OBJETIVO**

O objetivo deste trabalho é descrever um relato de caso sobre tratamento conservador de MRONJ e discutir os aspectos clínico-patológicos da doença. Além disso, discernir sobre diagnóstico, tratamento e prognóstico.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GERAL**

O objetivo deste trabalho é descrever um relato de caso sobre tratamento conservador de osteonecrose dos maxilares induzida por denosumabe e discutir os aspectos clínico-patológicos da doença.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Sobre osteonecrose induzida por medicações:

- Definir e classificar a doença;
- Descrever a etiologia e epidemiologia;
- Comentar sobre características clínicas e diagnóstico;
- Abordar sobre os métodos de tratamento não conservadores e conservadores;
- Discutir sobre a terapia fotodinâmica e protocolo medicamentoso PENTO como estratégia de tratamento;
- Discutir os resultados obtidos na condução do caso clínico e analisar a viabilidade do tratamento conservador como opção terapêutica para essa doença.

## **METODOLOGIA**

O desenvolvimento deste relato de caso foi realizado por meio da pesquisa de artigos pela base de dados PUBMED e BVS (BBO, LILACS e MEDLINE), além da pesquisa em livros de autores referência no assunto. Foram selecionados prioritariamente estudos mais recentes até

2024. As pesquisas nas bases de dados foram realizadas com as palavras chaves: Antirreabsortivo, Osteonecrose Associada a Bifosfonatos, reabsorção óssea, denosumabe. Como forma de otimizar o entendimento sobre o tema proposto, foi incluída a apresentação de um caso clínico diagnosticado como osteonecrose dos maxilares associado ao Denosumabe é tratada de forma conservadora, cuja condução do caso foi realizada pelos autores (PSM e PGAL) e sua orientadora (RSA).

## REVISÃO DE LITERATURA

A (MRONJ) é uma patologia rara que foi descrita em 2003 pela primeira vez em pacientes que eram usuários de Pamidronato (Aredia) e Zoledronato (Zometa), e evoluíram com exposição óssea avascular, e sintomatologia dolorosa (Max, 2003). Ao longo do tempo houve mudança nessa definição, sendo a doença descrita como exposição de osso necrótico que persiste por pelo menos oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia na região de cabeça e pescoço (Pasetti et al., 2022).

Atualmente, a alteração é estratificada em Estágios (zero a três) onde desde o nível zero a MRONJ é descrita como “sem apresentar exposição de osso necrótico”. Tal afirmação contradiz o que foi proposto por Max. (2003). Além disso, outras classes medicamentosas foram associadas ao desenvolvimento da doença como antirreabsortivos e antiangiogênicos (Pasetti et al., 2022). Esses fármacos são indicados no tratamento de portadores de osteoporose ou pacientes oncológicos com metástase (Fernandes et al., 2024).

Dentre as classes medicamentosas se pode citar antirreabsortivo e antiangiogênicos. Por muito tempo, a osteonecrose foi exclusivamente associada ao uso de bisfosfonato (BPs). Entretanto, a doença também está vinculada a outro antirreabsortivo (BPs e denosumabe) assim como outra classe medicamentosa, os antiangiogênicos (bevacizumabe). Os BPs e o denosumabe são exemplos de antirreabsortivos, e são utilizados no tratamento de diversos problemas de saúde (Campisi et al., 2020).

Os BPs têm sido utilizados há mais de 40 anos para tratar diferentes doenças e condições como aumento da reabsorção óssea e a osteoporose (Rodan e Fleisch, 1996; Lewiecki et al., 2011). Eles são fármacos análogos aos pirofosfatos que diferenciam por sua molécula de carbono lhe dando estabilidade, sua forma de ação se dá pela interação com a hidroxiapatita e influência dos osteoclastos resultando em apoptose (Ruocco-Vetucci et al., 2023).

O fármaco promove o aumento da densidade mineral óssea e por conseguinte diminui a chance de fraturas. Eles possuem a função de inibir a atividade dos osteoclastos, que são as células responsáveis pela reabsorção e remodelagem do tecido ósseo (Ruocco Vetucci et al., 2023). Dentre os BPs atualmente disponíveis no Brasil e aprovados pela Anvisa para o tratamento da Osteoporose, são utilizados 4 radicais distintos, pesquisados por casas mães diferentes, que atestam a sua capacidade anti reabsortiva, são eles: Alendronato Sódico, Risedronato Sódico, Ibandronato de Sódio, Ac. zoledrônico. (Ruocco-Vetucci et al., 2023).

Todos eles vão atuar diminuindo a reabsorção óssea por agir diretamente na atividade osteoclástica. É importante salientar que independentemente do uso de qualquer droga antirreabsortiva, a ingestão de cálcio/vitamina D na dose correta bem

como os suplementos nutricionais que forneçam uma ingestão proteica adequada se faz sempre necessário em todos os processos de osteoporose (Ruocco-Vetucci et al., 2023).

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano IgG2 produzido numa linha celular de mamíferos. Eles funcionam inibindo a reabsorção óssea, mas de uma forma diferente dos bisfosfonatos. Agem ligando e inibindo o fator de necrose tumoral (TNF), uma proteína que desempenha um papel na regulação da atividade dos osteoclastos. A substância ativa supracitada é disponibilizada com os nomes comerciais de Prolia® e Xgeva® (Tofé Vitória I et al., 2020).

O Prolia® é administrado por via subcutânea a cada seis meses. Seu uso reduz o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em pacientes osteoporóticos. Também trata a osteoporose, da perda óssea induzida por tratamento, metástases ósseas, mieloma múltiplo e tumor de células gigantes de osso. O Xgeva® é utilizado no tratamento de um tipo de cancro ósseo denominado tumor de células gigantes do osso em adultos e adolescentes cujos ossos se encontram totalmente desenvolvidos. É utilizado em doentes que não podem ser tratados por cirurgia ou nos quais a cirurgia causaria problemas graves (Ruggiero et al., 2022).

A Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial (AAOMS) afirma que o risco de MRONJ é <5% para pacientes em tratamento de neoplasia maligna e <0.05% para pacientes em tratamento de osteoporose (Ruggiero et al., 2022). Outra pesquisa corrobora com as informações, pois descreve o risco de desenvolver MRONJ em pacientes expostos à terapia antirreabsortiva para o tratamento da osteoporose com bifosfonatos orais é de 0.02% a 0.05% e com denosumabe o risco é de 0.04% a 0.3%. Entretanto, pacientes submetidos ao tratamento de câncer tratados com denosumabe possuem 6.9% de chance de desenvolverem MRONJ, pacientes submetidos a terapia com zoledronato podem chegar a 18% de chance (Fernandes et al., 2024).

Alguns estudos revelam a prevalência e a incidência da MRONJ. Em uma revisão sistemática publicada recentemente, a incidência é maior em pacientes oncológicos variando de 1% a 15%. Já em pacientes com osteoporose esse valor ficaria entre 0.0001% e 0.001% (Carvalho et al., 2018). É considerada como uma doença rara que é mais comum em mulheres que usam o medicamento para prevenir a osteoporose. A faixa etária mais acometida são em pacientes acima de 50 anos (Carvalho et al., 2018).

Diante do exposto, a MRONJ é uma condição relativamente rara, é mais comum em mulheres estimando cerca de 65% a 80 % dos casos, possivelmente devido ao maior uso de antirreabsortivos para tratamento de osteoporose. A idade superior a 65 anos representa um fator de risco significativo associado ao desenvolvimento de MRONJ. Além disso, um estudo estatístico retrospectivo recente avaliando 70 estudos publicados na base de dados MEDLINE indica que a idade média do paciente com MRONJ é de 62 anos. Portanto, devemos considerar a MRONJ como uma condição que afeta com predileção o paciente do sexo feminino com mais de 60 anos (Gresita et al., 2023).

Os BPs são medicamentos amplamente utilizados para tratar a osteoporose e administrados como medicamento antirreabsortivo em todo o mundo, uma vez que ajudam a reduzir o risco de fraturas. Nos Estados Unidos, entre 2005 e 2009, foram prescritas 150 milhões de doses, resultando em uma queda significativa nas fraturas, especialmente vertebrais (40% a 70%) e de quadril (até 50%). Portanto, altas taxas de administração desses agentes foram realizadas na população idosa. Assim, esse

segmento populacional está mais exposto ao risco de desenvolver a MRONJ. Além disso, alguns tipos de câncer são mais comuns em idosos, o que também aumenta o risco de MRONJ após a terapia oncológica para o grupo (Owosho et al., 2023).

O denosumabe tem indicação de uso em uma ampla gama de situações como, prevenção da dor óssea, fraturas secundárias, mieloma múltiplo, tratamento de metástases, tratamento de osteoporose, tumor de células gigantes do osso, hipercalcemia da malignidade (Dantas et al., 2022). Metástases ósseas são eventos comuns em pacientes com câncer de mama metastático, as próprias fraturas patológicas, irradiação óssea, cirurgia óssea e compressão da medula são indicações para o uso do denosumabe atualmente, esse anticorpo monoclonal atua inibindo a atividade osteoclástica e impedindo eventos relacionados ao esqueleto (Fu et al., 2023).

Tem se tornado óbvio que medicamentos como denosumabe, e outros antirreabsortivos apresentam risco de induzir MRONJ, o aumento da incidência de tumores, a maior sobrevida do paciente, estratégias de terapia antirreabsortiva adjuvante, e o número de regimes de primeira linha para osteoporose estão transformando a MRONJ em uma doença de relevância maior (Wick et al., 2022).

Dentre as causas da MRONJ o risco está associado ao uso prolongado de BPs, denosumabe e procedimentos odontológicos invasivos (exodontia, doença periodontal, prótese mal adaptada, cirurgia pré-protética e anatomia do local). Entretanto, as cirurgias de extração dentária têm o risco de 5.3 a 21 vezes maior para desenvolver a MRONJ do que pacientes que não fazem intervenção operatória (Carvalho et al., 2018). Também há fatores de risco adicionais, a exemplo da diabetes, má higiene bucal, tabagismo, infecções dentárias preexistentes e terapia prolongada com os medicamentos de risco. Esses fatores mencionados podem comprometer o suprimento sanguíneo para os ossos maxilares (Brozovski et al., 2012).

Em um estudo foi realizado um modelo experimental reprodutível que relaciona diretamente administração de bifosfonatos com desenvolvimento de MRONJ com ou sem extração dentária. Foram selecionados vinte ratos machos da raça Wistar e divididos em 4 grupos. Os animais eram injetados durante 9 semanas com ácido zoledrônico (0.1 mg/kg). No grupo 1 e 2 três vezes por semana intraperitonealmente e no grupo 3 uma vez por semana por via intravenosa. Um grupo controle (grupo 4) recebeu injeções intraperitoneais com solução de salina três vezes por semana (Recreo et al., 2013).

Após 8 semanas de tratamento, em três maxilas distintas foram extraídos molares nos grupos 1, 3 e 4. As maxilas foram analisadas histologicamente quanto à presença de focos de osteonecrose (ON), número de osteoclastos, vascularização, osso estado de reabsorção e presença de abscesso. O exame radiográfico foi realizado com aparelho simples radiografia de cada hemi-cabeça. E os achados demonstraram que o grupo 1 (extrações dentárias e maior dose cumulativa de ácido zoledrônico) teve a maior incidência de ON (80%), ausência de reabsorção óssea (100%) e menor número de osteoclastos (média 7.9/campo a 40°C) (Recreo et al., 2013).

Em um estudo observacional com o objetivo de demonstrar o risco de osteonecrose dos maxilares em uma população, os autores obtiveram como resultados, a coorte do estudo incluiu 9.956 indivíduos inscritos entre 1º de outubro de 2015 (data de implementação do registro de osteoporose da Sociedade Suíça de Reumatologia) e 30 de setembro de 2019. Um total de 3.068 pacientes receberam BPs, denosumabe ou

ambos sequencialmente. Dezessete casos de ONJ relacionada à medicação foram diagnosticados: 12 em pacientes recebendo terapia com denosumabe e 5 em pacientes recebendo BPs no momento do diagnóstico de ONJ, Nenhum caso de ONJ foi diagnosticado em pacientes sendo tratados com moduladores seletivos do receptor de estrogênio (SERMs; 472 pacientes-anos observados) ou teriparatida (400 pacientes-anos observados), ou em indivíduos não recebendo nenhum medicamento antiosteoporótico, o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares foi significativamente maior sob o uso do denosumabe do que no uso dos bifosfonatos. (Everts-Graber et al., 2022).

Segundo a Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial (AAOMS), há um número significativo de pacientes com MRONJ que apresentam exposição assintomática do osso. Portanto, as características clínicas da MRONJ são variadas, e isso pode mimetizar outras doenças (Boston et al., 2023). Segundo a AAOMS são caracterizados os Estágios de 0 a 3 quando apresentando diversas características clínicas (Ruggiero et al., 2022).

As características clínicas e evolução da MRONJ é uma condição complexa ao longo de sua progressão. Essa é dividida em quatro estágios, onde no Estágio 0 existe lesão osteonecrótica sem evidência clínica de osso necrótico, mas com evidência radiológica; Estágio 1 a lesão osteonecrótica com sinais clínicos com e ausência de sintomas clínicos; Estágio 2 a lesão osteonecrótica com sinais e sintomas patologia clínica evidente. Estágio 3 a exposição do osso necrótico é seguida por dor intensa e por sinais como fratura patológica, fístula extraoral, osteólise abrangendo as bordas da lesão, ou comunicação oroantral/oronasal (Carvalho et al., 2022).

Dentre as possíveis alterações clínicas, pode-se citar odontalgia não explicada por uma causa odontogênica, dor óssea incômoda e dolorosa na mandíbula que pode irradiar para região da articulação temporomandibular, dor sinusal, alteração da função neurosensorial, edema intraoral e extraoral, perda ou reabsorção óssea alveolar não atribuível à doença periodontal, alterações no padrão trabecular, osso esclerótico e nenhum osso novo nos alvéolos de extração, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou osso basilar circundante, espessamento ou obscurecimento do ligamento periodontal, a exposição óssea necrótica assim como fístula que sonda o osso, evidências de infecção ou inflamação, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral/oro-nasal, osteólise até borda inferior ou assoalho do seio maxilar. À fim de diagnóstico todas essas características podem estar presentes isoladamente ou não (Ruggiero et al., 2022).

A MRONJ deve ser diferenciada de patologias como osteorradionecrose, osteomielite, através da história pregressa e do exame clínico. Para definir MRONJ como diagnóstico é preciso que estejam presente fatores como: terapia anterior ou atual com medicamentos antirreabsortivos, antiangiogênicos, isoladamente ou em conjunto com moduladores imunológicos, osso exposto ou que esteja presente uma fístula que permita a sondagem do mesmo, sendo a fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial em que persista por mais de oito semanas, paciente que não foi submetido a radioterapia na região de cabeça e pescoço ou que não apresente doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

Embora exista o sistema de estadiamento, o diagnóstico não é fácil, visto que pacientes que se encontram no estágio 0 possam apresentar apenas sinais radiográficos, não apresentando sinais clínicos (Fernandes et al., 2024). O diagnóstico de MRONJ foi facilitado após a formulação de um sistema de estadiamento proposto pela AAOMS, em 2009 e que foi modificado em 2014, consistindo basicamente em uma divisão de quatro estágios de progressão da doença, é necessário para o diagnóstico de

MRONJ que o paciente tenha sido submetido a antirreabsortivos ou antiangiogênicos, osso exposto ou que esteja presente uma fístula que permita a sondagem do mesmo, sendo a fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial em que persista por mais de oito semanas, paciente que não foi submetido a radioterapia na região de cabeça e pescoço ou que não apresente doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

O tratamento da MRONJ varia conforme a gravidade do caso, demandando uma intervenção personalizada de acordo com o estágio e condição nos sintomas apresentados. Existem várias abordagens conservadoras e não conservadoras, ressecção de lesões e a utilização de terapias coadjuvantes e fotobiomodulação. A abordagem cirúrgica consiste no desbridamento do osso superficial necrótico, utilizando antibióticos para prevenir ou tratar infecções junto a enxaguantes bucais. Em casos mais avançados é possível combinar a remoção de todo material necrótico preservando apenas o osso saudável que a conquista de osso completamente puro e saudável pode representar um desafio nesse caso (Santos et al., 2019).

De acordo com a AAOMS o tratamento cirúrgico pode ser eleito para todos os estágios, ainda que o tratamento conservador também seja uma alternativa, à terapia cirúrgica apresenta altas taxas de resolutividade, a ressecção segmentar, ou marginal da mandíbula assim como a maxilectomia parcial são métodos eficazes para impedir a progressão da osteonecrose assim como obter sua cura, essas ressecções devem ter margens de "segurança" de osso sangrante, e podem ser eleitas desde o estágio 1 ao 3, a terapia cirúrgica demonstrou manutenção da cobertura mucosa e retorno rápido aos medicamentos antirreabsortivos dos pacientes, ainda que a pausa medicamentosa para procedimentos cirúrgicos no tratamento de MRONJ não tenha eficácia comprovada (Ruggiero et al., 2022).

O tratamento de MRONJ foi preconizado pela AAOMS através do sistema de estadiamento da doença, apresentando tratamentos conservadores para os estágios iniciais e reservando tratamentos cirúrgicos para estágios avançados, entretanto após a análise de dados foi possível observar que um método não cirúrgico através do tratamento local das feridas para o manejo das lesões de MRONJ foi eficaz quanto à resolução da doença em todos os estágios, do que aqueles com mau cuidado de feridas (Hadaya et al., 2018).

A AAOMS estabelece técnicas operatórias e não operatórias, as técnicas não cirúrgicas são úteis em todos os estágios, em especial a pacientes que apresentam comorbidades que impedem o tratamento cirúrgico e em complementação às técnicas cirúrgicas, buscando sempre a terapia curativa e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O tratamento não cirúrgico busca educar o paciente quanto à higiene, atuando tranquilizando o mesmo, no controle da dor e da infecção secundária (Ruggiero et al., 2022).

Os pacientes em Estágio 1 de ON devem ser tratados com terapia no local do osso exposto por meio de enxagatários antimicrobianos, remoção de sequestro ósseo móvel/bem formado e avaliar progressão ou regressão da doença. Em caso de progressão da doença e doença localizada acima do canal neurovascular é indicada ressecção segmentar. Já no Estágio 2, os tratamentos recomendados são enxagatários antimicrobianos, remoção de sequestro móvel/bem formado, antibióticos sistêmicos e controle da dor, avaliar regressão ou progressão da doença. Em casos de não melhoria e doença localizada no canal neurovascular ou abaixo dele em mandíbulas atroficas indica-se ressecção segmentar (Ruggiero et al., 2022).

No Estágio 3, as modalidades de intervenção curativa são enxagatários antimicrobianos, remoção do sequestro ósseo móvel/bem formado, antibióticos sistêmicos, controle da dor, e avaliar progressão e/ou regressão da doença, considerar

terapia operatória de ressecção segmentar. Os pacientes que não conseguem manter uma higiene adequada são candidatos cirúrgicos, enquanto pacientes contraindicados à cirurgia se beneficiam da terapia conservadora (Ruggiero et al., 2022).

A MRONJ é uma doença multifatorial, para buscar um tratamento efetivo deve-se aliar modalidades terapêuticas, a oxigenoterapia hiperbárica foi alvo de ensaios clínicos, segundo os autores, acredita-se que a oxigenioterapia hiperbárica possa ser um complemento útil no tratamento, ainda que os estudos não comprovem sua eficácia. Entretanto a AAOMS não recomenda essas bases de tratamento devido à falta de comprovação científica para tal (Freiberger et al., 2012).

Uma modalidade de tratamento conservador é o uso de medicamentos, dentre eles, a Pentoxifilina e o Tocoferol. A pentoxifilina é um derivado da metilxantina que primariamente foi feita para tratar doenças arteriais periféricas, como doenças cardíacas isquêmicas, a pentoxifilina é uma inibidora não seletiva do nucleotídeo fosfodiesterase cíclico (PDE) que atua inibindo o PDE do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), aumenta o cAMP e a adenosina-5'-trifosfato nos eritrócitos aumentando assim a deformabilidade dos glóbulos vermelhos. Já o tocoferol atua produzindo efeitos antioxidantes para proteção de toda membrana celular. Através de estudos observacionais e séries de casos os estudos têm demonstrado eficácia no protocolo PENTO (associação de pentoxifilina e tocoferol), e com efeitos colaterais mínimos no tratamento de MRONJ (Cavalcante et al., 2020).

O protocolo PENTO é uma forma adjuvante, potencialmente útil, relativamente barata, e simples forma de utilização, representando uma forma de terapia para a ON (Silva et al., 2024). Os estudos que usam Pentoxifilina em doses de 400mg e Tocoferol 400 UI, ambos a cada 12 horas. A combinação medicamentosa demonstrou bons resultados e escassas reações adversas, durante um tempo de uso que variou de 5,5 a 16,8 meses de tratamento (Rivas et al., 2021).

Outra terapia medicamentosa é a teriparatida, um agente osteoanabólico que é utilizado para tratamento de osteoporose, e que mostrou um potencial de crescimento ósseo na periodontite, foi alvo de um estudo duplo-cego randomizado controlado por placebo, onde foram demonstradas evidências que o tratamento realizado com teriparatida subcutâneo 20 µg/dia durante 8 semanas, apresentou melhora nas taxas de resolutividade da MRONJ (Ie-Wen Sim et al., 2020).

## RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 66 anos de idade, portadora de Parkinson e osteoporose. No momento da consulta inicial, relatou fazer uso de medicação apenas para o controle do Parkinson. A sua queixa principal era de ausências dentárias que comprometem sua função mastigatória e estética do sorriso. Ela tinha aversão a próteses parciais removíveis e por isso o plano de tratamento indicado foi a reabilitação oral fixa. Para tanto foram planejados diversos procedimentos cirúrgicos pré-protéticos como exodontias de restos radiculares, enxerto ósseo e instalação de implantes dentários. Dois meses após o procedimento de exérese e enxerto surgiram áreas de exposição ósseas na maxila. Quando indagada novamente sobre o diagnóstico de doenças sistêmicas e tratamento medicamentoso em curso, a paciente afirmou ser usuária há um ano de Denosumabe para controle da osteoporose (Figura 1 A e B). Nesse momento, as profissionais responsáveis pelo atendimento odontológico elaboraram

uma carta descrevendo a situação clínica da doente e com cerca de 20 dias a médica que a assistia relatou a suspensão medicamentosa de Denosumabe.

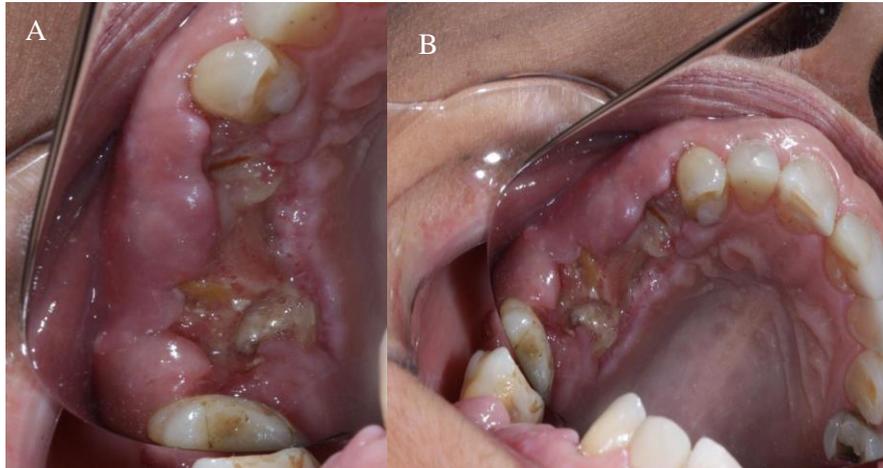


Figura 1 A e B. Imagens de áreas com exposição óssea após exodontia de restos radiculares, dentes comprometidos e cirurgia de enxerto ósseo. Com cerca de um mês e meio após procedimento.

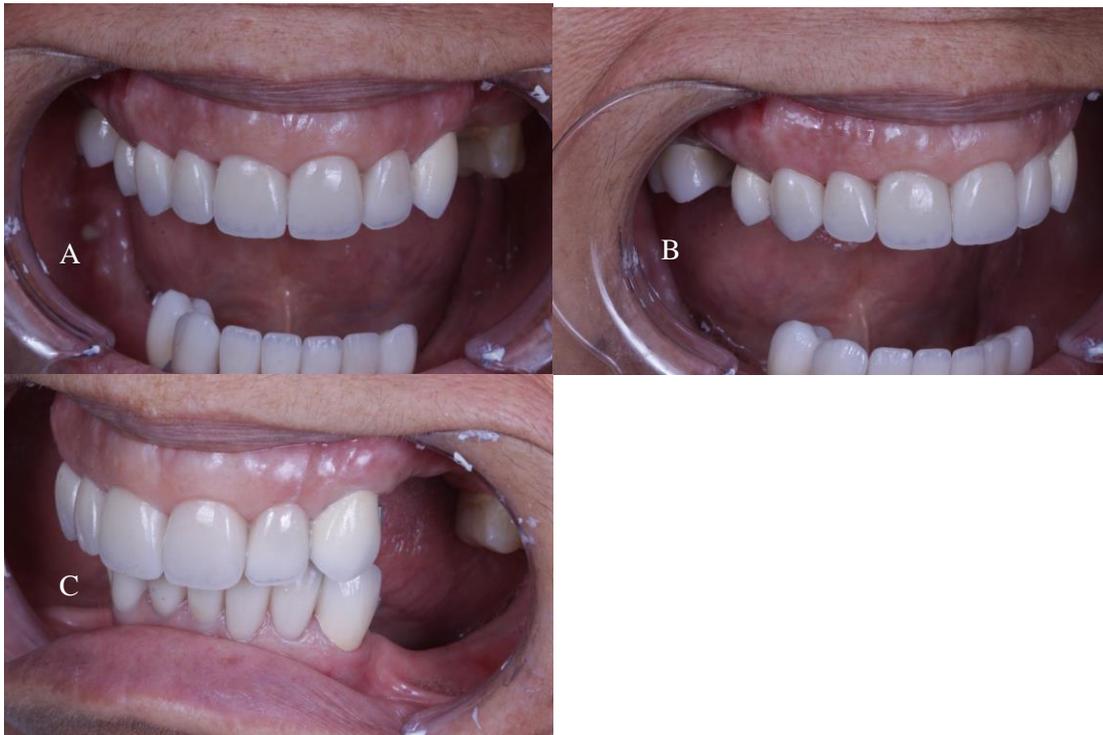
O diagnóstico de MRONJ foi estabelecido sendo iniciado o tratamento com uma abordagem conservadora, com laserterapia de baixa potência (10 sessões 2x a 3x/semana) e protocolo PENTO (400mg 3x/dia) por 30 dias. Após um mês de tratamento, notou-se recobrimento de mucosa quase por completo (Figura 2 A). Persiste-se o uso do PENTO por mais um mês e apenas uma única área de aproximadamente 4 milímetros de exposição óssea permaneceu em face distal do canino superior esquerdo. Apenas nessa região foi realizada sequestrectomia que consistiu em retalho, remoção óssea com curetas, limagem óssea, sutura compressiva e aplicação de luz laser de baixa potência. Quanto ao manejo medicamentoso foi orientado o uso de Amoxicilina 500 mg de 8 em 8 horas dois dias antes da cirurgia e seguir uso até 8 dias pós-operatório. No pós-operatório também foi prescrito Dipirona 1 g (8 em 8 horas por 3 dias), Nimesulida 100 mg (12 em 12 horas por 5 dias) e clorexidina 0.12% sem álcool (8 em 8 horas por 7 dias). Outrossim foram realizadas as orientações pós-operatórias de higiene oral e crioterapia.



Figura 2. Imagens de área exposta com um mês de evolução após tratamento.

Conclui-se que diante do diagnóstico de MRONJ se pode tentar uma abordagem conservadora e obter sucesso clínico o que impacta significativamente na qualidade de

vida dos pacientes. Portanto, paciente retornou ao consultório para a remoção de sutura pós-cirurgia, seguida da aplicação de laser terapêutico, com o objetivo de estimular a cicatrização adequada. Após três meses do início do tratamento, a paciente retornou para a instalação das coroas provisórias sobre os dentes preparados. Foi estabelecido um intervalo de dois meses até a instalação das coroas definitivas. Após seis meses do início do tratamento, a paciente retornou ao consultório para dar continuidade ao planejamento de reabilitação. Nessa fase, foi realizada a adaptação de uma prótese removível, assim como a confecção de uma placa interoclusal com a finalidade de proteger os trabalhos protéticos já realizados, garantindo a longevidade e o sucesso da reabilitação oral.



Figuras 3 A, B, C. Imagens ilustrando a reabilitação oral em andamento, após início e estabilização da patologia de MRONJ.

## DISCUSSÃO

O diagnóstico e tratamento de MRONJ mudou ao longo dos anos, inicialmente quando foi descrita por (Marx et al., 2003) era relatada como uma exposição de osso necrótico de pacientes usuários de bifosfonatos, atualmente o documento de posição da AAOMS define a MRONJ como uma doença com exposição de osso ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra/extraoral na região maxilofacial por mais de 8 semanas, que não tenha passado por radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares, e que tenha tratamento atual ou anterior com medicações antirreabsortivas isoladamente ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos (Ruggiero et al., 2022). A paciente deste relato de caso está dentro dos critérios de diagnóstico para a MRONJ onde era usuária de Denosumabe para tratamento de osteoporose, tendo exposição óssea por mais de 8 semanas.

No tocante a epidemiologia deve-se considerar que a MRONJ é uma doença com predileção pelo sexo feminino e com uma faixa etária superior a 60 anos, onde a idade superior a 65 anos apresenta um fator de risco significativo para o aparecimento da doença segundo (Gresita et al., 2023). Tais dados descritos na literatura estão em consonância com o caso apresentado onde a paciente era do sexo feminino e tinha 66 anos de idade.

A MRONJ é mais comum em pacientes em tratamento de neoplasia maligna com uma faixa de risco de <5% e <0.05% para pacientes em tratamento de osteoporose segundo (Ruggiero et al., 2022), corroborando com outros trabalhos como de (Fernandes et al., 2024) onde o risco para usuários de bisfosfonatos orais era de 0.02% a 0.05%, e usuários de Denosumabe para osteoporose era de 0.04% a 0.3%. Esses dados estão em concordância com a paciente do caso, em que era usuária de Denosumabe para tratamento de osteoporose, se enquadrando dentro da porcentagem do grupo.

No tocante à etiologia, os riscos de desenvolvimento da MRONJ está associado ao uso de denosumabe, bifosfonatos, e procedimentos odontológicos invasivos como: exodontias, doença periodontal, cirurgia pré-protética, e próteses mal adaptadas, no entanto as cirurgias de extração dentária são de maior risco para o desenvolvimento da doença segundo (Carvalho et al., 2018), em outro estudo observacional foi observado maior desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares sob uso de denosumabe quando comparado ao uso de bifosfonatos segundo (Everts-Graber et al., 2022). A paciente do relato de caso era usuária de denosumabe para tratamento de osteoporose a um tempo, e assim como a literatura descreve como maior risco, foi submetida a extrações dentárias seguidas de enxerto ósseo, acarretando no acometimento da doença.

Anteriormente no início de estudo da doença acreditava-se que a MRONJ sempre seria acompanhada de exposição de osso necrótico e dor, atualmente tem sido notado pacientes com exposição assintomática de osso (Boston et al., 2023). Também houve mudanças nos diagnósticos onde atualmente se dá por 04 estágios de estadiamento da doença (Ruggiero et al., 2022). A paciente do referido caso teria retornado ao consultório apresentando áreas de exposição óssea, assim como sintomatologia dolorosa, entendendo-se como uma doença em estágio 2, apresentando sinais clínicos da lesão osteonecrótica e sintomas da patologia.

O tratamento descrito por (Santos et al., 2023) varia conforme a gravidade, de acordo com o estágio da doença e sintomatologia, dentre elas abordagens conservadoras e não conservadoras como ressecção de lesão, terapias coadjuvantes e fotobiomodulação, desbridamento de osso necrótico. No documento da AAOMS segundo (Ruggiero et al., 2022) os tratamentos cirúrgicos podem ser eleitos para todos os estágios, e conduzindo de forma conservadora estágios iniciais. O referido caso apresentando um estágio de osteonecrose significativamente avançado foi tratado a partir de terapias conservadoras aliando protocolo PENTO de tratamento com laserterapia de baixa potência, utilização de medicamentos antibacterianos, anti-inflamatórios e analgésicos, também associada a sequestrectomia, obtendo o sucesso clínico de tratamento conservador de uma lesão com um estadiamento maior.

O tratamento com associação de pentoxifilina e tocoferol, podem trazer grandes benefícios ao paciente apresentando efeitos colaterais mínimos, com a melhora do fluxo sanguíneo devido a pentoxifilina e o efeito antioxidante do tocoferol (Cavalcante et al., 2020). Também tem sido descrita a terapia com oxigenoterapia hiperbárica como complemento no tratamento, no entanto a AAOMS não recomenda pela falta de comprovação científica da eficácia segundo (Freiberger et al., 2012). Outro modelo de



terapia através do agente osteoanabólico a teriparatida também utilizado para tratar osteoporose, foi demonstrado através de estudo que apresentou melhora na resolução da MRONJ (Ie-Wen Sim et al., 2020). A paciente foi tratada de modo conservador e em concordância com a literatura, onde apresentou melhora do quadro da doença através de um tratamento conservador a partir da pentoxifilina 400mg e tocoferol 400UI, em associação com terapias complementares como laserterapia, não necessitando do uso de outros modos de tratamento.

## CONCLUSÃO

O presente relato de caso destacou a importância de se obter um correto diagnóstico da MRONJ assim como classificar seu estadiamento corretamente, da obtenção de todas as informações dos pacientes durante anamnese, a respeito de medicações e tratamentos que possam desencadear a patologia. Assim como planejar métodos de tratamentos com enfoque para o uso de abordagem conservadora para tratamento de lesões mais desenvolvidas, utilizando terapia fotodinâmica e protocolo PENTO, reservando tratamentos mais invasivos para casos individualizados onde se torna indispensável. Afirmando assim que o tratamento conservador tem significância na qualidade de vida do paciente.

## AGRADECIMENTOS

“Agradecemos primeiramente a Deus, por nos dar força, saúde e perseverança para concluir esta jornada. Aos nossos pais, que com amor, apoio e compreensão nos ajudaram a superar todos os desafios. Pai, sua presença constante e cuidado me deram a segurança necessária para seguir em frente. Mãe, mesmo não estando mais aqui, sinto seu orgulho e amor em cada conquista minha. À minha irmã e irmão, que sempre esteve ao meu lado, me motivando e acreditando em mim em todos os momentos. Seu apoio foi fundamental para que eu chegasse até aqui. A nossa professora e orientadora, que compartilhou seus conhecimentos e contribuiu para o nosso crescimento acadêmico e pessoal. Sua paciência e dedicação foram essenciais ao longo desta caminhada. Aos amigos e colegas, que estiveram conosco durante essa jornada, trocando experiências, palavras de incentivo e momentos de descontração. Por fim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, fizeram parte dessa trajetória. Cada gesto de apoio, por menor que tenha sido, foi importante para a conclusão deste trabalho!”

## REFERÊNCIAS

AAOMS, **American Association Of Oral And Maxillofacial Surgeons** Position Paper On Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Of The Jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-76. 2022.

BOYCE Bf, Yao Z, Xing L.; et al... Os Osteoclastos Têm Múltiplos Papéis No Osso, Além Da Reabsorção Óssea. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2009; 19(3):171-80. Doi: 10.1615/Critrevukaryogeneexpr.V19. I3.10. Pmid: 19883363; Pmcid: Pmc2856465.2021.

BROZOSKII, Mariana Aparecida.; et al... Osteonecrose Maxilar Associada Ao Uso De



Bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol** 2012;52(2):260-270. 2012.

BOSTON, Bridget; Tech, Deepak; Capitanescu, Bogdan Et Al. / Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Disease Of Significant Importance For Older Patients. In: **Journal Of The American Geriatrics Society**. 2023.

CAVALCANTE, Rafael Correia.; et al... Pentoxifylline And Tocopherol Protocol To Treat Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw: A Systematic Literature Review, **Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Volume 48, Issue 11,2020, Pages 1080-1086, Issn 1010-5182, <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.09.008>.

CAMPISI, G.; et al.. Medication- Related Osteonecrosis Of Jaws(Mronj) Prevention And Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. **Internacional Journal Of Environmental Research And Public Health**, V.17, N.16, 2020.

CARVALHO, Vilela Ln.; et al... Osteonecrosis De Los Maxilares Relacionados Con El Uso De Medicamentos: Diagnóstico, Tratamiento Y Prevención. **Rev. Ces Odont** 2018; 31(2): 48-63.2018.

DANTAS, et al... Denosumabe E Osteonecrose Dos Maxilares:O Que O Cirurgião-Dentista Precisa Saber? **Revista Ciência Plural**. 2022.

EVERTS, Graber J; et al... Risk Factors For Vertebral Fractures And Bone Loss After Denosumab Discontinuation: A Real World Observational Study. **Bone**. Mar; 144:115830.<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359006/>.2021.

FREIBERGER, John J.; et al.. 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. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, Volume 70, Issue 7, 1573 - 1583.2012.

FERNANDES, B.; et al... Estratégia Cirúrgica Para Tratamento De Fratura De Côndilo Mandibular. **Archives Of Health Investigation**, [S. L.], V. 10, N. 5, P. 844–847, 2021. Doi: 10.21270. 2024.

FU, Pa., Shen, Cy., Yang, S. Et Al. Uso Prolongado De Denosumabe E Sua Associação Com Eventos Relacionados Ao Esqueleto E Osteonecrose Da Mandíbula. **Sci Rep** 13 , 8403 . <https://doi.org/10.1038/s41598-023-35308-z>.2023.

HADAYA, Care , Danny Et Al. Nonsurgical Management Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaws Using Local Wound. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, Volume 76, Issue 11, 2332 - 2339.2018.

IE-WEN SIM Et Al.; Teriparatida Promove A Cura Óssea na Osteonecrose Da Mandíbula Relacionada A Medicamentos: Um Ensaio Randomizado Controlado Por Placebo. **Journal of clinical oncologic** 38, 2971-2980. Doi: 10.1200/Jco.19.02192.2020.

Lewiecki, E. M. Safety Of Long-Term Bisphosphonate Therapy For The Management Of Osteoporosis. **Drugs**, V. 71, N. 6, P. 791–814, abr. 2011.

MARX, Re. O Pamidronato (Aredia) E O Zoledronato (Zometa) Induziram Necrose Avascular Dos Maxilares: Uma Epidemia Crescente. **J Oral Maxillofac Surg**. 2003 setembro; 61(9):1115-7. Doi: 10.1016/S0278-2391(03)00720-1. Pmid: 12966493.2003.

MARX, Re, et al., Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction Of Risk Using Serum Ctx Testing, Prevention, And Treatment. **J Oral Maxillofac Surg**



2007;65(12):2397-410.2003.

OWOSHO, Aa, Estilo Cl, Huryn Jm, Yom Sk. Pentoxifylline And Tocopherol In The Management Of Cancer Patients With Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw: An Observational Retrospective Study Of Initial Case Series. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. 2016;122(4):455–9.2023.

PASETTI, Lilian Aparecida et al., Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada Ao Uso De Medicamentos Revisão De Literatura. **Research, Society And Development**, V. 11, N. 13, E523111335949, 2022.

PAN KS, Boyce Am. Denosumab Treatment For Giant Cell Tumors, Aneurysmal Bone Cysts, And Fibrous Dysplasia-Risks And Benefits. **Curr Osteoporos Rep**. 2021 Apr;19(2):141-150. Doi: 10.1007/S11914-021-00657-Z. Epub 2021 Feb 22. Pmid: 33616817; Pmcid: Pmc9533232.2021

RECREO, Barba Paula, et al., Zoledronic Acid – Related Osteonecrosis Of The Jaws. Experimental Model With Dental Extractions In Rats, **Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery**, Volume 42, Issue 6,2014, Pages 744-750, Issn 1010-5182, <https://doi.org/10.1016/J.Jcms.2013.11.005>.2013.

MELIAN RIVAS, Andrés Noah; ROJAS DONAIRE, Javiera Alejandra. Tratamiento conservador de osteonecrosis maxilar asociada a medicamentos refractaria mediante el uso de protocolo PENTO: reporte de un caso. **Odontoestomatología**, Montevideo, v. 23, n. 38, e406, 2021. Disponible en <[http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392021000201406&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392021000201406&lng=es&nrm=iso)>. accedido en 04 oct. 2024. Epub 30-Sep-2021. <https://doi.org/10.22592/ode2021n37e406>.

Ruocco, Viviann & Bergantim, Monique & Lopes, Daniel & Pim, Diego & Almeida, Gustavo & Mattos, Rodrigo & Silva, Tiago & Faloni, Ana Paula. (2023). Bifosfonatos: tipos, mecanismos de ação e efeitos colaterais. Revisão da literatura para orientação de profissionais e estudantes das áreas médica e odontológica. **Revista Brasileira Multidisciplinar**. 26. 94-120. 10.25061/2527-2675/ReBraM/2022.v25i3.1682.

RUGGIERO SI, Woo Sb. Biophosponate-Related Osteonecrosis Of The Jaws. **Dent Clin North Am** 2008;52(1):111-28.2022.

RODAN Ga, Fleisch Ha. Bifosfonatos: Mecanismos De Ação. **J Clin Invest**. 15 De Junho De 1996; 97(12):2692-6. Doi: 10.1172/Jci118722. Pmid: 8675678; Pmcid: Pmc507360.1966.

SANTOS, M. Et Al. Extensive Osteonecrosis Of The Maxilla Caused By Bisphosphonates: Report Of A Rare Case. **Journal Of Clinical And Experimental Dentistry**, V. 11, N. 2, 2019.

SILVA. Oliveira D. et al., Uso Da Pentoxifilina E Do Tocoferol Para Tratamento Da Osteonecrose Medicamentosa Dos Maxilares. **Revista Da Faculdade De Odontologia - Upf**, 29(1). <https://doi.org/10.5335/Rfo.V29i1.15891>.2024.

SEO MH, EO MY, et al., The Effects Of Pentoxifylline And Tocopherol In Jaw Osteomyelitis. **J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg**.;46(1):19–27.2020.

SOUSA, Ar,. Perfil Clínico-Epidemiológico De Pacientes Com Câncer De Cabeça E~ [Pesçoço Em Hospital De Referência. **Rev Soc Bras Clin Med**, 14 (3), 129-132. Retrieved From: <https://Pesquisa.Bvsalud.Org/Portal/Resource/Pt/Biblio-2123>.2016.

TOFÉ, Vi, et al., Osteonecrose Dos Maxilares Associada Ao Denosumabe: Estudo Das



Características Clínicas E Radiográficas Em Uma Série De Casos Clínicos. **J Clin Exp Dent**. 1º De julho De 2020; 12(7):E676-E681. Doi: 10.4317/Jced.57019. Pmid: 32904934; Pmcid: Pmc7462378.2020.

DE VASCONCELOS, Oliveira, et al., Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada Ao Uso De Medicamentos: Características Patológicas, Diagnóstico, Prevenção E Estratégias Terapêuticas. **Revista Da Faculdade De Odontologia - Ufp**, 28(1). <https://doi.org/10.5335/Rfo.V28i1.15474>.2023.

WICK, A., Bankosegger, P., Otto, S. Et Al. Fatores De Risco Associados Ao Início De Osteonecrose Da Mandíbula Relacionada A Medicamentos Em Pacientes Tratados Com Denosumabe. **Clin Oral Invest**26,2839–2852 <https://doi.org/10.1007/S00784-021-04261-4>.2022.

## APÊNDICE

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Eu, Maria da Penha Menezes Tavares Filha, de forma gratuita e sem qualquer ônus, permito a utilização dos dados referentes ao meu perfil epidemiológico, fotos (extra e intraorais) e imagens de exames relacionados ao meu tratamento clínico em meios acadêmicos e pedagógicos de divulgação, quer sejam na mídia impressa (livros, catálogos, revista e jornal) ou nos meios de comunicação interna, como jornal e periódicos em geral, na forma impressa, verbal e imagem.

Assinatura da paciente

Maria da Penha Menezes Tavares Filha