



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



IZABELA QUEIROZ ROCHA OLIVEIRA

**OXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA E A  
OSTEONECROSE POR BISFOSFONATOS  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

UBERLÂNDIA

2018

IZABELA QUEIROZ ROCHA OLIVEIRA

**OXIGENAÇÃO HIPERBÁRICA E A  
OSTEONECROSE POR BISFOSFONATOS  
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado a Faculdade de  
Odontologia da UFU, como requisito  
parcial para obtenção do título de  
Graduado em Odontologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Flaviana  
Soares Rocha

Co-orientador: Ms. Luiz Henrique  
Ferreira Junior

UBERLÂNDIA

2018

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à Deus; e à minha família:

meus pais Valteir e Nora Ney, minha irmã

Rafaela, e meu esposo Matheus.

Por todo amor!

## AGRADECIMENTOS

Se hoje estou aqui, existe um motivo: tenho as melhores pessoas do mundo ao meu lado. Cresci vendo bons exemplos de educação dentro de casa. Desde criança, sempre sonhei em ser Cirurgiã Dentista, e então sempre soube que era preciso me esforçar, dedicar e focar no meu sonho.

Agradeço a Deus, por ter plantado esse sonho no meu coração desde o início e por ter me dado forças para realizá-lo da forma mais incrível possível. Com Deus, tudo se tornou mais leve, mais feliz, e com maior sentido! Deus é o meu caminho, a minha verdade e a minha vida.

Agradeço aos meus pais, Valteir e Nora Ney. Obrigada por viverem a minha vida como se fosse a vida de vocês. Sempre fui muito disciplinada, meus pais entendiam as noites pouco dormidas para os estudos de pré vestibular. Minha mãe abria a porta do meu quarto tarde da noite para levar o capuccino cheio de amor para que eu resistisse ao sono e meu pai sempre me acordava bem cedinho, com muito carinho e café da manhã pronto, para mais um dia intenso de estudos. Então veio a aprovação no processo seletivo da Universidade Federal de Uberlândia. E lá estavam eles comemorando comigo, lembro como se fosse hoje meu pai gritando: “Eu já sabia que você conseguiria, essa vaga já era sua!”. Mais uma vez, muito obrigada papai e mamãe. Obrigada pelo tempo investido em mim, por serem meus exemplos de pessoas e profissionais, pelo amor diário, pelo apoio financeiro, pela compreensão de sempre e por tudo que vocês já fizeram por mim!

Agradeço ao meu marido, namorado, amigo e confidente, Matheus. Ele que me acompanha desde o meu Ensino Fundamental, me aplaudia a cada conquista e sempre esteve me incentivando, animando e me amando. Há 8 anos juntos, nunca vi uma pessoa tão companheira como ele! Viveu comigo cada fase de crescimento da graduação, me ajudou a perseverar nesse sonho e hoje entrego essa conquista a ele. Obrigada, meu amor, eu venci porque tenho você! É maravilhoso saber que você está comigo em mais um momento inesquecível da minha vida.

Agradeço à minha querida irmã e melhor amiga, Rafaela. Foi ao lado dela que vivi os melhores e piores momentos desses 5 anos (e da vida toda). Quando chegavam as compras de instrumentais odontológicos em casa, lá estava ela, toda empolgada comigo. Sempre fingíamos que ela era minha paciente para eu estreitar tudo. Obrigada, irmã, pelo companheirismo, carinho, empolgação, sinceridade e amor dispensado a mim!

Agradeço aos meus avós, Nadival e Nair, que sempre se esforçaram para viver esse sonho comigo, sempre presentes e alegres em cada vitória da

graduação. Obrigada pelo carinho, cuidado, caronas, e pelo apoio de vocês! Amo vocês.

Agradeço aos meus queridos sogros, Lúcio e Marcia, que são verdadeiros pais que a vida me presenteou. Neles encontro paz, amor, e muito incentivo. Sempre estiveram presentes em cada vitória e superação minhas. Obrigada pela preocupação em me ver feliz, pelo cuidado e zelo para comigo, obrigada por me considerarem como filha e por se sentirem orgulhosos!

Agradeço à Professora Dra Flaviana Soares Rocha pela orientação, ensinamentos e por cada oportunidade oferecida. Um exemplo de esforço, disciplina e excelência para mim. Só tenho a agradecer à dedicação e paciência para comigo. Ao Ms Luiz Henrique Ferreira Junior, que esteve me ensinando desde o começo da graduação, cresci muito na vida acadêmica com a sua orientação, percorremos grandes caminhos de vitórias, apresentações de trabalhos, prêmios em congressos, pesquisas, enfim, foi um privilégio aprender com você.

Agradeço à Faculdade de Odontologia da Faculdade Federal de Uberlândia por ter me acolhido e sido minha segunda casa nesses 5 anos de graduação. A todos os docentes, técnicos e funcionários que acrescentaram e marcaram a minha vida para sempre como cada gesto e função.

Agradeço à minha querida Turma, 78º. Pessoas do bem, que em breve, serão profissionais excelentes, farão diferença nesse mundo pelas pessoas incríveis que são. Obrigada por cada momento compartilhado, cada sorriso e alegria. Todos os momentos estão guardados no meu coração, vocês são os melhores! Muito obrigada.

Agradeço ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo suporte financeiro para o desenvolvimento deste trabalho.

## EPÍGRAFE

“O verdadeiro sorriso vem de  
uma consciência de propósito.”

Pr Lúcio dos Reis.

## RESUMO

A associação entre o uso de diversas medicações e a osteonecrose dos maxilares tem sido relatada na literatura, principalmente, em pacientes submetidos à exodontias. A osteonecrose dos maxilares é uma doença avascular, caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam algumas medicações e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. Entre estas medicações estão os Bisfosfonatos (BFs), que reduzem a reabsorção óssea por meio de uma inibição ao recrutamento dos osteoclastos e indução da apoptose dos mesmos. São frequentemente utilizadas para tratamento da hipercalcemia em pacientes com doenças malignas e metástases ósseas e no tratamento de outras desordens, como doenças osteometabólicas e osteoporose. Algumas terapias como a Oxigenação hiperbárica (OH) tem sido utilizadas para o tratamento destas osteonecroses. O objetivo deste estudo foi determinar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os benefícios da oxigenação hiperbárica no tratamento de pacientes com lesões de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, e, identificar informações que possam ser úteis para o desenvolvimento de protocolos ideais para utilização dessa terapia.

Palavras-chave: osteonecrose, bisfosfonatos, oxigenação hiperbárica.

## SUMÁRIO

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Introdução                       | 9  |
| Objetivos                        | 11 |
| Metodologia                      | 12 |
| Estratégias de Busca             | 12 |
| Critérios de Inclusão e Exclusão | 12 |
| Seleção dos Artigos              | 12 |
| Resultados                       | 14 |
| Discussão                        | 17 |
| Conclusão                        | 20 |
| Referências Bibliográficas       | 21 |

## INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é uma forma especializada de tecido conjuntivo constituído por uma porção mineral ou inorgânica cuja composição principal é fosfato e cálcio, na forma de cristais de hidroxiapatita (Castro et al., 2004). Essa porção se assenta sobre uma matriz orgânica formada por 95% de fibras colágenas, constituídas por colágeno tipo I e pequena quantidade de proteoglicanos e glicoproteínas. Essas últimas possivelmente são responsáveis pela calcificação, já que outros tecidos possuem colágeno tipo I e não se calcificam (Junqueira & Carneiro, 2013).

Devido à sua composição e organização, o tecido ósseo desempenha funções essenciais para o corpo humano (Katchburian & Arana, 2012; Junqueira & Carneiro, 2013).

Apesar do seu aspecto inicialmente inerte e estático, este tecido é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, ambas reguladas por fatores intrínsecos sistêmicos e locais, além de fatores extrínsecos, como o uso de medicações/drogas e terapias frequentemente indicadas para o tratamento de algumas doenças (Roschger et al., 2007; Guadalupe-Grau et al., 2009).

Uma das principais complicações ósseas de interesse odontológico relacionadas ao uso de medicações que afetam o metabolismo ósseo é denominada Osteonecrose dos Maxilares ou Osteonecrose Associada ao uso de Medicamentos (OAM). A osteonecrose dos maxilares é uma doença avascular, caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam algumas medicações e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular (AAOMS, 2007). A associação entre o uso de bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares tem sido relatada na literatura (Mondello et al., 2014; Vescovi et al., 2014; Fatema et al., 2013).

Os bisfosfonatos são medicamentos estruturalmente análogos aos pirofosfatos endógenos, um produto normal do metabolismo humano que, quando sofre algumas modificações estruturais, dá origem a diferentes gerações de bisfosfonatos com distintos níveis de atividade (Martin e Grill,

2000.) Apresentam-se basicamente em duas categorias, os nitrogenados e os não-nitrogenados. De modo geral, sua ação envolve a alteração da atividade dos osteoclastos no processo de reabsorção óssea levando-o à morte, por diferentes mecanismos de ação (Teixeira et al., 2011).

Ainda não existem formas totalmente eficientes de controle da Osteonecrose Associada ao uso de Medicamentos (OAM), porém o uso de antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12% (AAOMS, 2007); antibioticoterapia sistêmica (AAOMS, 2007); procedimentos cirúrgicos, como curetagem e ressecção óssea (AAOMS, 2007); ou ainda terapias alternativas como oxigenação hiperbárica (Feldmeier, 2004) e ozônio (Tiwari et al. 2017) têm sido descritas como estratégias de tratamento da OAM.

A Oxigenação Hiperbárica (OH) é uma terapia que consiste na administração de oxigênio puro a 100% numa pressão ambiente maior do que ao nível do mar (Thom, 2011). Ocorre um aumento da quantidade de oxigênio no sangue devido à elevação da oferta de oxigênio inspirado. Esse aumento da oxigenação tecidual estimula a proliferação celular (Lee et al., 2005) e síntese de colágeno (Sirin, 2011) com efeitos positivos na reparação óssea (Rocha et al., 2015).

Este trabalho possui o objetivo de determinar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os benefícios da oxigenação hiperbárica no tratamento de pacientes com lesões de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos, e, identificar informações que possam ser úteis para o desenvolvimento de protocolos ideais para utilização dessa terapia.

## **OBJETIVOS**

Determinar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os benefícios da oxigenação hiperbárica no tratamento de pacientes com lesões de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos.

Identificar informações que possam ser úteis para o desenvolvimento de protocolos ideais de oxigenação hiperbárica no controle da osteonecrose associada ao uso dos bisfosfonatos.

## METODOLOGIA

### Estratégias de busca:

No período de setembro de 2017 a dezembro de 2017, realizou-se a busca por artigos publicados em revistas indexadas nas bases de dados PubMed/MEDLINE, e busca manual de citações nas publicações inicialmente selecionadas. As palavras chaves utilizadas foram: “*Biphosphonate-Related Osteonecrosis*” e “*hyperbaric oxygen therapy*”, no modo avançado de busca (parâmetros de busca são título e resumo) limitada para artigos publicados no período de janeiro de 2007 a dezembro de 2017.

### Critérios de inclusão e exclusão:

Os critérios de inclusão definidos para seleção dos artigos foram:

- a) estudos clínicos em humanos;
- b) artigos publicados em inglês;
- c) estudos avaliando o uso de bisfosfonatos e suas consequências;
- d) estudos avaliando Oxigenação Hiperbárica.

Os critérios de exclusão definidos para seleção dos artigos foram:

- a) estudos com animais;
- b) estudos *in vitro*;
- c) estudos de revisão.

### Seleção dos estudos:

Os artigos encontrados foram submetidos a uma avaliação por dois examinadores independentes e, em caso de não concordância, as decisões foram tomadas em consenso.

Primeiramente, os títulos e resumos dos artigos encontrados foram avaliados e os que corresponderam aos objetivos da presente revisão foram pré-selecionados para análise dos textos completos. Em seguida, os textos completos dos artigos foram analisados, e aqueles que atenderam aos critérios de inclusão foram pré-selecionados para a revisão. Também se avaliou os

textos completos dos artigos, cujos resumos não forneceram dados suficientes para a decisão.

Os seguintes dados foram coletados e tabulados em planilha eletrônica: referência bibliográfica, tipo de estudo, momento de início da primeira sessão de Oxigenação Hiperbárica, número total de sessões utilizadas, intervalo entre as sessões, dose do medicamento, resultados obtidos, possíveis intercorrências e dados individuais de cada paciente, tipo de bisfosfonato utilizado, tempo de exposição ao bisfosfonato, doença base, sexo, idade, tabagismo, motivo causador da osteonecrose, estágio da lesão de osteonecrose associada ao uso de medicamentos (OAM), tempo de seguimento em meses após o tratamento realizado, tratamento e resposta ao tratamento.

## RESULTADOS

De um total de 22 artigos, foram selecionados 11 artigos para leitura do texto completo. Após a avaliação dos textos completos, 2 artigos foram excluídos de acordo com os critérios de exclusão determinados na metodologia, totalizando 9 artigos selecionados para esta revisão (Figura 1).

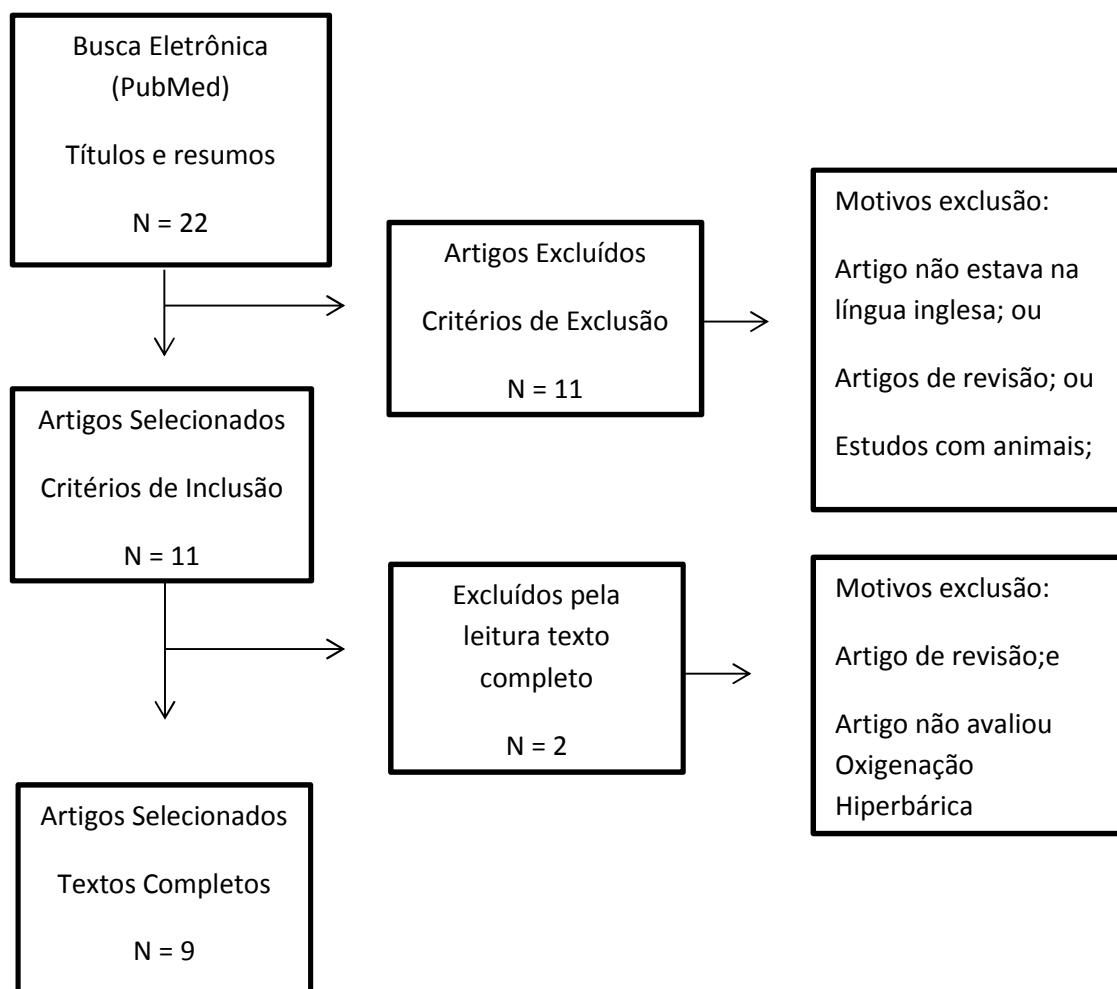


Figura 1 - Fluxograma para estratégia de busca dos artigos.

Essa revisão sistemática analisou artigos que acompanharam pacientes oncológicos, como câncer de mama, mieloma múltiplo, metástases ou pacientes com osteoporose, e por isso, são submetidos ao tratamento com os fármacos bisfosfonatos. Os pacientes apresentaram o diagnóstico de osteonecrose mandibular associada ao bisfosfonato e então, receberam oxigenação hiperbárica para tratamento dessa complicação.

A maioria dos pacientes estudados nos artigos de relatos de caso é do sexo feminino (Mondello et al., 2014; Fatema et al., 2013; Shirota et al., 2009; Wong e Cheng, 2008), os pacientes são não-tabagistas, e apresentam, principalmente, câncer de mama (Shirota et al., 2009; Wong e Cheng, 2008) ou osteoporose (Vescovi et al., 2014; Fatema et al., 2013; Chiu et al., 2010; Yamazaki et al., 2010) como doença base. A média de idade dos pacientes varia entre 54 anos e 80 anos.

Dentre os artigos revisados, 05 artigos (Mondello et al., 2014; Fatema et al., 2013; Shirota et al., 2009; Wong e Cheng, 2008; Yamazaki et al., 2010) forneceram informação sobre o bisfosfonato que o paciente estava submetido, e dentre esses, 2 artigos (Shirota et al., 2009; Wong e Cheng, 2008) relataram que o fármaco administrado pelo paciente era o ácido zoledrônico. Os demais artigos relataram que os fármacos eram os seguintes, ibandronato (Mondello et al., 2014), ácido risedrônico (Fatema et al., 2013) e alendronato (Yamazaki et al., 2010).

O tempo de exposição ao bisfosfonato, relatado nos artigos revisados, é variável, sendo o mais comum um tempo de 2 anos (Mondello et al., 2014; Vescovi et al., 2014; Fatema et al., 2013; Shirota et al., 2009). Porém, em alguns relatos de caso observou-se tempo de exposição ao bisfosfonato de 5 anos (Yamazaki et al., 2010) e até 7 anos de uso (Vescovi et al., 2014).

As lesões encontradas nos pacientes dos artigos eram, principalmente, do estágio II, segundo a classificação da AAOMS 2007 (Fatema et al., 2013; Chiu et al., 2010; Wong e Cheng, 2008).

Todos os pacientes dos artigos revisados foram submetidos à terapia de oxigenação hiperbárica para tratamento ou prevenção das lesões de osteonecrose mandibular causadas pela administração do bisfosfonato.

A quantidade de sessões da terapia de oxigenação hiperbárica é variável nos estudos, sendo de 10 dias a 3 meses, alguns estudos realizam a terapia antes da cirurgia de debridamento (Vescovi et al., 2014), depois da cirurgia (Mondello et al., 2014; Shirota et al., 2009) ou antes e depois (Fatema et al., 2013; Chiu et al., 2010).

| AUTOR<br>ANO                  | TIPO DE<br>ESTUDO | DOENÇA<br>BASE             | IDADE         | SEXO          | EXPOSIÇÃO<br>AO BF |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| <u>Mondello et al</u><br>2014 | Relato de caso    | <u>Mieloma</u><br>múltiplo | 59            | Feminino      | 2 anos             |
| <u>Vescovi et al</u><br>2014  | Relato de caso    | Osteoporose e<br>Câncer    | Não informado | Não informado | Até 7,5 anos       |
| <u>Fatema et al</u><br>2015   | Relato de caso    | Osteoporose                | 80            | Feminino      | 2 anos             |
| <u>Chiu e Chuang</u><br>2010  | Relato de caso    | Osteoporose                | Não informado | Não informado | Não informado      |
| <u>Shirota et al</u><br>2009  | Relato de caso    | Câncer                     | 54            | Feminino      | 2 anos             |
| <u>Wong e Cheng</u><br>2008   | Relato de caso    | Câncer                     | 73            | Feminino      | Não informado      |
| <u>Yamazaki et al</u><br>2010 | Relato de caso    | Osteoporose                | 80            | Masculino     | 5 anos             |

Tabela 1: Parâmetros obtidos dos trabalhos incluídos nessa revisão.

| AUTOR<br>ANO                 | ESTÁGIO DA LESÃO<br>OSTEONECROSE<br>(AAOMS) | TOTAL SESSÕES<br>OH   |
|------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|
| <u>Fatema et al</u><br>2015  | II                                          | 30                    |
| <u>Chiu e Chuang</u><br>2010 | I, II, III                                  | I: 20<br>II e III: 40 |

Tabela 2: Resultados dos trabalhos que avaliaram o uso da oxigenação hiperbárica em diferentes estágios de osteonecrose.

## DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares é uma severa complicação que ocorre em pacientes que se submetem à terapia com bisfosfonatos. É uma doença caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila ou na mandíbula que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que estejam recebendo ou que receberam algumas medicações e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular, de acordo com AAOMS (2007).

A osteonecrose dos maxilares ocorre com mais frequência na mandíbula do que na maxila (Wong e Cheng, 2008), em uma proporção mandíbula 2:1maxila, segundo Ruggiero et al (2006). A predileção pela mandíbula, especialmente na área de molares é comum, independente do tipo de bisfosfonato.

Existem alguns fatores de risco importantes para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos. Para Bamias et al (2005) está incluso como fator de risco, a duração da terapia com o bisfosfonato, pois observa-se clinicamente que há uma relação direta entre o tamanho da exposição óssea e a duração da exposição ao fármaco. Para Mondello et al (2014) a osteonecrose não é determinada pela droga utilizada, mas sim pela duração da terapia desde o momento em que a droga se acumula no tecido ósseo. Além disso, de acordo com Badros et al (2006), fatores locais orais incluem-se nos fatores de risco, como cirurgias dentoalveolares (extrações, colocação de implantes dentários, cirurgia periapical e cirurgia periodontal envolvendo lesão óssea), anatomia local (um dente lingual ou palatino, uma crista milo-hióidea, osso alveolar e uma área do corpo mandibular) e concomitante doenças orais presentes. Pacientes com história de doença dentária inflamatória, por exemplo, osteomielite e abscessos dentários, apresentam um risco sete vezes maior de desenvolvimento osteonecrose relacionada à bisfosfonatos (Marx et al., 2007).

E ainda, observam-se como fator de risco, os aspectos sistêmicos do paciente. Segundo Sawatari e Marx (2007), doenças como osteoporose concomitante, câncer, diabetes, hábitos nocivos como o tabagismo e consumo

excessivo de álcool são importantes para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares por bisfosfonatos.

O tratamento da OAM é um desafio que deve ser controlado pelo cirurgião dentista. De acordo com Rayman et al (2009), não há um tratamento definitivo para a osteonecrose associada ao uso de medicamentos, sendo necessária uma abordagem multidisciplinar. Para Erkan et al (2009), a dificuldade no tratamento de pacientes com osteonecrose associada ao uso de medicamento é que as abordagens cirúrgicas, como o debridamento extenso do tecido necrótico, falham frequentemente e conduzem ao aumento da região de osso exposto.

A oxigenação hiperbárica é uma forma de tratamento da osteonecrose associada ao uso de medicamento, que aumenta a quantidade de oxigênio do sangue e, conseqüentemente, a quantidade de oxigênio entregue aos tecidos. Estudos descrevem o uso bem sucedido da oxigenação hiperbárica no tratamento de osteonecrose associada ao uso de medicamentos (Erkan et al 2009; ). O raciocínio proposto por trás dos efeitos benéficos é o favorecimento ao reparo de feridas (Freiberger, 2009), redução de edema e inflamação (Rocha et al., 2015), mobilização de células tronco (Freiberger, 2009) e estímulo à melhora do turnover ósseo (Freiberger, 2009).

Para Shirota et al (2009), a oxigenação hiperbárica em casos de osteonecrose associada ao uso de medicamentos é realizada pra fechar totalmente a ferida e promover a cicatrização pós operatória precoce do epitélio da mucosa. Segundo Freiberger et al (2009), a oxigenação hiperbárica acelera a cura, diminui rapidamente a dor e o edema da região atingida. Freiberger et al (2007) observa resultados positivos ao realizar oxigenação hiperbárica em paciente com osteonecrose associada ao uso de medicamento, após término do uso do bisfosfonato, e para ele, a terapia é considerada eficaz para facilitar a cicatrização após a remoção de tecido necrótico.

Segundo Carter et al., 2005, o mecanismo de ação da terapia de oxigenação hiperbárica é a regressão da hipóxia da região afetada, a morte direta de bactérias anaeróbias e aneróbias facultativas, através da formação de radicais de oxigênio.

Para Freiburger et al. (2009), a osteonecrose é uma complicação tratável e o paciente que se submete à terapia intensiva com oxigenação hiperbárica tem a sua dor aliviada e adquire a cura de forma mais precoce. Isso ocorre, particularmente, nos estágios mais severos da osteonecrose associada aos bisfosfonatos em mandíbula.

A osteonecrose associada ao uso de medicamentos foi classificada, pela Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (2007), em quatro estágios padronizados (0 a 3), definidos pela presença de sintomatologia, infecção, fístula e evidências radiológicas. Para alguns autores como Freiburger et al (2009) e Chiu et al (2010), a adoção da oxigenoterapia para o tratamento da osteonecrose associada ao uso de medicamento é mais eficaz em pacientes com condições mais avançadas da lesão.

Os autores Freiburger et al (2009), recomendam a terapia de oxigenação hiperbárica como parte de uma terapia multimodal em casos graves, em que a infecção profunda do tecido mole ou osteomielite refratária está presente. Por isso, é importante a avaliação do estágio da osteonecrose para definir o tratamento eficaz.

Embora não haja um protocolo estabelecido, foi sugerido por Fatema et al (2013) 20 sessões pré operatórias, e 10 sessões pós operatórias de oxigenação hiperbárica. Chiu et al (2010) mostrou que a angiogênese máxima ocorria com cerca de 20 sessões da terapia de oxigenação hiperbárica, pacientes que apresentavam estágio I de osteonecrose na mandíbula receberam 20 sessões de terapia; já pacientes com estágios II e III, foram submetidos a 20 sessões seguidas de mais 20 sessões após a cirurgia.

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se que, embora a osteonecrose associada aos bisfosfonatos em mandíbula seja uma complicação clínica desafiadora e apresenta uma dificuldade considerável no seu manejo e tratamento, a terapia de oxigenação hiperbárica tem se mostrado uma eficaz alternativa para melhora da lesão, especialmente em estágios mais avançados.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro L, Silva A, Chung M; Ferreira A, Ferreira E. Bisphosphonates as osteotropic carriers for designing site-directed drugs. Quím. Nova vol.27 no.3 São Paulo 2004.
2. Junqueira LC, Carneiro J. Tecido ósseo. In: Junqueira LC, Carneiro J. Histologia básica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004. p. 111-128.
3. Katchburian E, Arana-Chaves V. Histologia e Embriologia Oral. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.
4. Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, Klaushofer K. Bone mineralization density distribution in health and disease. Bone. 2008 Mar; 42(3):456-66. Epub 2007 Nov 12.
5. Guadalupe GA, Fuentes T, Guerra B, Calbet JA. Exercise and bone mass in adults. Sports Med. 2009;39(6):439-68.
6. AAOMS American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillo Fac Surg 2007; 65:369-376.
7. Mondello P, Pitini V, Arrigo C, Mondello S, Mian M, Altavilla G. Necrotizing faciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma treated with lenalidomide: case report and review of the literature. Springerplus 2014; 3:123.
8. Vescovi P, Marigo E, Meleti M, Manfredi M, Forniani C, Nammour S, Mergoni G, Sarraj A, Bagan J. Conservative Surgical Manegement of Stage I Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. International Journal of Dentistry 2014; 2014: 107690.
9. Fatema C, Sato J, Yamazaki Y, Hata H, Hattori N, Shiga T, Tamaki N, Kitagawa Y. FDG-PET may predict the effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in a patient with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: report of a case. Odontology 2015; 103:105-108.
10. Martin TJ, Grill, V. Bisphosphonates – mechanisms of action. Aust. Prescr., Canberra, v. 23, no. 6, p. 130-132, 2000.

11. Teixeira N, Moreira G. Osteonecrosis associated with bisphosphonates in dentistry - Literature Review. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.40, nº 4, p. 214-217, 2011.
12. Feldmeier JJ. Hyperbaric oxygen for delayed radiation injuries. Undersea & Hyperbaric Medicine; Bethesda Vol 31, Ed. 1 (Spring 2004): 133 - 45.
13. Tiwari S, Alok A, Katiyar S, Iyer AA, Jain S. Dental applications of ozone therapy: a review of literature. The Saudi Journal for Dental Research; Vol 8; Issues 1-2, 2017, pages 105 - 111.
14. Thom SR, Milovanova TN, Yang M. Vasculogenic stem cell mobilization and wound recruitment in diabetic patients: increased cell number and intracellular regulatory protein content associated with hyperbaric oxygen therapy. Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society 2011; 19(2): 149-61
15. Lee NK, Choi YG, Baik JY, et. A crucial role for reactive oxygen species in RANKL-induced osteoclast differentiation. Blood 106:852, 2005.
16. Sirin Y, Olgac V, Dogru-Abbasoglu S, Tapul L, Aktas S, Soley S. The influence of hyperbaric oxygen treatment on the healing of experimental defects filled with different bone graft substitutes. Int J Med Sci. 2011 Feb 8;8(2):114-25.
17. Rocha FS, Moura CCG, Rodrigues DBR, Zanetta-Barbosa D, Hiraki KRN, Dechichi P. Influence of hyperbaric oxygen on the initial stages of bone healing. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2015 March;- :1-7.
18. Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate – related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. Clinical Oral Implants Research 2009;1402-1408.
19. Wong Y, Cheng, J. Bisphosphonated – related osteonecrosis of the jaws – Report of 2 cases and strategies on prevention and management. Quintessence International 2008; 195-201.
20. Chiu C, Chuang C. Resolution of Oral Bisphosphonate and Steroid-Related Osteonecrosis of the Jaw – A serial case analysis. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 2010.

21. Yamazaki Y, Kitagawa Y, Hata H, Abe T, Murai C, Shiga T, Tamaki N. Use of FDG PET to evaluate hyperbaric oxygen therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med*. 2010 Aug;35(8):590-1.
22. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580, 2005.
23. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. Clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 24:945, 2006.
24. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonates-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *Oral Maxillofac Surg* 65:2397, 2007.
25. Sawatari Y, Marx RE. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19:487, 2007.
26. Rayman S, Almas K, Dincer E. Bisphosphonate-related jaw necrosis: a team approach management and prevention. *Int J Dent Hyg*. 2009; 7(2):90-5.
27. Erkan M, Bilgi O, Mutluoglu M, Uzun G. Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *J Pancreas Online* 2009; 10 (5):579 – 580.
28. Freiburger J, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman H, Kraft K, Stolp B, Moon R, Piantadosi C. 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. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 2012.
29. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Cbboeu AH, Kraft Kh, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *The Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 65:1321-1327; 2007.
30. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonate and avascular necrosis of the jaw. A possible association. *Med J Aust* 182:413; 2005.