

**Exposição óssea associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso**  
**Bone exposure associated with the use of bisphosphonates: case report**  
**Exposición óssea asociada con el uso de bisfosfonatos: reporte de caso**

Recebido: 18/11/2020 | Revisado: 19/11/2020 | Aceito: 09/12/2020 | Publicado: 11/12/2020

**Gabriel Machado de Cerqueira e Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2938-9326>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: machadogabriel@hotmail.com.br

**Norma Lúcia Luz Sampaio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8704-1216>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: normaluzs@hotmail.com

**Antônio Márcio Teixeira Marchionni**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1701-046X>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: marchionni@uol.com.br

**Táise de Oliveira Silva Andrade**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7157-1861>

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Brasil

E-mail: taise.andrade\_@hotmail.com

**Resumo**

A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma condição definida como o desenvolvimento de osso necrótico na cavidade bucal persistente por mais de 8 semanas, de um paciente que esteja recebendo tratamento com bisfosfonatos e não tenha recebido radioterapia em região de cabeça e pescoço. Estes medicamentos inibem a atividade osteoclástica, sendo principalmente utilizados no tratamento de pacientes com doenças ósseas metabólicas ou com diversas neoplasias malignas que envolvem osso. Estas lesões apresentam predominância mandibular, ocasionadas, geralmente, após um pequeno trauma no tecido ósseo ou decorrente de um procedimento odontológico invasivo, sendo caracterizadas como ulcerações da mucosa bucal, frequentemente dolorosas, que expõem o osso subjacente. Ao exame radiográfico, estas injurias apresentam radiopacidade aumentada antes da evidência

clínica necrótica, ocorrendo predominantemente em áreas de remodelação óssea alta. Com isso, objetiva-se relatar um caso clínico de uma paciente de 49 anos que compareceu ao ambulatório da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, com a queixa principal de uma lesão endurecida em região vestibular maxilar posterior direita, negando dor ou supuração. Ao exame físico, observou-se exposição óssea acima da unidade 17, sem inflamação. Ademais, a paciente relatou a retirada das glândulas mamárias em virtude de uma lesão neoplásica maligna com metástase em pulmão e osso, associando o uso de quimioterápicos ao tratamento. Foi proposto a remoção cirúrgica da loja óssea exposta, associado posteriormente a laserterapia e a ozonioterapia. Assim, pretende-se recuperar o aporte sanguíneo local, visando expor a paciente ao mínimo de trauma e o fechamento da injúria de forma gradual.

**Palavras-chave:** Osteonecrose; Bisfosfonatos; Terapia com luz de baixa intensidade; Ozônio.

### **Abstract**

Osteonecrosis of the jaws associated with bisphosphonates is a condition defined as the development of necrotic bone in the oral cavity persistent for more than 8 weeks of a patient who is receiving treatment with bisphosphonates and has not received radiation therapy in the head and neck. These medications inhibit osteoclastic activity, are mainly used in the treatment of patients with metabolic diseases, or with several malignant neoplasms involving bones. These lesions present a mandibular predominance, occasionally, usually, after a small trauma to the bone tissue or due to an invasive dental procedure. Being characterized as ulcerations of the oral mucosa, often painful, because it exposes the underlying bone. On radiographic examination, these lesions show increased radiopacity before clinical necrotic evidence, occurring predominantly in areas of high bone remodeling. Therefore, the objective is to report a clinical case of a 49-year-old patient who compared an outpatient clinic at the Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, with the main complaint of a hardened lesion in the right posterior maxillary vestibular region, avoiding pain or suppuration. On physical examination, it was observed permanent exposure above unit 17, without inflammation. In addition, one patient reported a withdrawal of the mammary glands due to a malignant neoplastic lesion with metastasis in the lung and bone, associated with the use of chemotherapeutic agents for the treatment. Surgical removal of the exposed bone store was adopted, associated later with laser therapy and ozone therapy. Therefore, the intention is to recuperate the local blood supply, exposing the patient to a minimum trauma, and hopefully gradually block the injury.

**Keywords:** Osteonecrosis; Diphosphonates; Low-level light therapy; Ozone.

## Resumen

La osteonecrosis de los maxilares asociada con bifosfonatos es una condición definida como el desarrollo de hueso necrótico en la cavidad oral que persiste durante más de 8 semanas, de un paciente que está recibiendo tratamiento con bifosfonatos y no ha recibido radioterapia en la cabeza y la región de conflicto. Estos fármacos inhiben la actividad osteoclástica y se utilizan principalmente en el tratamiento de pacientes con enfermedades metabólicas óseas o con varias neoplasias malignas que afectan al hueso. Éstos tienen un predominio mandibular, generalmente causado después de un traumatismo menor en el tejido óseo o debido a un procedimiento dental invasivo. Se caracteriza por ulceraciones de la mucosa oral, a menudo dolorosas, que explican el hueso subyacente. En el examen radiográfico, estas lesiones muestran un aumento de la radioopacidad antes de la clínica necrótica, que ocurre predominantemente en áreas de remodelación ósea alta. Así, el objetivo es reportar un caso clínico de un paciente de 49 años que acudió al ambulatorio de la Facultad de Medicina y Salud Pública de Bahiana, con el principal síntoma de una lesión endurecida en la región vestibular superior posterior derecha, que niega dolor o supuración. En el examen físico se observó exposición ósea por encima de la unidad 17, sin inflamación. Además, la paciente refirió extirpación de glándulas mamarias por lesión neoplásica maligna con metástasis en pulmón y hueso, asociando el uso de quimioterapia con el tratamiento. Se propuso la extirpación quirúrgica del depósito óseo expuesto, que luego se asoció con la terapia con láser y la ozonoterapia. Por lo tanto, la intención es recuperar el riego sanguíneo local, exponer al paciente a un mínimo de trauma y cerrar la lesión gradualmente.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; Difosfonatos; Terapia por luz de baja intensidad; Ozono.

## 1. Introdução

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma condição patológica caracterizada por uma área de exposição persistente de osso necrótico em região buco-maxilo-facial, que não se repara por mais de 8 semanas (Tavares Junior, dos Santos Almeida, F. Mourão, Meira, & Ribeiro, 2016). A possibilidade de osteonecrose dos ossos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos foi inicialmente abordada em 2003. Desde então, observou-se um aumento da ocorrência de osteonecrose na cavidade bucal após procedimentos cirúrgicos realizados em pacientes usuários de bisfosfonatos (Augusto De Oliveira, Martins E Martins, Akiko Asahi, Da Silva Santos, & Gallottini, 2014).

Os bisfosfonatos permitidos para o uso clínico são disponíveis em quatro gerações, de

acordo com a sua cadeia estrutural. Os de primeira geração compreendem aos compostos não-nitrogenados, ou seja, aqueles que não possuem nitrogênio na sua composição. Entretanto, os de segunda, terceira e quarta gerações são representados pelos compostos nitrogenados. A presença do grupo de aminas aumenta exponencialmente o potencial de inibir a reabsorção óssea (Russell, 2007). Os de administração endovenosa são os mais empregados em pacientes oncológicos e os de utilização oral para o tratamento de outras doenças que ocasionam a diminuição progressiva da densidade óssea, como a osteoporose. Os endovenosos incluem o pamidronato (Aredia®), um bisfosfonato de segunda geração, e o ácido zoledrônico (Zometa®), o mais efetivo de uso clínico, de última geração (Zanata, Felin, De Bona, Sawazaki, & De Conto, 2014). Esses fármacos se acumulam na matriz óssea e são liberados de forma lenta durante longos períodos de tempo, com uma meia-vida por volta de 10 anos. Mesmo após a suspensão do uso do medicamento, o risco de desenvolver osteonecrose permanece (Ruggiero et al., 2014).

Os bisfosfonatos pertencem a um grupo de medicamentos que impedem a reabsorção de massa óssea devido a inibição do receptor RANK-L, o que resulta no bloqueio da diferenciação e ativação osteoclástica, portanto, obtém-se a remodelação óssea e redução do risco de fraturas patológicas em pacientes oncológicos. Esta propriedade faz com que esse fármaco seja eficaz no tratamento e controle de condições ósseas metabólicas, como a osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia, e em algumas neoplasias, como o câncer ósseo metastático e mieloma múltiplo (Augusto De Oliveira et al., 2014). A reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea, provocando a formação de cavidades e a liberação dos componentes da matriz óssea. A quantidade de osso exposto é muito variável em suas dimensões. Inicia-se com uma exposição pontual que pode permanecer ou progredir (Augusto De Oliveira et al., 2014). Ademais, os bisfosfonatos são potentes inibidores da angiogênese, que reduz a oxigenação tecidual, favorecendo a invasão de bactérias anaeróbicas bucais e promovendo infecções oportunistas (Zanata et al., 2014).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) classificam a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ - *medication-related osteonecrosis of the jaw*) em: Categoria de Risco, nenhum osso necrótico aparente em pacientes tratados com bisfosfonatos; Estágio 0, nenhuma evidência clínica de osso necrótico, exceto alterações radiográficas e sintomas; Estágio I, osso necrótico exposto com ausência de dor ou sinais de infecção (assintomático); Estágio II, osso necrótico exposto associado com sinais clínicos de infecção como dor e eritema (sintomático); e Estágio III, onde há osso exposto, sintomático e infectado, associado à presença de fístulas, envolvimento do seio

maxilar e/ou fraturas patológicas (Ruggiero et al., 2014).

Na Categoria de Risco nenhuma conduta terapêutica é indicada; já no Estágio 0 ocorre o manejo sistêmico, incluindo o uso de medicação para sintomatologia e antibióticos. A partir do estágio 1, há indicação de terapia com exaguante bucal antibacteriano e antibioticoterapia. O protocolo de tratamento de acordo com o estágio que se encontra o paciente recomendado pela AAOMS é uma alternativa para orientar os profissionais que assistem estes pacientes (Ruggiero et al., 2014). No entanto, diferentes modalidades de tratamento podem ser aplicadas de forma associada para controlar e estabilizar lesões. Medidas como a ozonioterapia e a laserterapia tem sido recomendadas para o tratamento terapêutico em casos de osteonecrose associada aos bisfosfonatos (Moraes et al., 2016).

A ozonioterapia dispõe de uma ação terapêutica pela ativação dos mecanismos de síntese proteica, aumento da quantidade de ribossomos e mitocôndrias nas células do hospedeiro. Essas mudanças no nível celular explicam a elevação da atividade funcional e o potencial de regeneração de tecidos e órgãos (Gupta & Deepa, 2016). Ademais, possui propriedades imunoestimulantes, analgésicas, desintoxicantes, bioenergéticas e biossintéticas (Tiwari, Avinash, Katiyar, Aarthi Iyer, & Jain, 2017)

A laserterapia promove a ativação de fotoceptores envolvidos com a cadeia transportadora de elétrons, o que resulta em aumento do potencial energético das células. Além disso, ocorrem reações secundárias que contém na transdução de sinais ao nível citoplasmático que resultam no aumento da proliferação celular e diferenciação celular (Kreisler, Christoffers, Willershausen, & D'Hoedt, 2003).

O objetivo deste trabalho é relatar um caso clínico de osteonecrose maxilar devido ao uso do ácido zoledrônico associado a uma prótese provisória mal adaptada, na qual fora proposto o tratamento com ozonioterapia e laserterapia.

## **2. Metodologia**

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, qualitativo, feito por meio da técnica de observação direta (Pereira et al., 2018), sendo o pesquisador o instrumento primordial. Seguindo os princípios éticos, o paciente consentiu com a divulgação dos dados e exibição de imagens de seu caso para finalidades científicas por meio da assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

### 3. Relato de Caso

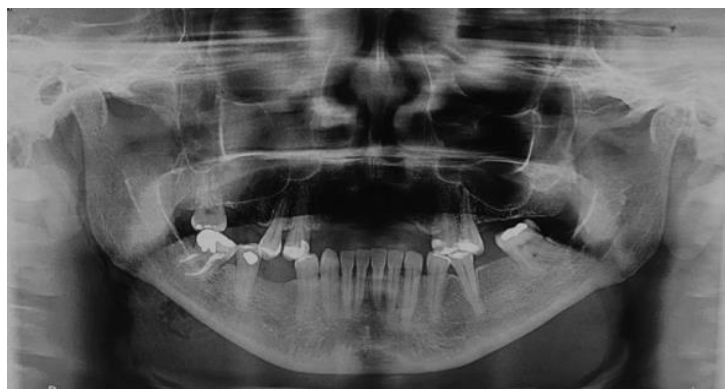
Paciente do gênero feminino, melonoderma, 49 anos de idade, ASA II. Compareceu ao serviço de referência em Estomatologia da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, na qual apresentou exposição óssea decorrente a uma prótese provisória mal adaptada em região de mucosa vestibular da maxila superior direita, correspondente a unidade dentária 17, negando dor ou supuração (Figura 1). No exame radiográfico panorâmico não foi possível identificar presença de sequestro ósseo na região (Figura 2).

**Figura 1.** Tecido ósseo exposto em mucosa vestibular na região do segundo molar superior direito.



Fonte: Acervo pessoal.

**Figura 2.** Radiografia panorâmica pré-intervenção não demonstrando sequestro ósseo.



Fonte: Acervo pessoal.

Sua história médica progressiva revelou carcinoma em mama diagnosticado há 11 anos, cuja paciente fora submetida a tratamento cirúrgico e quimioterápico através da realização de mastectomia total vinculada ao esvaziamento axilar e utilização de tratamento antineoplásico a base de antiestrogênio (Tamoxifeno). O câncer evoluiu com recidiva tumoral em ossos, pulmões, linfonodos e pleura diagnosticada em março de 2017. Em virtude da hipercalcemia de malignidade associada a neoplasia e para precaver a perda óssea consequente da quimioterapia, a paciente iniciou há 2 anos o tratamento com ácido zoledrônico (Zometa®) injetável uma vez ao mês.

Em março de 2019, procedeu-se a remoção cirúrgica do fragmento ósseo superficial da loja exposta praticamente desprendido, correlacionado a laserterapia e a ozonioterapia duas vezes por semana (Figura 3). O segmento eliminado foi submetido a biópsia. O exame anátomo-patológico revelou fragmentos de tecido ósseo necrótico com extensas áreas de reabsorção com presença de osteoclastos, portanto, foi diagnosticado com osteonecrose induzida por bisfosfonatos, classificada como estágio 1. A ozonioterapia foi realizada através da injeção perilesional da mistura gasosa de O<sub>2</sub> e O<sub>3</sub> na concentração de 13 µg/mL de ozônio, em dois pontos ventibulades (Figura 4). A mistura foi obtida através de gerador de ozônio Philozon® (Dataprisma, Araquari, Santa Catarina, Brasil), que produz ozônio a partir de oxigênio medicinal, com fluxo constante de 1L/min. A laserterapia (LLLT) – comprimento de onda 660 nm (luz vermelha) e densidade de energia de 4 J/cm<sup>2</sup> – foi aplicada continuamente em pontos, com distância de aproximadamente 1 cm entre cada ponto, em torno das bordas da ferida e em área central, durante 3 minutos e 12 segundos para cada ponto (Figura 5). O aparelho utilizado foi um Quantum® (ECCO Fibras, Campinas, São Paulo, Brasil).



**Figura 3.** fragmento ósseo.



Fonte: Acervo pessoal.

**Figura 4.** Aplicação de LLLT.



Fonte: Acervo pessoal.



**Figura 5.** Aplicação de ozonioterapia.



Fonte: Acervo pessoal.

Após 03 meses da realização do tratamento proposto, observou-se o fechamento da lesão sem necessidade cirúrgica mutiladora, devido a melhora do aporte sanguíneo local que resultou na cicatrização tecidual intra-oral completa através da utilização de terapias alternativas (Figura 6).

**Figura 6.** Após 03 meses de tratamento, o tecido encontrou-se em via de finalizar a cicatrização, posteriormente a remoção do último fragmento ósseo.



Fonte: Acervo pessoal.

A paciente apresentou ao exame clínico mucosa bucal íntegra e ausência de sinais flogísticos. A antibioticoterapia não foi necessária e nenhum efeito colateral ou prejuízo à saúde da paciente foram notados.

#### 4. Discussão

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos é uma desafiadora complicação relativa ao uso crônico de bisfosfonato. O emprego de medicamentos antirreabsortivos a longo prazo está associado ao desenvolvimento de osteonecrose, principalmente em região mandibular (Ribeiro, Chrun, Dutra, Daniel, & Grandó, 2018). No caso relatado, a paciente fez o uso do medicamento *Zometa*® (ácido zoledrônico), classificado como 4ª geração, que associado ao trauma mecânico, possui elevado índice para o desenvolvimento da osteonecrose, nesse sentido, percebe-se a utilização da prótese mal adaptada pela paciente. O caso relatado anteriormente tem como principal atribuição a aplicação da ozonioterapia e da laserterapia, demonstrando a necessidade de ampliação dos estudos referentes a estas intervenções terapêuticas para os casos de osteonecrose.

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos (ONMB) foi inicialmente abordada em 2003, quando foram demonstradas 36 lesões ósseas nos ossos maxilares em pacientes que faziam uso de altas doses de bisfosfonatos (Marx, Sawatari, Fortin, & Broumand, 2005). Desde então, essa condição passou a ser reconhecida como uma repercussão significativa na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esse fármaco. Foi constatado que as lesões apresentam maior incidência na mandíbula em comparação com a maxila em uma proporção de 2:1, em áreas com mucosa menos espessa, como as de proeminências ósseas e linha milo-hióidea (Yoneda et al., 2017). Nessa perspectiva, observa-se a lesão em região vestibular direita de maxila no caso relatado, diferentemente, da região de maior ocorrência.

A Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Faciais (AAOMS) estabeleceu três características necessárias para que uma lesão óssea seja considerada como ONMB: tratamento atual ou prévio com medicamento antirreabsortivo; exposição de osso necrótico na região maxilo-facial persistindo por mais de oito semanas e nenhuma história de radioterapia sobre o complexo maxilomandibular (Ruggiero, 2015). No caso relatado nesse trabalho, a paciente se enquadrava nas três características: foi submetida à terapia com bisfosfonato; presença de lesão óssea persistindo por mais de oito semanas; nenhuma história de radioterapia.

Os bisfosfonatos são efetivos no tratamento e controle de patologias com envolvimento ósseo, onde há uma demasiada atividade osteoclástica, incluindo osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia, metástases ósseas de neoplasias (Marx et al., 2005). Estes fármacos agem como inibidores da reabsorção óssea, promovendo a apoptose dos osteoclastos, bem como interferindo na angiogênese. Desde os primeiros relatos da ONMB em 2003 até o presente momento, a sua etiopatogenia permanece incerta. Diversas teses foram propostas, sendo a que defende que a doença acontece devido a inibição da remodelação óssea vem sendo considerada a mais aceita (Ruggiero et al., 2009).

A diferenciação e ativação dos osteoclastos desempenham uma função importante no reparo e remodelação óssea. Os bisfosfonatos agem por meio de dois mecanismos de ação relacionados com a modulação da atividade osteoclástica e angiogênica, inibindo a diferenciação e causando a apoptose dessas células, o que acaba impossibilitando a reabsorção e formação de osso. Essa função está compreendida com sua ação terapêutica no tratamento de doenças envolvendo o sistema esquelético (Ruggiero et al., 2009).

A ONMB apresenta estágios clínicos de desenvolvimento das lesões de acordo com o nível de destruição do tecido ósseo e os sintomas, e a definição desses estágios vai auxiliar na eleição do tratamento adequado (Ruggiero et al., 2009). Por ser uma patologia pouco relatada, a osteonecrose dos maxilares ainda não possui um tratamento com instruções padronizadas. A abordagem terapêutica é direcionada para cada caso, associada com o estágio evolutivo da doença. Vários tratamentos são propostos na literatura: oxigenação hiperbárica, antibioticoterapia, bochechos com antissépticos de soluções de clorexidina, debridamento ósseo local e/ou cirurgia, terapia fotodinâmica (TFD), terapia à laser de baixa potência e ozonioterapia (Ribeiro et al., 2018).

Duas das opções de tratamento mais recentes, a laserterapia e ozonioterapia parecem ser um avanço muito promissor no tratamento da ONMB, gerando novas perspectivas para o tratamento da doença. Estas terapias têm demonstrado resultados eficazes, contudo, ainda requerem maiores estudos (Ribeiro et al., 2018). No presente relato, a alternativa de tratamento elegida foi a conservadora, com remoção cirúrgica minimamente invasiva da loja óssea exposta, associado posteriormente a laserterapia e a ozonioterapia.

A ozonioterapia foi escolhida devido suas propriedades antimicrobiana e estimulante ao reparo tecidual. Optou-se pela terapia com ozônio em forma gasosa por possuir meia vida maior que os outros veículos de aplicação (Gupta & Deepa, 2016). Agrillo e colaboradores acompanharam, durante 5 anos, 131 casos de ONMB utilizando o ozônio como um agente estimulador da regeneração tecidual. Posteriormente, concluíram que um protocolo

terapêutico baseado entre cirurgia minimamente invasiva, associada à antibioticoterapia e a adoção do ozônio como fator regenerador, geraram um sucesso de 90% dos casos relatados (Agrillo et al., 2012).

Os lasers de baixa intensidade têm sua ação fundamentada em um processo fotobiológico. A absorção molecular da luz laser resultam no aumento da proliferação e diferenciação celular, permitindo a liberação de fatores de crescimento e síntese de colágeno, as quais parecem benéficos para a cicatrização (Kreisler et al., 2003). Em nível vascular, o laser de baixa potência promove vasodilatação local e angiogênese: tal fato determinará maior aporte de oxigênio na região comprometida, promovendo, desta forma, aceleração do processo de reparação (Walsh, 1997).

## **5. Considerações Finais**

A osteonecrose dos maxilares é uma grave complicação da terapia com bisfosfonatos. Anteriormente ao início do tratamento com bisfosfonatos, os pacientes devem realizar um exame bucal completo com o objetivo de restabelecerem a saúde oral, constituindo, assim, uma abordagem de prevenção à osteonecrose. Além disso, o conhecimento atualizado do profissional é essencial para propiciar o tratamento correto para cada caso. Diferentes modalidades terapêuticas podem ser empregadas de maneira associada. Porém, mais estudos são necessários para a avaliação das respostas à osteonecrose e seus resultados a partir da ozonioterapia e da laserterapia, sendo essencial elucidar e delinear a questão das concentrações utilizadas, frequência de aplicação e tempo de tratamento adequados. Este relato de caso discute a aplicabilidade da ozonioterapia e da laserterapia como modalidades de tratamento promissoras e que se comprovaram eficazes.

## **Referências**

Agrillo, A., Filiaci, F., Ramieri, V., Riccardi, E., Quarato, D., Rinna, C., Ungari, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(12), 1741–1747.

Augusto De Oliveira, M., Martins E Martins, F., Akiko Asahi, D., Da Silva Santos, P. S., & Gallottini, M. (2014). Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e

protocolo de atendimento. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*, 59(1), 43–48.

Gupta, S., & Deepa, D. (2016). Applications of ozone therapy in dentistry. *Journal of Oral Research and Review*, 8(2), 86.

Kreisler, M., Christoffers, A. B., Willershausen, B., & D’Hoedt, B. (2003). Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: An in vitro study. *Journal of Clinical Periodontology*, 30(4), 353–358.

Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 63(11), 1567–1575.

Moraes, M. B., Lopes, G. D. S., Nascimento, R. D., Gonçalves, F. D. C. P., Santos, L. M. dos, & Raldi, F. V. (2016). Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates - Clinical case. *Brazilian Dental Science*, 19(1), 129.

Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(1), 102–108.

Ruggiero, S. L. (2015). Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 479–487.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw - 2009 update. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 119–130.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956.

Russell, R. G. G. (2007). Bisphosphonates: Mode of Action and Pharmacology. *Pediatrics*, 119(Supplement 2).

Tavares Junior, H. H., dos Santos Almeida, J., F. Mourão, C., Meira, R., & Ribeiro, J. (2016). Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Ciência Atual – Revista Científica Multidisciplinar Das Faculdades São José*, 8(2), 03–11.

Tiwari, S., Avinash, A., Katiyar, S., Aarthi Iyer, A., & Jain, S. (2017). Dental applications of ozone therapy: A review of literature. *Saudi Journal for Dental Research*, 8(1–2), 105–111.

Walsh, L. J. (1997). The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 2. Hard tissue applications. *Australian Dental Journal*, 42(5), 302–306.

Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(1), 1–14.

Zanata, A., Felin, G. C., De Bona, M. C., Sawazaki, R., & De Conto, F. (2014). Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, 55(2), 115–120.

#### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Gabriel Machado de Cerqueira e Silva – 50%

Norma Lúcia Luz Sampaio – 20%

Antônio Márcio Teixeira Marchionni – 15%

Taíse de Oliveira Silva Andrade – 15%