



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE ENFERMAGEM**

**ELYADNA GADELHA SARAIVA**

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES  
RELACIONADA AO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO EM MODELOS  
EXPERIMENTAIS COM OSTEOPOROSE INDUZIDA**

**CUITÉ  
2022**

ELYADNA GADELHA SARAIVA

**AVALIAÇÃO DO PROCESSO DE OSTEONECROSE DOS MAXILARES  
RELACIONADA AO USO DE ALENDRONATO DE SÓDIO EM MODELOS  
EXPERIMENTAIS COM OSTEOPOROSE INDUZIDA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Enfermagem do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (CES/UFCG), como requisito obrigatório à obtenção do título de Bacharel em Enfermagem.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Karis Barbosa  
Guimarães Medeiros

**CUITÉ-PB**

**2022**

S243a Saraiva, Elyadna Gadelha.

Avaliação do processo de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de alendronato de sódio em modelos experimentais com osteoporose induzida. / Elyadna Gadelha Saraiva. - Cuité, 2023.

38 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Enfermagem).  
Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde,  
2023.

"Orientação: Profa. Dra. Karis Barbosa Guimarães Medeiros".

Referências.

1. Osteoporose. 2. Osteonecrose. 3. Osteonecrose dos maxilares. 4.  
Osteonecrose - maxilar. 5. Osteoporose induzida. 6. Alendronato de sódio. 7.  
Reparo ósseo. I. Medeiros, Karis Barbosa Guimarães. II. Título.

CDU 616.71-007.234(043)

ELYADNA GADELHA SARAIVA

Trabalho de Conclusão de Curso intitulado: “**Avaliação do processo de osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de alendronato de sódio em modelos experimentais com osteoporose induzida**”, vinculado ao curso de Bacharelado em Enfermagem da Universidade Federal de Campina Grande, campus Cuité.

Aprovado em: 21 / 12 / 2022

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Karis Barbosa Guimarães Medeiros

Orientadora - Unidade Acadêmica de Saúde - CES/UFCG

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Juliana Késsia Barbosa Soares

Membro interno – Unidade Acadêmica de Saúde – CES/UFCG

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília Ferreira Frazão Tavares de Melo

Membro interno – Unidade Acadêmica de Saúde – CES/UFCG

## AGRADECIMENTOS

Ao meu amado Deus e pai que sempre esteve comigo antes e durante toda essa jornada acadêmica e que permanecerá por toda a minha vida aplainando os caminhos tortuosos e adestrando as minhas mãos para as situações que estão no porvir já escritas por Ele. A Ele, toda honra e glória para sempre!

*“Não tenho palavras  
Pra agradecer tua bondade  
Dia após dia me cercas  
Com fidelidade  
Nunca me deixes esquecer  
Que tudo o que tenho  
Tudo o que sou, o que vier a ser  
Vem de ti, senhor  
Dependo de ti, preciso de ti  
Sozinho nada posso fazer  
Descanso em ti, espero em ti  
Sozinho nada posso fazer  
Nunca me deixes esquecer  
Que tudo o que tenho  
Tudo o que sou, o que vier a ser  
Vem de ti, senhor  
Não tenho palavras  
Pra agradecer tua bondade  
Dia após dia me cercas  
Com fidelidade  
Nunca me deixes esquecer  
Que tudo o que tenho  
Tudo o que sou, o que vier a ser  
Vem de ti, senhor  
Dependo de ti, preciso de ti  
Sozinho nada posso fazer  
Descanso em ti, espero em ti  
Sozinho nada posso fazer  
Nunca me deixes esquecer  
Que tudo o que tenho  
Tudo o que sou, o que vier a ser  
Vem de ti, senhor  
Tudo o que tenho (Entrega tudo, criança)  
Tudo o que sou (Seu futuro pertence ao senhor)  
O que vier a ser (Papai, mamãe)  
Entrego a ti, senhor (Todos os seus sonhos)  
Tudo o que tenho (Dê ao senhor a sua vida)  
Tudo o que sou (Você foi feita por ele)  
O que vier a ser (E para a glória dele)  
Entrego a ti, senhor*

*Tudo o que tenho  
Tudo o que sou  
O que vier a ser  
Entrego a ti, senhor  
Tudo o que tenho  
Tudo o que sou  
O que vier a ser  
Entrego a ti, senhor  
Nunca me deixes esquecer  
Que tudo o que tenho  
Tudo o que sou, o que vier a ser  
Vem de ti, senhor”*

*Ana Paula Valadão - Vem de*

*ti, Senhor.*

A meu pai **Pedro Saraiva**, por todos os sacrifícios feitos para que eu estivesse aqui hoje. Por cada dia e noite que teve de passar longe de casa trabalhando para que tivéssemos o melhor estudo e uma vida que sonhou para meus irmãos e eu.

A minha mãe, **Fernanda Maria**, por cada noite de sono perdida, enquanto orava por mim; pela compreensão dispensada nos momentos de choro em fins de período; por se deixar ser usada por Deus como instrumento de calma quando a ansiedade pelo futuro me queria fazer refém.

A meus irmãos, **Elisiana Gadelha** e **Pedro Saraiva Filho**, pelos conselhos, confidências e momentos de descontração; por todo apoio e amor. Vocês dois são sem igual!

À família **Gadelha Moura**, em especial, minha prima **Anna Thawanny**, por toda paciência e compreensão em explicar e repetir quando era preciso, as análises estatísticas.

A minha querida professora **Karis Barbosa Guimarães Medeiros**, pelo apoio e carinho demonstrados em todos esses anos, desde o primeiro período; por cada orientação e conselho, desde as monitorias de anatomia, por cada partilha de experiência profissional, sempre me estimulando a buscar dentro de mim o melhor que eu poderia oferecer; fazendo-se galgar caminhos que eu não conhecia, ensinando desde o que havia de mais trivial, como calçar luvas, até conhecimentos mais complexos e específicos que irei levar para a minha vida, bem como seu exemplo de integridade como ser humano.

A toda equipe do PSF Luíza Dantas de Medeiros, em especial, à enfermeira **Márcia Maria Medeiros Santos** que me proporcionou experiências ímpares de aprendizado durante o curto período que durou o Estágio Supervisionado 1. Por toda a experiência, compreensão em meio a minha ainda inexperiência nas técnicas, momentos de cafezinho, visitas domiciliares e conselhos de preceptora/mãe.

A todos os profissionais de enfermagem do Hospital Universitário Alcides Carneiro, em especial às enfermeiras **Fernanda Darliane** e **Elzilene Araújo**, seres humanos incríveis que Deus fez e jogou a forma fora, que me acolheram e ensinaram de uma forma tão atenciosa técnicas que primeiramente realizei por meio desse estágio sob a precepção delas, além de ensinarem como um enfermeiro deve se portar diante de diversas situações, quer estejam em UTI, quer estejam em quaisquer outros setores; valores como profissionalismo, integridade e acessibilidade que levarei para a vida!

Às minhas amigas/irmãs de coração e alma **Tamilys Klissia** e **Josivânia da Costa**, por todos os momentos juntas, por cada conquista alcançada com vocês na minha vida, por cada momento de risada e choro também e por cada hospedagem com que nem hotel cinco estrelas se compararia, por tanto amor e cuidado. Vocês são parte da minha família!

A todos os professores, substitutos e efetivos que me acompanharam e ensinaram desde o início dessa caminhada e foram usados como instrumentos de Deus para que eu chegasse aqui, obrigada!

## RESUMO

Uma série de tratamentos farmacológicos são utilizados para minimizar a desintegração óssea causada pela osteoporose, no entanto, algumas alternativas de tratamento são responsáveis por produzir uma reação adversa que consiste na necrose tecidual: a osteonecrose dos maxilares. Dessa forma, o objetivo da pesquisa foi investigar o processo de reparo ósseo em ratos *wistar* com osteoporose induzida por dexametasona tratados com vitamina D e Alendronato de sódio, levando em as alterações macroscópicas presentes que podem evidenciar osteonecrose dos maxilares. A pesquisa foi realizada no Laboratório de Nutrição Experimental da Universidade Federal de Campina Grande-CES, conforme os parâmetros estabelecidos pelo comitê de ética. Foram utilizados 24 ratos *wistar* que foram divididos em quatro grupos distintos representando cada forma de avaliação: o grupo GA composto por 06 animais tratados com Alendronato de sódio; o grupo GAD composto por 06 animais tratados com vitamina D e Alendronato de sódio; o grupo GO que não recebeu tratamento para osteoporose, sendo apenas submetido à indução de osteoporose e perfazendo o grupo controle com osteoporose; e o grupo GC, que apenas recebeu água destilada por gavagem oral, perfazendo o grupo controle total. Houve indução da osteoporose através da administração de dexametasona em um período de cinco semanas nos 18 animais desses três primeiros grupos. Após a indução, 12 animais foram submetidos ao tratamento isolado de alendronato de sódio, e a associação com vitamina D no período de seis semanas. Foram realizadas avaliações macroscópicas e radiológicas. Os resultados mostraram que o grupo de associação dos tratamentos apresentou a maior prevalência na variável necrose (83,3%), evidenciando sinais do último estágio da condição no período de 45 dias. No entanto, para a maioria dos sinais específicos, o grupo tratado com associação de vitamina D demonstrou menor prevalência de sequelas. Dessa forma, conclui-se que a ação osteorestoradora que o Alendronato de sódio apresenta não supera a ação necrótica que se sucede, sendo seus prejuízos, no entanto, atenuados pelo uso concomitante com a vitamina D.

**Descritores:** Reparo ósseo; Alendronato de sódio; Vitamina D; Osteonecrose dos maxilares.



## ABSTRACT

A series of pharmacological treatments are used to minimize bone disintegration caused by osteoporosis, however, some treatment alternatives are responsible for producing an adverse reaction consisting of tissue necrosis: osteonecrosis of the jaws. Thus, the objective of the research was to investigate the bone repair process in wistar rats with osteoporosis induced by dexamethasone treated with vitamin D and sodium alendronate, taking into account the present macroscopic changes that may show osteonecrosis of the jaws. The research was carried out at the Experimental Nutrition Laboratory of the Federal University of Campina Grande-CES, according to the parameters established by the ethics committee. 24 wistar rats were used and divided into four distinct groups representing each form of evaluation: the GA group composed of 06 animals treated with sodium Alendronate; the GAD group composed of 06 animals treated with vitamin D and sodium alendronate; the GO group that did not receive treatment for osteoporosis, being only subjected to osteoporosis induction and making up the control group with osteoporosis; and the CG group, which only received distilled water by oral gavage, making up the total control group. There was induction of osteoporosis through the administration of dexamethasone over a period of five weeks in the 18 animals of these first three groups. After the induction, 12 animals were submitted to the isolated treatment of alendronate sodium, and the association with vitamin D in the period of six weeks. Macroscopic and radiological evaluations were performed. The results showed that the combination of treatments group had the highest prevalence in the variable necrosis (83.3%), showing signs of the last stage of the condition in the period of 45 days. However, for most specific signs, the group treated with vitamin D association showed a lower prevalence of sequelae. Thus, it is concluded that the osteorestorative action that Alendronate sodium presents does not overcome the necrotic action that follows, its damage, however, being attenuated by the concomitant use with vitamin D.

**Keywords:** Bone repair; Sodium alendronate; Vitamin D; Osteonecrosis of the jaws.

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Distribuição dos grupos experimentais.....	16
--	----

## **LISTA DE SIGLAS**

<b>OMS</b>	<b>Organização Mundial da Saúde</b>
<b>BFs</b>	<b>Bisfosfonatos</b>
<b>ONMRM</b>	<b>Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao uso de Medicamentos</b>
<b>AAOMS</b>	<b>Associação Americana de Cirurgiões Bucais e Maxilofaciais</b>

## LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** - Representação de administração de dexametasona, gavagem oral e coleta de sangue dos animais provenientes do Biotério.....20
- FIGURA 2** - Representação de mandíbulas e maxilas dos diferentes grupos.....22
- FIGURA 3** - Prevalência de Sinais Clínicos de ONMRM de acordo com os estágios.....23
- FIGURA 4** - Prevalência de exposição óssea nas regiões anatômicas dos espécimes.....24

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>13</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 RESPALDO ÉTICO DA PESQUISA.....</b>	<b>16</b>
<b>2.2 ORGANIZAÇÃO DOS GRUPOS.....</b>	<b>16</b>
<b>2.3 INDUÇÃO DA OSTEOPOROSE PELO USO DE GLICOCORTICOIDE.....</b>	<b>17</b>
<b>2.4 PREPARO E ADMINISTRAÇÃO DOS FÁRMACOS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.5 EUTANÁSIA E PREPARO DAS AMOSTRAS.....</b>	<b>18</b>
<b>2.6 ANÁLISE CLÍNICA DOS SINAIS DE OSTEONECROSE EM MANDÍBULAS E MAXILARES.....</b>	<b>19</b>
<b>2.7 ANÁLISE RADIOGRÁFICA.....</b>	<b>20</b>
<b>2.8 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA.....</b>	<b>20</b>
<b>2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....</b>	<b>21</b>
<b>3 RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 ANÁLISE CLÍNICA MACROSCÓPICA.....</b>	<b>21</b>
<b>3.2 AVALIAÇÃO RADIOGRÁFICA.....</b>	<b>26</b>
<b>4 DISCUSSÃO .....</b>	<b>26</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) (1994) e Pinto et al. (2002), a osteoporose é um distúrbio osteometabólico caracterizado pela perda de massa óssea que resulta em maior fragilidade estrutural devido à redução da densidade mineral, refletindo em alterações na microarquitetura que predispõem a um maior risco de fraturas.

A patogenia da osteoporose está relacionada com a desproporção entre a deposição óssea por meio dos osteoblastos e a reabsorção óssea causada por osteoclastos, onde a reabsorção é predominante em relação deposição, provocando a fragilidade do osso (GALI, 2001).

Envelhecimento e menopausa são dois dos principais fatores de risco relacionados ao estabelecimento dessa fragilidade, porém, também se destacam: baixa ingestão de cálcio e vitamina D, sedentarismo, e uso frequente de glicocorticóides, dentre outros (HENN, 2010; LESNYAK; BILEZIKIAN; ZAKROYEVA, 2020; MARTINI et al., 2009; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE, 1994).

Segundo a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo, cerca de dez milhões de brasileiros sofrem com a doença, e uma a cada quatro mulheres com mais de cinquenta anos de idade a desenvolve, totalizando o número de 2,4 milhões de fraturas, que resulta em cerca de duzentos mil óbitos (SANTIAGO; VIEIRA; NUNES, 2018).

Com isso, existe um crescente número de opções terapêuticas para o tratamento da osteoporose. São preconizadas ações relacionadas à adequação do estilo de vida, como dieta rica em cálcio e vitamina D, bem como o uso farmacológico de agentes antirreabsortivos na prevenção ou tratamento da patologia envolvendo bifosfonatos (BFs), como alendronato de sódio (EBOFF et al., 2022).

A vitamina D<sub>3</sub> é um hormônio esteroide que tem diversas ações biológicas em vários tecidos (MABEY; HONSAWEK, 2015). Desempenha um papel crucial em uma infinidade de funções fisiológicas como na modulação da homeostase do cálcio e fosfato esquelético, exerce uma influência significativa sobre o crescimento e diferenciação de diversos tecidos além de mineralização óssea e funções musculares (VOLOC; JEHAN 2015; PALCZEWSKI, 2016).

A 1,25-di-hidroxivitamina D<sub>3</sub>, promove a absorção intestinal de cálcio e fosfato principalmente através da ligação ao receptor da vitamina D, sendo amplamente ingerida junto ao cálcio para a prevenção e tratamento da osteoporose (KHAJURIA, RAZDAN; MAHAPATRA, 2011; SPINELLI, 2016).

Os BFs por sua vez têm sido amplamente empregados no tratamento de osteoporose, de metástases ósseas de tumores de mama, mieloma múltiplo e outras lesões ósseas metastáticas, sendo considerados o padrão ouro para o tratamento de osteoporose (PARRIÃO et al., 2021).

Os BFs diferenciam-se entre si pela composição das suas cadeias, que se diferenciam pela ausência de um grupo amina ou por sua presença, a qual lhe confere maior resistência e eficácia em tratamentos osteoprotetores, como ocorre nos BFs de segunda geração. O alendronato é o principal dos BFs nitrogenados atualmente aprovados para o tratamento da osteoporose desde 1995, considerado ainda hoje, o fármaco de primeira escolha para o tratamento de osteoporose (CAIRES, 2017; LIBERMAN et al., 1995; ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, 1994).

Foi reconhecido, no entanto, que existe uma co-relação entre o uso contínuo de BFs e a prevalência de osteonecrose dos maxilares, que é uma condição caracterizada por exposição óssea necrótica na região maxilo-mandibular por um período de no mínimo oito semanas sem cicatrização em pacientes com histórico de uso de medicações para o tratamento de câncer ósseo ou metastático, osteoporose ou doença de Paget, sem histórico de radioterapia na área afetada, apresentando-se clinicamente por sinais de inflamação e/ou infecção (ANESI et al., 2019; MORAES; DE OLIVEIRA; FAVRETTO, 2020).

Em nível celular, eles atuam sobre o recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o osso. Do ponto de vista molecular, postula-se que os BFs possam modular a função dos osteoclastos, reagindo com um receptor de superfície ou com uma enzima intracelular. Em relação à atividade antirreabsortiva, um dos fatores mais importantes do efeito dos BFs está na inibição da atividade osteoclástica. Essa função está implicada com sua ação terapêutica no tratamento da osteoporose e do câncer no sistema esquelético (BROZONSK et al., 2012).

Embora o conhecimento sobre o mecanismo de ação em sua totalidade para estabelecimento da osteonecrose dos maxilares através do uso de BFs não seja completamente esclarecido, sua evidência se faz presente, tornando necessária a avaliação desse processo a fim de se chegar a resultados que possibilitem tratamento e cura dos pacientes acometidos (BROZONSK et al., 2012).

Dessa forma, diante de pesquisas que fomentam os efeitos adversos do uso terapêutico de BFs, o presente estudo parte da hipótese: “O uso do BF Alendronato de sódio a curto/médio prazo na terapia contra osteoporose tem associação com efeitos necróticos sobre a maxila e a mandíbula”. Objetiva-se com isso, avaliar se o uso do BF alendronato de sódio é capaz de induzir osteonecrose dos maxilares quando utilizados como agente terapêutico para o

tratamento da osteoporose em modelos de ratos Wistar, por meio da observação clínica da presença de osteonecrose nos maxilares aos 45 dias de tratamento, bem como por meio da observação de evidência radiográfica da presença de rarefação óssea nos maxilares nesse período de terapia farmacológica.

O Alendronato sódico oral é o BF aprovado e mais indicado para o tratamento de osteoporose e para indivíduos que estão submetidos à corticoterapia, contudo, evidencia-se que o uso prolongado pode acarretar efeitos adversos sobre a própria estrutura, causando osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso de medicamentos (ONMRM), detectado clinicamente por exposição óssea e radiograficamente através de osteólise e sequestro ósseo, o que justifica a importância desta pesquisa (DIAZ-REISSNER; CASAS-GARCÍA; ROLDÁN-MERINO, 2017; DOS SANTOS et al., 2020; MARTINS et al., 2009).

Dessa forma, a presente pesquisa torna-se de grande importância para a ciência, a sociedade e a comunidade acadêmica, visto que, avaliará os efeitos da exposição a curto/médio prazo ao uso de uma classe de bisfosfonato que necessita de longo prazo para evidenciar ONMRM de acordo com a literatura atual. Dessa forma, comprovará os efeitos (benéficos ou não), do uso de medicamentos à base de bisfosfonatos na busca de alternativas mais eficazes e menos prejudiciais ao organismo.

## 2 METODOLOGIA

Estudo experimental do tipo ensaio-clínico de abordagem quantitativa originado de um recorte do projeto de pesquisa intitulado “*Investigação do processo de osteonecrose dos maxilares através do uso de bisfosfonato em modelos experimentais com osteoporose induzida*”, devidamente aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa Animal da UFCG, Campus Patos – CSTR-UFCG, sob o número 43-2018.

Foram necessários 24 ratos machos da linhagem *Wistar*, com dois meses de idade (60 dias), com peso variando entre 250 a 350 gramas (g), clinicamente sadios provenientes do Laboratório de Nutrição Experimental (LANEX) do Centro de Educação e Saúde (CES) da UFCG. Os mesmos foram mantidos em gaiolas de polietileno, que foram higienizadas três vezes por semana, sob condições monitoradas de temperatura entre  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$ , umidade relativa do ar de  $60 \pm 3\%$ , com sistema de exaustão de ar, e ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara de 06:00hs às 18:00hs. Todos os animais receberam ração padrão e água *ad libitum* durante todo o período experimental. Quando atingiram cerca de 60 dias, foi realizada a indução



de osteoporose em 18 ratos com o uso de dexametasona intramuscular, dentre os quais 06 (seis) foram mantidos sem indução de osteoporose para estabelecer o parâmetro do grupo controle.

## 2.1 Respaldo ético da pesquisa

O protocolo experimental seguiu as recomendações éticas do National Institute of Health Bethesda (Bethesda, USA), com relação aos cuidados com animais, sendo levado em consideração o bem-estar dos animais no laboratório.

## 2.2 Organização dos grupos

Foram utilizados 24 ratos, distribuídos aleatoriamente em quatro grupos de seis animais cada um: o grupo Alendronato Sódico (GA), para avaliar o potencial osteoformação e possíveis sinais de osteonecrose nas amostras tratadas; o grupo Alendronato Sódico e Vitamina D (GAD), para avaliar se houve osteonecrose na mesma proporção que em GA devido à existência da vitamina D; o grupo Osteoporose (GO), que foi somente submetido à indução de osteoporose perfazendo o grupo controle com osteoporose a fim de se comparar com os grupos tratados com o bisfosfonatos para avaliação de maior neoformação nestes em relação àquele; e o grupo Controle (GC) perfazendo o grupo controle total a fim de servir de parâmetro para distinguir macroscopicamente o padrão normal com relação ao padrão osteoporótico, verificando se houve a instalação do processo osteoporótico em GO; e com relação aos padrões tratados com o bisfosfonato, para avaliar se houve maior preservação ou deterioração estrutural com os tratamentos. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos conforme descrito na Tabela 1:

**Tabela 1:** Distribuição dos grupos experimentais.

<b>Grupo</b>	<b>Número de animais</b>	<b>Droga a ser utilizada</b>	<b>Indução da Osteoporose</b>
GA	06	Alendronato sódico (Bisfosfonato Nitrogenado) por via oral.	Sim

GAD	06	Alendronato sódico (Bisfosfonato Nitrogenado) e vitamina D <sub>3</sub> por via oral.	Sim
GC	06	Água destilada por via oral.	Não
GO	06	Água destilada por via oral.	Sim

Fonte: Dados da Pesquisa, 2022.

### 2.3 Indução da osteoporose pelo uso de glicocorticoide

Aos 75 dias de vida dos animais, toda a amostra, exceto o grupo controle total (GC) foi submetida ao tratamento com glicocorticoide dexametasona, com a finalidade de indução da osteoporose. Os 06 animais do grupo GC foram mantidos sem a indução para estabelecer o parâmetro do grupo controle total (Grupo GC). Este grupo serviu de parâmetro de comparação efetiva para a confirmação do desencadeamento da osteoporose nos animais submetidos à ação farmacológica do glicocorticoide. Dessa forma, foi realizada a indução da osteoporose com glicocorticoide nos 18 animais, contidos nos grupos com indução de osteoporose, mas sem suplementação farmacológica (GO), com indução de osteoporose e suplementação de alendronato sódico (GA) e com indução de osteoporose e suplementação de alendronato e vitamina D (GAD); sendo administrada semanalmente dexametasona por via intramuscular, na dose de 7,5mg/Kg de peso corporal, durante 05 semanas segundo Amaral (2014). Ao final da quinta semana na administração da dexametasona, os animais foram submetidos ao tratamento farmacoterapêutico. As avaliações sobre a indução de osteoporose foram baseadas na verificação do soro obtido de cada animal, que foi utilizado para analisar as dosagens dos níveis séricos de cálcio, fósforo e fosfatase alcalina plasmáticos determinando possíveis alterações no metabolismo ósseo. Os três reagentes a serem utilizados para a análise bioquímica foram: o calcio liquiform ref 90 (Labtest Diagnóstica, Minas Gerais, Brasil), fosforo uv ref 12 (Labtest Diagnóstica, Minas Gerais, Brasil) e fosfatase alcalina ref 40 (Labtest Diagnóstica, Minas Gerais, Brasil). Foi realizada uma bioquímica inicial com uma pesagem antes da corticoterapia e depois da mesma, onde foram coletados 5ml de sangue através de punção da veia cava caudal para as análises bioquímicas. Os resultados das quantificações de cálcio e fósforo foram

expressos em mg/dL, enquanto da fosfatase alcalina em U/L. Esses procedimentos foram realizados no laboratório de bromatologia da UFCG-CES, uma vez que, disponibilizou todos equipamentos necessários para a realização dos exames. Todas as avaliações bioquímicas foram realizadas sob a supervisão de um profissional farmacêutico.

#### **2.4 Preparo e administração dos fármacos**

Os fármacos utilizados foram alendronato sódico adquirido na farmácia de manipulação comercial e a vitamina D (Vitax D<sub>3</sub>/ Arese Pharma®). Após a corticoterapia, os animais foram submetidos à parte farmacológica através da administração dos medicamentos alendronato sódico isoladamente e este associado à Vitamina D, perfazendo dois grupos de tratamento distintos (GA e GAD). O volume diário administrado de veículo (solvente) a todos os grupos dos animais foi de 0,03mL, sendo o veículo dos grupos GA e GO, água destilada e o veículo do grupo GAD, óleo de girassol, devido à lipossolubilidade da vitamina D. A administração do alendronato sódico de forma isolada no grupo (GA) ocorreu na dosagem de 0,05mg/kg, pela técnica de gavagem oral, por meio da introdução de uma cânula de gavagem de 8 cm na cavidade oral diluído em 0,03ml de água destilada, diariamente por 60 dias. A vitamina D por conseguinte, foi administrada nos animais do grupo (GAD) por via de gavagem oral, em uma dosagem de 500 µL de vitamina D<sub>3</sub> (10.000 UI/500µL), diluída em 0,03ml óleo de girassol, uma vez por semana, durante o período de 06 semanas de suplementação. Os animais do grupo controle (GC) e do grupo (GO) receberam por gavagem oral água destilada pelo mesmo período e na mesma quantidade (0,03mL/ semana) que os grupos experimentais. Ademais, o grupo (GO) foi composto por animais que foram submetidos à osteoporose induzida pela dexametasona, contudo, sem tratamento. O grupo GC foi utilizado apenas para a confirmação do processo de indução da osteoporose dos demais 18 animais. Desta forma, para a avaliação da osteonecrose não foram utilizados os espécimes do grupo controle total.

#### **2.5 Eutanásia e preparo das amostras**

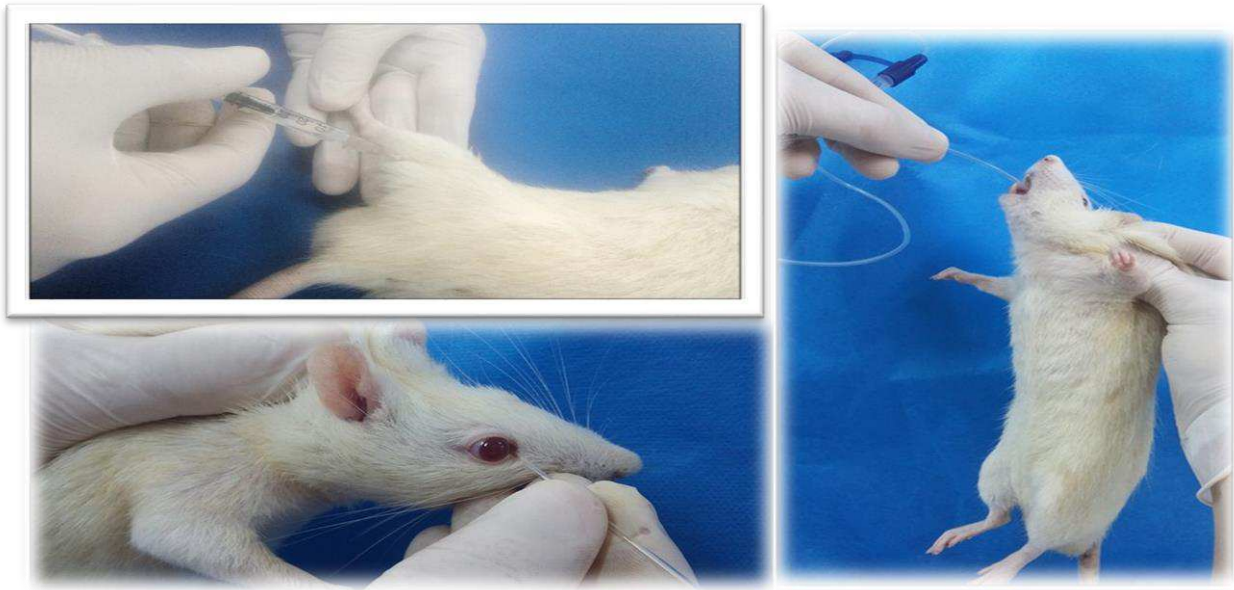
Ao final do experimento os animais foram submetidos à eutanásia com sobredosagem anestésica profunda através da injeção intraperitonal, contendo 0,025 ml/100g de peso

corpóreo do animal, do sedativo, analgésico e relaxante muscular Cloridrato de Xilazina® 2% e 0,05 ml/100g de peso corpóreo do animal do anestésico geral Cloridrato de Ketamina® 10%, decorrido o final de período 45 dias de tratamento farmacológico. Após a eutanásia, foram retiradas as mandíbulas e as maxilas dos animais utilizando lâmina de bisturi nº11 e 22 para posteriores análises clínicas e radiográficas para a detecção de sinais de osteonecrose, sendo armazenadas em formol 10% em recipientes devidamente etiquetados, segundo o grupo amostral de cada animal.

## **2.6 Análise clínica dos sinais de osteonecrose em mandíbulas e maxilares**

A análise clínica foi baseada na observação e avaliação de evidências dos sinais visíveis e mensuráveis característicos do processo de osteonecrose dos maxilares definido por Ruggiero et al. (2009), os quais definem a osteonecrose nos estágios 0 (em risco – com ausência de exposição óssea); 1 (com exposição óssea e pequena inflamação nos tecidos moles); 2 (osso exposto com sinais de inflamação e infecção de tecido mole adjacente) e 3 (osso exposto com sinais de inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas e fístulas extra-orais). A análise de inflamação baseou-se na detecção de sinais como rubor e presença de edema, enquanto a avaliação de infecção baseou-se na detecção de abscessos e descoloração mucosa gengival das maxilas e mandíbulas. Adicionalmente aos estágios acima mencionados, a avaliação clínica envolveu a visualização dos sinais clínicos de fístulas intra-orais nos maxilares e mobilidade dentária dos ossos incisivos, caninos e molares dos espécimes. Dessa forma, foi observada a presença de rarefação óssea e comprometimento mucoso nas mandíbulas e maxilas, nas regiões alveolares e ramos laterais; evidenciando exposição óssea; bem como a presença de osteólise e fístulas maxilares. O estudo foi realizado no laboratório de Anatomia Humana do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande entre os anos 2020/2021, sendo os espécimes provenientes do Biotério da referida instituição.

**FIGURA 1** - Representação de administração de dexametasona (superior/ à esquerda), gavagem oral (à direita) e coleta de sangue dos animais provenientes do Biotério (inferior/à esquerda).



Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

## 2.7 Análise Radiográfica

As maxilas e as mandíbulas dos 24 ratos, englobando todo o universo amostral, foram fixadas em formaldeído tamponado 10%. No dia seguinte à eutanásia dos animais, os espécimes foram submetidos à aquisição das imagens radiográficas com filmes radiográficos oclusais. Em cada filme, foram radiografadas as maxilas e mandíbulas de todos os animais de cada grupo, sendo devidamente identificados, a fim de permitir avaliação estrutural com presença ou ausência de osteonecrose quanto à presença de osteólise e sequestro ósseo.

As imagens radiográficas foram obtidas através do aparelho Yoshida, com tempo de exposição de 0,17 segundos, com distância foco-filme de 40cm, segundo Ferreira (2015).

## 2.8 Avaliação radiográfica

O estudo microscópico revela ser um importante instrumento para avaliação do trabeculado ósseo reabsorvido tanto no sentido córtico-medular quanto no medulo-cortical. Para isto, as radiografias oclusais da mandíbula e da maxila foram realizadas em cada grupo dos animais. Sob um foco de luz fixo e com clareza de campo, a imagem de cada radiografia

foi digitalizada através de uma câmera digital, SONY DSC-HX1, onde a imagem foi digitalizada, constituindo um conjunto de pixels<sup>17</sup> (1 pixel = 6,5 fÊm).

A avaliação radiográfica foi obtida através da mensuração das áreas ósseas que sofreram reabsorção óssea por meio do sequestro ósseo. As imagens foram demarcadas desde a cortical óssea remanescente, proximal e distal, até a região medular preservada. Desta forma, pôde-se demarcar as áreas de reabsorção óssea, ao longo de todo o corpo da mandíbula e ao longo do palato duro da maxila (processo palatino da maxila associado à lâmina horizontal do osso palatino).

## **2.9 Análise Estatística**

Foi realizada mediante a utilização do programa estatístico Graph Pad Prism 5.0 e SPSS 24.0 softwares. O teste de D'Agostino e Pearson foi o utilizado para a verificação da normalidade das variáveis contínuas. Os resultados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão (D.P.M) para dados paramétricos e mediana para dados não paramétricos. A comparação de média entre os grupos foi realizada pelo teste t de Student ou Mann-Whitney e pelo teste ANOVA ou Kruskal-Wallis. Os testes post-hoc de comparação múltipla foram de Tukey, Dunn, Sidak ou Bonferroni de acordo com a normalidade dos dados e objetivo das análises de comparação. As associações foram analisadas utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson. O intervalo de confiança foi de 95%, sendo valores de  $p < 0,05$  considerados estatisticamente significantes, bem como foi utilizado o programa EXCEL para produção de tabelas e gráficos analíticos descritivos.

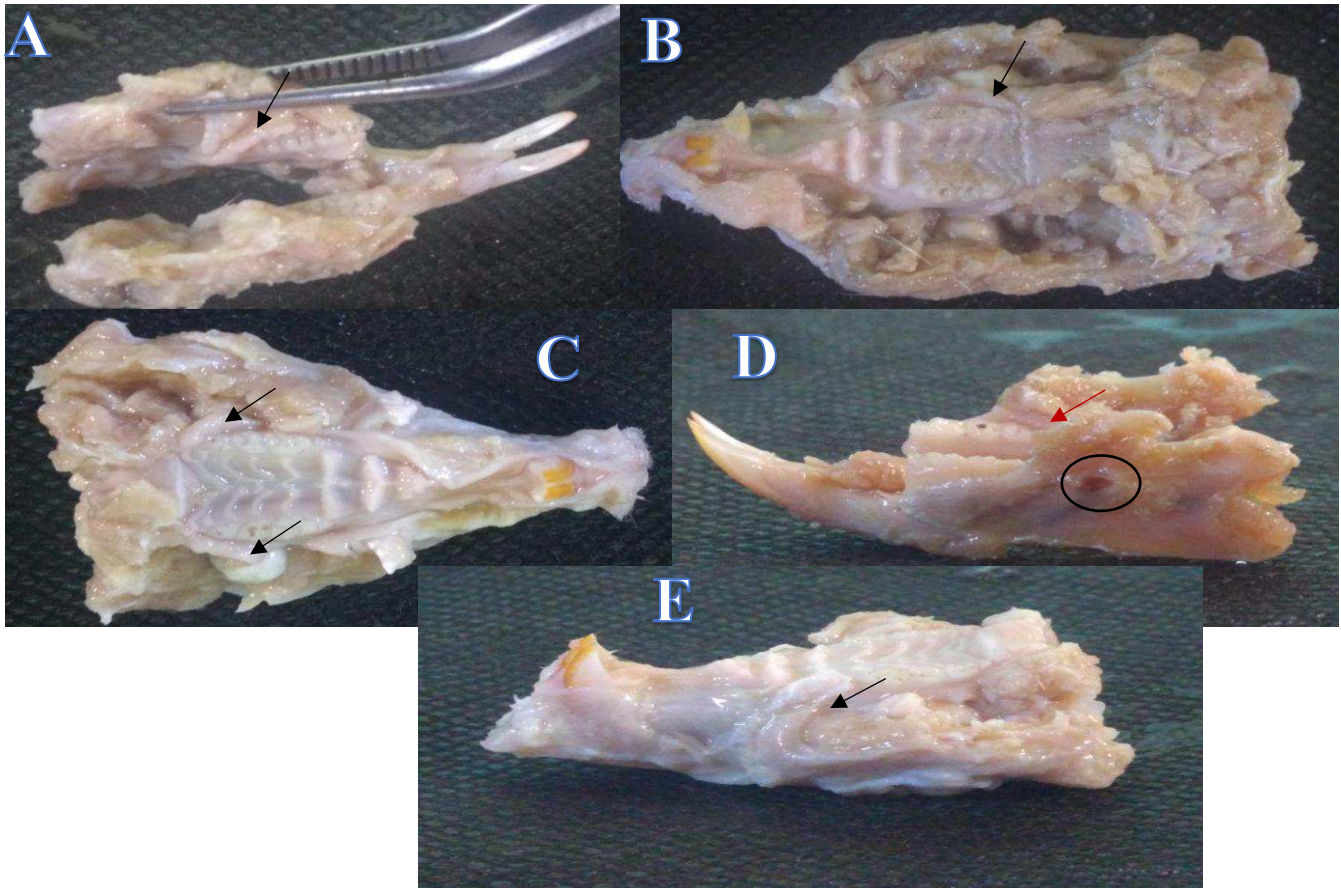
## **3 RESULTADOS**

### **3.1 Análise Clínica Macroscópica**

Na análise macroscópica, observaram-se sinais de osteonecrose dos maxilares nas mandíbulas e maxilares tratados, sendo evidenciado comprometimento da mucosa oral, que se mostra mais prejudicado respectivamente nos espécimes dos grupos GA, GAD e GO, como demonstrado na figura 1. Além disso, houve a presença de osteólise evidente no ramo lateral

da mandíbula do grupo GAD, que também se apresenta com uma coloração mais escurecida se comparado aos espécimes representantes dos demais grupos.

**Figura 2:** Representação de mandíbulas e maxilas dos diferentes grupos.



**Figura 2:** **A:** Mandíbula de GC apresentando fio mucoso superior à dentição do espécime indicado por seta, representando integridade da mucosa oral no grupo controle; **B:** Maxila de GO apresentando fio mucoso lateral à dentição do espécime indicado por setas, representando integridade da mucosa oral após tratamento com dexametasona; **C:** Maxila de GAD, apresentando integridade da mucosa apresentando lateral à dentição do espécime indicado por setas, representando integridade da mucosa oral após tratamento com Alendronato associado à vitamina D; **D:** Mandíbula de GAD à direita, apresentando rarefação de mucosa oral indicada por seta vermelha no ramo lateral direito e osteólise indicada por círculo em ramo lateral esquerdo; **E:** Maxila de GA, apresentando ausência de mucosa oral lateral à dentição do espécime indicado por seta, representando prejuízo da integridade da mucosa oral após tratamento com Alendronato isolado.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

Na análise macroscópica estatística descritiva relacionada aos sinais de Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM), bem como sinais de inflamação (rubor, edema), infecção dos tecidos moles (presença de abscesso ou descoloração mucosa), exposição óssea, osteólise, fístula ou mobilidade dentária, a figura 2 apresenta os sinais da condição relacionados aos estágios da doença, onde observou-se o destaque em GO

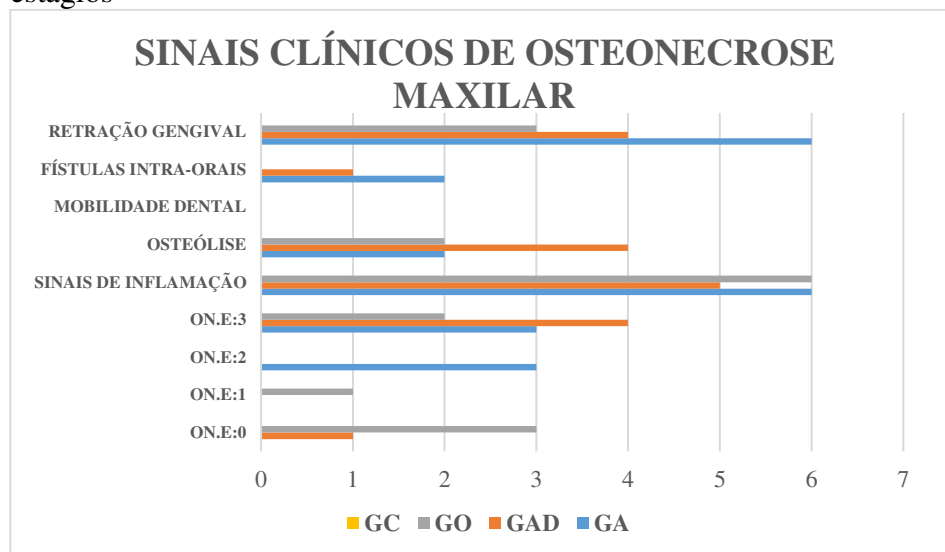
para o sinal de inflamação em 100% da amostra (n = 6) estando 50% no estágio 0 e 16,7% no estágio 1 de ONMRM. Além disso, 50% da amostra apresentou retração gengival.

Em GAD, observaram-se sinais de inflamação em 83,3% do grupo, osteólise e retração gengival em 66,7% (n = 6). Além disso, apresentou fístulas intra-orais em 16,7% da amostra, destacando-se no estágio 3 com 66,7% da amostra, estando 16,7% presentes no estágio 0.

A amostra de GA, por sua vez, apresentou destaque de 100% no sinal de retração gengival e sinais de inflamação, de 33,4% no sinal de fístulas intra-orais e osteólise, destacando-se nos estágios 2 e 3 com 50% da amostra em cada um deles.

GC não apresentou sinais de anormalidade estrutural que evidenciassem ONMRM, e o sinal de mobilidade dental não foi detectado em nenhum dos grupos observados.

**Figura 3:** Prevalência de Sinais Clínicos de ONMRM de acordo com os estágios



Sinais de ONMRM nos grupos estudados e prevalência nos 4 estágios da patologia. Abreviações: ON.E: 0 Osteonecrose dos maxilares no estágio 0 ou de risco; ON.E: Osteonecrose dos maxilares no estágio 1; ON.E: 2: Osteonecrose dos maxilares no estágio 2; ON.E: 3. Osteonecrose dos maxilares no estágio 3. GC: grupo controle total sem indução de osteoporose; GO: grupo controle com osteoporose; GA: grupo tratado com Alendronato de sódio isolado; GAD: grupo tratado com Alendronato associado com Vitamina D.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A avaliação macroscópica estatística descritiva relacionada aos sinais de ONMRM apresentados nas diferentes áreas anatômicas dos espécimes estudados, apresenta-se na figura 3, destacando-se em GO, os alvéolos dos incisivos (33,4%) e a face lateral do ramo da mandíbula (16,7%). Em GAD, há destaque para a face lateral da mandíbula (33,4%) e



alvéolos dos incisivos (16,7%) e em GA, nos alvéolos dos incisivos (100%) e face lateral do ramo da mandíbula (83,4%).

**Figura 3:** Prevalência de exposição óssea nas regiões anatômicas dos espécimes



Sinal de exposição óssea nos diferentes grupos estudados de acordo com a região anatômica afetada.  
Fonte: Dados da pesquisa, 2022.

A exposição óssea constitui-se um dos primeiros sinais de osteonecrose dos maxilares, tendo sido observados sinais de rarefação mucosa e consequente visualização do osso descoberto. Na Figura 3, observa-se a distinção de prevalência desse sinal de acordo com a área afetada, a saber: face lateral do ramo da mandíbula, corpo da mandíbula e alvéolo dos incisivos; bem como de acordo com o grupo estudado.

Observa-se maior prevalência de exposição óssea no grupo tratado com alendronato (GA), destacando-se nesse grupo a região alveolar dos incisivos seguida da face lateral do ramo mandibular. O grupo tratado com vitamina D e alendronato é o segundo em destaque de prevalência desse sinal, com ênfase na região lateral do ramo mandibular, enquanto no grupo não tratado com bisfosfonato, mas induzido com osteoporose destaca-se o alvéolo dos incisivos.

Na análise macroscópica estatística, observou-se presença de necrose (48%) ( $p = 0,032$ ), fístula (12%) ( $p = 0,055$ ), sinais de inflamação (68%) ( $p = 0,015$ ), retração gengival (52%) ( $p = 0,027$ ), exposição óssea (48%) ( $p = 0,073$ ) e osteólise (28%) ( $p = 0,144$ ), no entanto os percentuais das variáveis fístulas, exposição óssea e osteólise não apresentaram significância para estatística inferencial para esta amostra.

Quanto aos grupos específicos, houve associação significativa de 59,3% com a presença de necrose ( $p = 0,032$ ).

Com relação à análise estatística inferencial, o grupo GO, 50% ( $p = 0,032$ ) da amostra apresentou a variável necrose, estando a maioria na fase 3 (33,3%) ( $p = 0,083$ ), porém a maior prevalência na fase 3 não apresentou significância para estatística inferencial para esta amostra. No grupo GA, 57,1% ( $p = 0,032$ ) apresentaram necrose com maioria na fase 2 (42,9%) ( $p = 0,273$ ) e fase 3 (42,9%). No grupo GAD, houve necrose em 83,3% ( $p = 0,032$ ) a maioria estando na fase 3 (66,7%) ( $p = 0,121$ ), embora a maior prevalência na fase 3 não tenha apresentado significância para estatística inferencial para esta amostra.

Além disso, não houve associação entre os diferentes grupos com a presença de fístula ( $p = 0,055$ ).

No grupo GC não houve presença de fístula (0%). No grupo GO, também não foi observado fístula (0%). No grupo GA, 28,6% ( $p = 0,147$ ) apresentaram fístula. No grupo GAD houve fístula em apenas 16,7% ( $p = 0,624$ ), no entanto sem significância para estatística inferencial.

Os sinais de inflamação no grupo GC não estavam presentes (0%). No grupo GO, também não foi observado sinais de inflamação (0%). No grupo GA, 85,7% ( $p = 0,35$ ) apresentaram sinais de inflamação. Nenhum desses grupos apresentaram associação significativa específica com a presença de sinais de inflamação, no entanto, houve no grupo GAD onde 83,3% apresentaram sinais de inflamação com força de associação de 100% ( $p = 0,014$ ).

Quanto à retração gengival, não havia presença no grupo GC (0%). No grupo GO, 50% apresentaram retração gengival com força de associação de 44,2% ( $p = 0,014$ ). No grupo GA, 85,7% apresentaram retração gengival. No grupo GAD, 66,7% ( $p = 0,439$ ) também tiveram presença de retração gengival.

Quanto a exposição óssea, não havia presença no grupo GC (0%). No grupo GO, 33,3% ( $p = 1,00$ ) tinham retração óssea. No grupo GA, todos apresentaram retração óssea (100%). No grupo GAD, observou-se 50% com retração óssea. Não houve associação entre a exposição óssea e os diferentes grupos ( $p = 0,073$ ).

Ao avaliar a presença de osteólise, não havia presença no grupo GC (0%). No grupo GO, 33,3% ( $p = 0,083$ ) tinham osteólise. No grupo GA, 28,6% ( $p = 0,809$ ) apresentaram osteólise. No grupo GAD, observou-se 50% ( $p = 0,273$ ) com osteólise. Não houve associação entre a exposição óssea e os diferentes grupos ( $p = 0,144$ ).

Quanto à análise de mobilidade dentária nenhum dos grupos apresentou evidência deste sinal.

### **3.2 Avaliação radiográfica**

A respeito da avaliação radiológica, 50% do grupo GA apresentou fratura óssea na maxila e 83% em mandíbula, 100% da amostra apresentou variações na espessura óssea do rebordo alveolar, tanto em mandíbula, como em maxila com a presença de osteófitos no interior do rebordo alveolar em 100% da amostra. Além disso, houve remodelação óssea da cortical óssea em 83% da amostra da maxila e em 100% da amostra na mandíbula.

No grupo GAD, 100% da amostra da maxila e 80% da amostra da mandíbula apresentaram ausência de fratura óssea, com a demonstração de uma maior neoformação em uma hemi-maxila quando comparada à contra-lateral. Observou-se osteófitos disponíveis ao longo do rebordo alveolar em 100% da amostra em maxila e mandíbula, observando-se em ambas a preservação da integridade cortical óssea externa do rebordo alveolar (100% maxilar e 80% mandibular).

No grupo GO, 66,6% da amostra apresentaram padrões de fratura óssea na maxila e na mandíbula, 83,3% apresentaram variações na espessura do rebordo alveolar, tanto na mandíbula, quanto na maxila, com demonstração da presença de osteófitos em 100% da amostra dos maxilares.

## **4 DISCUSSÃO**

O presente estudo demonstrou que houve desenvolvimento de ONMRM em seus estágios mais avançados em um curto prazo de duração de tratamento e por uma via de administração oral, embora haja muitos estudos que confrontem esses resultados, demonstrando por definição e resultados que os riscos de desenvolvimento da ONMRM são maiores quando a via de administração utilizada é a via endovenosa devido à sua ação direta e a biodisponibilidade farmacológica verificada quando comparada à via oral.

De acordo com Khan et al. (2015) e Passeri; Bértolo; Abuabara (2011), alguns fatores de risco podem precipitar ONMRM, dentre os quais cita-se o uso de BFs em via de administração

intravenosa, altas doses e duração prolongada do tratamento, doença dentária pré-existente, implantes dentários, extração dentária e próteses mal ajustadas.

A Associação Americana de Cirurgiões Bucais e Maxilofaciais (AAOMS) relatou a incidência de 0,5% no desenvolvimento de ONMRM após procedimentos de extração dentária, implantes dentários, tratamento de endodontia e procedimentos periodontais em pacientes que receberam BFs por via oral e taxas de risco maiores, de 1,6% a 14,8% em pacientes que receberam BFs por via intravenosa (RUGGIERO et al., 2014).

No entanto, estudos imaginológicos envolvendo mandíbulas e maxilas de pacientes expostos ao uso de BFs realizados por Zhou et al. (2021) demonstraram que não houveram resultados de relevância estatística que comprovassem a associação entre a via endovenosa e o tempo de exposição à droga com o aumento do risco de desenvolvimento de ONMRM no estudo, o que é demonstrado no presente estudo, onde houve o desenvolvimento de ONMRM em estágios mais avançados a curto prazo e por uma via de administração oral.

Dentre os sinais de necrose maxilar evidenciados, inflamação e retração gengival foram os mais preponderantes estatisticamente na amostra deste estudo. Esses sinais apresentam-se nos estágios iniciais da condição, evidenciando comprometimento periodontal e podendo resultar em sinais subsequentes nos estágios, mais tardios, como mobilidade dentária, osteólise e fístulas (RUGGIERO, 2009).

Fatores sistêmicos que levam ao aumento do risco de infecção, inibição da angiogênese, que causa hipoperfusão e isquemia local, a toxicidade e a bioacumulação direta dos fármacos antirreabsortivos em tecidos moles e duros da cavidade oral são considerados agravantes na patogenia da doença. (MALLYA; TETRADIS, 2018).

Além disso, a predisposição à inflamação local e o trauma oral que pode ser causado por procedimentos cirúrgicos como extrações dentárias ou o uso de próteses dentárias mal ajustadas podem precipitar o desenvolvimento da ONMRM como indica o estudo da avaliação de incidência de osteonecrose de maxilares relacionada a medicamentos realizado com 652 pessoas, das quais 0,8% apresentaram a doença após extração dentária, percentual esse que foi duplicado em se tratando de simultaneidade entre extração dentária e uso de BFs orais por aproximadamente quatro anos (KHAN et al., 2017; MALLYA; TETRADIS, 2018).

Desta forma, esta condição pode se desenvolver a partir de uma inflamação ou infecção inicial ou através de outros fatores de risco, progredindo para periodontites, que podem resultar nas fases mais avançadas da osteonecrose dos maxilares (RUGGIERO, 2009).

Vale salientar que na presente pesquisa, no entanto, os animais dos grupos experimentais submetidos ao alendronato, à combinação do alendronato com a Vitamina D e

o grupo controle não foram submetidos a nenhum tratamento cirúrgico prévio na mandíbula e/ou maxila que pudesse predispor ao aumento da susceptibilidade da ONMRM, estando a estrutura maxilo-mandibular preservada dentro dos padrões normais ao longo da administração dos fármacos e, ainda assim, apresentaram índices elevados de osteonecrose.

Variação da espessura no rebordo alveolar, bem como a presença de osteófitos foram observadas na totalidade da amostra tratada apenas com alendronato neste estudo, o que comprova modificação dos processos de remodelação, com ênfase para acúmulo de massa óssea, demonstrando evidência de alteração no turnover ósseo característico do processo de ONMRM, com posterior isquemia e deterioração óssea.

Estudos confirmam que o alendronato de sódio, embora tenha funções iniciais de inibir a reabsorção óssea, promovem o aumento da massa e da mineralização óssea, resultando em um aumento na densidade mineral, da resistência óssea e na redução do risco de fratura óssea, a longo prazo, tende a inibir a angiogênese e causar necrose avascular nas maxilas e mandíbulas (RUGGIERO, 2009).

Enquanto no grupo tratado com vitamina D, observou-se uma menor rarefação óssea quando comparado aos demais grupos de animais, bem como ausência de fraturas ósseas na totalidade das maxilas devido à propriedade de inibir a osteoclastogênese, bem como o efeito osteoprotetor que exerce, uma vez que aumenta a resistência óssea por meio de seus efeitos sobre os osteoblastos e trabeculado ósseo que resulta no aumento da densidade mineral.

Além de outras funções que exerce no organismo, a vitamina D é essencial para a manutenção da saúde bucal. Dessa forma, se o nível estiver inadequado, pode desencadear uma série de distúrbios (HIREMATH, 2013; UWITONZE et al., 2018). Quando em níveis séricos adequados, os benefícios da vitamina envolvem a mineralização dos dentes, além de atuar como anti-inflamatório e estimulante da produção de peptídeos antimicrobianos (PENONI, 2016).

Além disso, um estudo clínico randomizado realizado por Gao e colaboradores (2020) demonstrou por meio dos pacientes do estudo que a suplementação com vitamina D traz uma melhora significativa da periodontite, podendo resultar em um efeito protetor sobre a mucosa bem como sobre o rebordo alveolar (SANTANA et al., 2021). O atual estudo demonstra que a vitamina D foi preponderante para minimizar os efeitos inflamatórios da periodontite causada pela osteonecrose, no entanto, ainda se observa perda de mucosa nos espécimes do grupo GAD.

Em um estudo experimental realizado por Palczewski et al. (2021) comprovou-se por meio de uma análise mandibular em camundongos suplementados de vitamina D que houve aumento na densidade óssea, evidenciando, dessa forma uma maior neoformação. Além disso, estudos indicam que a deficiência dessa vitamina resulta em aumento da diferenciação de

osteoclastos imaturos em maduros, acarretando maior reabsorção óssea (GINANI; BARBOZA, 2011).

O estudo de Palczewski et al. (2021) em animais utilizando modelos de fratura indicaram que a vitamina D pode aumentar a resistência óssea por meio da atividade que exerce sobre as células osteoblásticas e trabeculado ósseo com consequente aumento de sua densidade mineral em concentrações adequadas. No entanto, a presente análise demonstrou 1/5 da amostra de mandíbulas tratadas em concomitância com a vitamina D apresentaram fraturas ósseas e a maioria apresentando sinais de inflamação e de necrose, no entanto, não superando a prevalência de fraturas ósseas nas mandíbulas tratadas apenas com alendronato.

Além disso, o presente estudo demonstrou diferença de prevalência entre o percentual de fraturas maxilares e mandibulares, sendo esse percentual maior nesta última estrutura, o que corrobora com o estudo de Saad et al. (2012), o qual avaliou que 83,1% da amostra estudada apresentou sinais de osteonecrose dos maxilares na mandíbula e apenas 13,5% apresentaram nas maxilas. De forma semelhante, o ensaio clínico realizado por Walton e colaboradores (2019) identificou essa relação onde o sinal exposição óssea foi mais prevalente em mandíbulas quando comparadas com as maxilas dos pacientes, o que corrobora com os resultados da presente pesquisa, que reafirma que mandíbulas são mais suscetíveis à ocorrência de ONMRM do que maxilas.

De acordo com Mallya e Tetradis (2018), isso ocorre devido à natureza anatômica da cavidade oral onde a mandíbula está localizada, possuindo um risco aumentado de desequilíbrio da homeostase devido a fatores como: presença de dentes e incidência de doenças orais inflamatórias, como cáries dentárias ou doenças periodontais; a predisposição a rupturas traumáticas da mucosa que podem acarretar infecções, e sucessivamente, inflamações que podem frequentemente agravar para um quadro de ONMRM. Destacam, ainda que a natureza anátomo-fisiológica mandibular reflète menor vascularização quando comparada à maxila, predispondo, assim, a um maior risco de isquemia e consequente destaque de prevalência de osteonecrose.

Em decorrência da inibição osteoclástica, frente à bioacumulação de BFs e massa óssea provenientes da deposição osteoblástica, somando-se ao efeito antiangiogênico dessa droga, ocorre uma redução no fluxo sanguíneo que pode levar a sequestros ósseos, processos osteolíticos e cicatrização óssea defeituosa, ou seja, osteonecrose maxilar, que afeta tanto as maxilas quanto as mandíbulas em uma proporção de 1 para 2 (JONASSON; SKOGLUND; RYTHÉN, 2018). Tal achado foi determinante nessa pesquisa, onde se observou uma maior proporção de mandíbulas afetadas por sinais do processo osteonecrótico quando comparado às

maxilas, como os espécimes afetados demonstravam áreas mais escurecidas com evidência de isquemia.

Cerca de metade das doses administradas de BFs é absorvida pela matriz óssea, acumulando-se na estrutura óssea por longos períodos de tempo que podem chegar até 10 anos, enquanto exercem seus efeitos citotóxicos sobre os osteoclastos, sendo a outra metade excretada na urina (CAIRES et al., 2017; DELLA SALUTE, 2014; PAPAPOULOS; CREMERS, 2007).

Osteólise e sequestro ósseo são as características radiográficas mais comuns da ONMRM, podendo evidenciar-se também sinais, como: esclerose trabecular; que precede a osteólise e podendo ser evidenciada nos estágios iniciais da osteonecrose maxilar; erosão cortical, reação periosteal e alvéolos dentários residuais. Neste estudo, no entanto, a osteólise, embora seja considerada um sinal de estágio mais avançado, foi identificada no grupo tratado com Alendronato e Vitamina D, não sendo encontrado, entretanto no grupo controle total GC, demonstrando que embora exerça a função osteoprotetora, a vitamina D apenas minimizou o processo osteonecrótico, não sendo capaz de manter a estrutura óssea íntegra como observado em GC. Esses sinais também estão relacionados com a insuficiência vascular local, ruptura da integridade da mucosa bucal e/ou infecção bacteriana óssea (RUGGIERO, 2009; WALTON et al., 2019).

Inicialmente, as alterações aparentes da microarquitetura óssea podem apresentar-se como áreas de densidade trabeculares alteradas, que resultam em destruição óssea e erosão cortical, repercutindo em rompimento de estruturas do seio maxilar e dos limites corticais mandibulares, podendo suceder para rompimento dos canais neurovasculares, o que, por fim, resulta em fratura patológica (MALLYA; TETRADIS, 2018).

A presente pesquisa, no entanto, demonstra radiograficamente a presença de fraturas em grande parte da amostra do grupo GA e em menor quantidade no grupo GAD, evidenciando-se um dos sinais de estágios mais evoluídos aos 45 dias de tratamento.

Quanto à retração gengival e sinais de comprometimento da mucosa oral, somente o grupo não tratado, com osteoporose apresentou força de associação ou significância estatística, evidenciando que esse sinal, para essa amostra, não esteve associado ao tratamento com alendronato de sódio, embora Ruggiero (2009) e Walton et al. (2019) denunciem a refutação dessa afirmativa em suas pesquisas.

Embora tenham sido numerosos os efeitos adversos provenientes do uso de bisfosfonatos descritos na literatura, a eficácia que apresentam no tratamento de osteopatologias tem se mostrado promissor em muitos estudos. Alguns BFs, como zolendronato, tem demonstrado uma específica atividade antitumoral direta, por meio da inibição de migração

celular, e conseqüente redução de invasão de células cancerígenas e metástase observada em modelos pré-clínicos (MATHEW; BRUFISKY, 2015).

O manejo com a osteonecrose dos maxilares desenvolvida está baseado no tratamento que envolve uso de antibióticoterapia, enxaguatório bucal com 0,12% de gluconato de clorexidina, debridamento ósseo, tratamento de sintomas, como a dor, prevenção de infecção, cirurgia conservadora ou extensa de acordo com a necessidade, sendo a taxa de sucesso de 53% para a primeira e 67% para a segunda (MARTINS et al., 2012).

Além disso, equipes multidisciplinares de profissionais têm se esforçado para averiguar a possibilidade de adequação de doses para os tratamentos a fim de não ocasionarem efeitos adversos. Em um ensaio clínico randomizado duplo-cego foi avaliada maior eficácia do alendronato de sódio sendo administrado na dose de 70 mg uma vez por semana com relação ao risedronato, que por sua vez foi administrado na dose de 35 mg uma vez por semana para o tratamento da osteoporose pós-menopáusicas, por um período de 12 meses, sendo detectado maior ganho de densidade mineral óssea, bem como evidente diminuição dos marcadores de renovação óssea no uso do alendronato em comparação com risedronato (CLIFFORD et al., 2009; GANESAN; GOYAL; ROANE, 2022).

Nesse ínterim, com base nas evidências de repercussões negativas que a osteonecrose acarreta através do de BFs, é de suma importância que medidas de prevenção a esse agravo sejam tomadas, principalmente em se tratando de pacientes que apresentem uma maior predisposição a essa reação adversa, como por exemplo, pessoas que se submeteram a extrações dentárias ou outros procedimentos periodontais e pessoas que fazem uso de quimioterápicos.

Deve ser realizado o monitoramento basal dos valores de cálcio sérico e vitamina D para verificar se há indicação segura para o uso de BFs, uma vez que a baixa suplementação desses nutrientes representa um fator de risco para o desenvolvimento de ONMRM. Recomenda-se a suplementação desses nutrientes e verificação periódica por meio de exames específicos até que se atinjam os níveis adequados para organismo. Deve se proceder a uma anamnese completa da história dental antes de iniciar o uso desses fármacos. A densidade mineral óssea deve ser avaliada 1 a 2 anos após o início da terapia e a cada dois anos ou mais frequentemente em pacientes considerados de alto risco (GANESAN; GOYAL; ROANE, 2022).

Embora tais recomendações sirvam como estratégias para prevenir a ONMRM, a presente pesquisa demonstra que, embora tenham sido escolhidos modelos machos para evitar influências dos ciclos hormonais que alteram os níveis de cálcio sérico entre as fêmeas, desequilibrando esses níveis e possibilitando o aumento à predisposição para esse evento adverso, entre os machos desta pesquisa também foi identificada a ONMRM.



De acordo com Ganesan, Goyal e Roane (2022), é importante salientar detalhes como suplementação de vitamina D e cálcio e formas adequadas de ingestão para garantir a melhor absorção de acordo com a necessidade do organismo. Deve-se ingerir doses de 1.000 a 1.200 mg/dia de suplementos de cálcio e 800 a 1.000 unidades internacionais/dia de vitamina D na condição de ingestão alimentar deficiente. No caso de necessidade de uso de BFs orais, deve ser ingerido como a primeira medicação da manhã e cerca de 30 minutos antecedentes à primeira ingestão de alimentos, outro medicamento ou bebidas, além de evitar ingerir leite ou derivados, sucos cítricos e a base de cafeína para evitar a redução de absorção dos medicamentos.

Além disso, Caires (2017) salienta algumas medidas de prevenção que devem ser adotadas por profissionais de saúde a fim de prevenir essa condição patológica. Ações como a realização de consultas frequentes ao cirurgião-dentista a fim de avaliar as condições orais, controle de higiene, monitoramento radiográfico, adaptação de próteses dentárias (a cada seis meses), identificação e tratamento doenças da cavidade oral, discussão entre cirurgião-dentista e médico oncologista em caso de necessidade de procedimento invasivo bucal e esclarecimento sobre os riscos de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associada com medicamentos quando houver indicação para o uso, além de evitar a realização de procedimentos invasivos orais após uso de bisfosfonatos.

## **5 CONCLUSÃO**

A presente pesquisa demonstrou que o uso do BF alendronato de sódio é capaz de induzir osteonecrose dos maxilares quando utilizado como agente terapêutico para o tratamento da osteoporose em modelos de ratos Wistar aos 45 dias de terapia farmacológica.

Sob o olhar clínico macroscópico, tal evidência se confirmou por meio da presença de exposição óssea das regiões alveolar dos incisivos e na face lateral do ramo da mandíbula, destacando-se a prevalência no grupo tratado apenas com alendronado de sódio (GA), sendo destacada em segundo lugar, a prevalência do grupo tratado com alendronato sódico e vitamina D (GAD).

Além disso, observou-se a presença de osteólise e fístulas intra-orais em ambos os grupos tratados, evidenciando sinais dos estágios mais evoluídos da condição ONMRM. Somando-se a isso, em uma visão geral, todos os sinais clínicos de ONMRM do grupo GA

superaram a prevalência de GAD, excetuando o sinal de osteólise, demonstrando uma significativa contribuição osteoprotetora da vitamina D sobre a ONMRM.

Sob o olhar radiográfico, foi detectada a presença de rarefação óssea nos maxilares e nas mandíbulas dos grupos tratados nesse período de terapia farmacológica. Ambos os grupos (GA e GAD) apresentaram fraturas ósseas e alteração na espessura da estrutura dos maxilares e das mandíbulas, estando essas em maior destaque de prevalência se comparadas com aquelas

Os resultados obtidos no presente estudo, demonstram atenuação das reações adversas do uso do Alendronato de Sódio quando associado à vitamina D, porém exigem a realização de novos ensaios pré-clínicos com o uso de dosagens diferenciadas, graduais e maiores da vitamina D em cada grupo amostral, a fim de explorar de forma mais aprofundada e específica o efeito osteoprotetor desencadeado de acordo com dosagens administradas em cada grupo, quando associada ao uso de bisfosfonatos nitrogenados, permitindo, dessa forma a avaliação da possibilidade de inibição da gênese da ONMRM em algum dos grupos a fim de garantir maior segurança e redução dos riscos de administração prolongada desses medicamentos.

## REFERÊNCIAS

AMARAL, GG. et al. Uso isolado e combinado de bisfosfonatos, estatina e flavonoide em ratas osteoporóticas. **Rev Bras Med Vet.** v.36, n.1, p.105–10. 2014. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rbort/a/8WVwVtzs7JJ5PHz7MMJxGDx/?lang=pt>> Acesso em: 02 Ago 2020.

ANESI, A. et al. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. *International journal of molecular sciences*, v.20, n.19, p.4925, 2019. Disponível em:< <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4925>> Acesso em: 02 Dez. 2022.

BARON, R.; FERRARI, S. ; RUSSELL, R. G. ; Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. **National Librari of Medicine**, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21145999>. Acesso em: 12 Nov. 2020. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19371810/>> Acesso em: 15 Nov. 2022.

BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia: São Paulo – SP*, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012. Disponível em:< <https://www.scielo.br/pdf/rbr/v52n2/v52n2a10.pdf> Acesso em: 24 jan. 2022

CAIRES, E. L. P. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. *Revista Brasileira de Reumatologia: Ceará – CE*, v. 57, n. 1, p. 254-263, 2017. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rbr/a/8QswKSmSJBjCRJhJ3G8RwKQ/abstract/?lang=pt>> Acesso em: 16 Fev. 2022.

CARDOSO, C. I. R.. Osteonecrose maxilar associada a bisfosfonatos em pacientes com osteoporose. 2016. **Tese de Doutorado**. Disponível em:<<https://comum.rcaap.pt/handle/10400.26/17482>> Acesso em: 1 mar. 2022.

CLIFFORD, J. et al. Tratamento com alendronato 70 mg uma vez por semana em comparação com risedronato 35 mg uma vez por semana em mulheres com osteoporose pós-menopáusia: um estudo randomizado duplo-cego. **Jornal de Pesquisa de ossos e minerais**. v. 20, p: 141-151, 2009. Disponível em:<<https://doi.org/10.1359/JBMR.040920>> Acesso em: 28 Nov. 2022

DELLA SALUTE, Ministero. Dipartimento della sanità pubblica e dell'innovazione. **Raccomandazioni Cliniche in Odontostomatologia**, 2014.  
GALI, J.C. Osteoporose. **Acta ortop. bras**. vol. 9, n.2. São Paulo, 2001 Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aob/a/HrYxqDxKjnYTHnVxFySk6dn/?lang=pt> Acesso em: 5 Nov. 2022

DE SOUZA, E.S.; DE JESUS SANTOS, J.; DE SANTANA, L.L.B. Impactos associados ao uso prolongado de bisfosfonatos no tratamento da osteoporose em idosos. **Textura**, v. 12, n. 20, p. 151-161, 2018. Disponível em:<<https://textura.emnuvens.com.br/textura/article/view/295>> Acesso em: 13 de mar. 2022.

DIAZ-REISSNER, C.V.; CASAS-GARCÍA, I.; ROLDÁN-MERINO, J. Calidad de vida relacionada con salud oral: impacto de diversas situaciones clínicas odontológicas y factores socio-demográficos. revisión de la literatura. **International journal of odontostomatology**, v. 11, n. 1, p. 31-39, 2017. Disponível em:<[https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2017000100005&script=sci\\_arttext](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2017000100005&script=sci_arttext)> Acesso em: 13 mar. 2022.

EBOFF, MS et al. The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. **Osteoporosis International**, vol.33, n.10, p. 2049-2102. doi: 10.1007/s00198-021-05900-y. Epub 2022 Apr 28. Disponível em<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9546973/>> Acesso em: 07 Nov. 2022.

FERREIRA, G.Z. Avaliação do reparo ósseo alveolar e femoral em um modelo animal tratado com Ácido Zolendrônico. Bauru, 2015 Disponível em:<<https://www.teses.usp.br>> Acesso em: 02 Ago 2020.

GANESAN, K., GOYAL, A., ROANE, D. Bisphosphonate. **StatPearls**. StatPearls Publishing, 2022 Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29262103/>> Acesso em: 28 Nov 2022

GAO, W. et al. Effect of short-term vitamin D supplementation after nonsurgical periodontal treatment: A randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. **Journal of periodontal research**. v.55, n.3, p. 354–362. 2020. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/jre.12719>> acesso em 15 Nov. 2022.

GINANI, F.; BARBOZA, C. A. G. Influência da vitamina D na atividade osteoclástica em um modelo de cultura de órgãos ósseos. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 47, p. 619-623, 2011. Disponível em:<<https://www.scielo.br/j/jbpm/a/CgJG6DGXsHSHh3Fzq3xtWGg/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em:05 Dez 2022.

HALIN, M. Prevalence of Osteoporosis Assessed by DXA and/or CT in Severe Obese Patients. **J Clin Med**. V.11, n.20, p:6114, 2022 doi: 10.3390/jcm11206114. PMID: 36294434; PMCID: PMC9605130. Disponível em: <https://www.grioo.org/documents/page187/actualites-professionnelles-250-1454612636.pdf> Acesso em: 5 Nov. 2022.

HENN, JD. Bioquímica do tecido ósseo 1. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2010. Disponível em: < [https://www.google.com/search?q=Oliveira+JHA+de%2C+Branco+OL%2C+Guarniero+R.+Teriparatida+\(+PTH+%5B+1-34+%5D+rh+\)%3A+Uma+nova+perspectiva+no+tratamento+da+osteoporose.+Acta+ortop.+bras.+2003%3B11\(3\)%3A184-9.&oq=Oliveira+JHA+de%2C+Branco+OL%2C+Guarniero+R.+Teriparatida+\(+PTH+%5B+1-34+%5D+rh+\)%3A+Uma+nova+perspectiva+no+tratamento+da+osteoporose.+Acta+ortop.+bras.+2003%3B11\(3\)%3A184-9.&aqs=chrome..69i57.925j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Oliveira+JHA+de%2C+Branco+OL%2C+Guarniero+R.+Teriparatida+(+PTH+%5B+1-34+%5D+rh+)%3A+Uma+nova+perspectiva+no+tratamento+da+osteoporose.+Acta+ortop.+bras.+2003%3B11(3)%3A184-9.&oq=Oliveira+JHA+de%2C+Branco+OL%2C+Guarniero+R.+Teriparatida+(+PTH+%5B+1-34+%5D+rh+)%3A+Uma+nova+perspectiva+no+tratamento+da+osteoporose.+Acta+ortop.+bras.+2003%3B11(3)%3A184-9.&aqs=chrome..69i57.925j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8) > Acesso em: 04 Nov. 2022.

HIREMATH, V. P. et al. Anti-inflammatory effect of vitamin D on gingivitis: a dose-response randomised control trial. **Oral health & preventive dentistry**, v.11, n.1, p.:61–69. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a29377> Acesso em: 05 Dez. 2022.

JONASSON, G.; SKOGLUND, I.; RYTHÉN, M. The rise and fall of the alveolar process: Dependency of teeth and metabolic aspects. **Archives of oral biology**, v. 96, p. 195-200, 2018. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003996918302875> > Acesso em: 13 mar. 2022.

KHAJURIA, D. K. ; RAZDAN, R. ; MAHAPATRA, D. R. Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.51, n. 4, p. 365-382, 2011. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/rbr/a/PVLRHY88phRcYKSKppk7zwn/abstract/?lang=pt> > Acesso em: 27 Nov. 2022.>

KHAN, A. A. et al. Revisão baseada em casos de osteonecrose da mandíbula (ONM) e aplicação das recomendações internacionais para gerenciamento da força-tarefa internacional em ONM. **Jornal de densitometria clínica** , v. 20, n. 1, p. 8-24, 2017. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956123/> > Acesso em: 27 Nov. 2022.

KHAN, A. A. et al. Força-Tarefa Internacional sobre Osteonecrose da Mandíbula. Diagnóstico e manejo da osteonecrose da mandíbula: uma revisão sistemática e consenso internacional. **J Bone Miner Res**. v.30, n.1, p:3-23, 2015. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414052/> > Acesso em: 28 Nov. 2022

LESNYAK, O.; BILEZIKIAN, J.P.; ZAKROYEVA, A. Working group for the audit on burden of osteoporosis in eurasian region. report on the audit on burden of osteoporosis in eight countries of the eurasian region: armenia, belarus, georgia, moldova, kazakhstan, the kyrgyz republic, the russian federation, and uzbekistan. **Arch. Osteoporos**. v.15, n. 1, p.175, 2020. Disponível em:

<<https://periodicos.ufba.br/index.php/cmbio/article/view/43512/24796>> Acesso em 05 Nov. 2022

LIBERMAN, U. A. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. **The New England journal of medicine**, v.333, n.22, p.1437–1443, 1995. <https://doi.org/10.1056/NEJM199511303333220>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7477143/> Acesso em: 02 Dez. 2022

MABEY, T.; HONSAWEK, S.; Role of Vitamin D in Osteoarthritis: Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. **National Library of Medicine**, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26229532> Acesso em: 13 mar. 2022

MALLYA S. M; TETRADIS S. Imaging of Radiation- and Medication-Related Osteonecrosis. **Radiol Clin North Am.** v.56, n.1, p:77-89, 2018. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5726810/>> Acesso em: 27 Nov 2022.

MARTINS, M. A., et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. **Oral oncology**, v.48, n.1, p:79–84. 2012 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940198/> Acesso em 28 Nov. 2022

MATHEW, A.; BRUFISKY, A. Bisfosfonatos no câncer de mama. **Jornal internacional de câncer** , v. 137, n. 4, p. 753-764, 2015. Disponível em< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24824552/> > Acesso em 28 Nov. 2022

MARTINI, L. A et al. Prevalência de diagnóstico auto-referido de osteoporose, Brasil, 2006. **Revista de Saúde Pública**, v. 43, p. 107-116, 2009. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rsp/a/66qfPWdVjfmzCdyXQHV7QTv/abstract/?lang=pt> > Acesso em 04 Nov. 2022.

MARTINS, J. A. P. Bifosfonatos e Implantes Dentários Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos em implantes dentários. 2020. Disponível em:< <https://repositorio.cespu.pt/handle/20.500.11816/3507>> Acesso em: 13 mar. 2022.

MORAES, C. M.; DE OLIVEIRA, D.C.; FAVRETTO, C. O. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos: revisão de literatura. *Revista saúde multidisciplinar*, v. 8, n. 2, 2020. Disponível em:< <http://revistas.famp.edu.br/revistasaudemultidisciplinar/article/view/129>. Acesso em: 13 mar. 2022.

OLIVEIRA, M. A. et al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento / Osteonecrosis induced by bisphosphonates: case study and protocol service. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo - ISSN 1809-3019**, vol. 59, n. 1, 2018. Disponível em:< <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/178>> Acesso em: 13 mar. 2022.

PAPAPOULOS, S. E., CREMERS, S. C. (2007). Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. **The New England journal of medicine**, v.356, n.10, p.1075–1076. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17347467/>> Acesso em: 02 Dez. 2022.

PENONI, D. C. et al. Association of osteoporosis and bone medication with the periodontal condition in elderly women. **Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA**, v.27, n.5, p.:1887–1896. 2016 Disponível em:<https://doi.org/10.1007/s00198-015-3437-y> Acesso em: 05 Dez. 2022.

PALCZEWSKI, R.H. et al. Avaliação da densidade óssea da mandíbula e fêmur de camundongos suplementados com vitamina D. **Rev Odontol Bras Central**; v.30, n.89, p. 273-289. 2021. Disponível em:< <https://robrac.org.br/seer/index.php/ROBRAC/article/view/1442/2840>> Acesso em: 15 Nov. 2022.

PARRIÃO, E.V et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar. **Scientia Generalis**, v. 1, n. S1, p. 59–59, 2021. Disponível em: <http://scientiageneralis.com.br/index.php/SG/article/view/118>. Acesso em: 13 mar. 2022.

PASSERI, L. A., BÉRTOLO, M.B, ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol**; v.51, n.4, p.:401-7. 2011. Disponível em:< <https://www.scielo.br/j/rbr/a/5KFy3zfLYmrYnMcZBqFX9Kz/?lang=pt&format=pdf>> Acesso em: 15 Nov. 2022.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. **J Oral Maxillofac Surg**, v.72, p.:1938-56. 2014. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234529/>> Acesso em 28 Nov. 2022.

RUGGIERO, S. L. Osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ): descoberta inicial e desenvolvimento posterior. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** , v. 67, n. 5, p. 13-18, 2009.

SAAD, F. et al. Incidência, fatores de risco e resultados da osteonecrose da mandíbula: análise integrada de três estudos cegos de fase III controlados por ativos em pacientes com câncer com metástases ósseas. **Anais de oncologia** , v. 23, n. 5, p. 1341-1347, 2012. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21986094/>> Acesso em: 15 Nov. 2022.

SANTANA, S. S. et al. Associação de níveis séricos de vitamina D3 e doenças orais – Revisão Sistemática. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 15, e481101523019, 2021. Disponível em:< <https://rsdjournal.org>> Acesso em: 15 Nov. 2022> Acesso em: 05 Dez. 2022.

SANTIAGO, E. M. D.; VIEIRA, F. S.; NUNES, A. Osteoporose: estudo sobre o gasto com medicamentos sob a perspectiva do paciente no brasil. **Rev Gestão & Saúde**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 2, p. 247-269, ago. 2018 Disponível em:< <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwi8x67ttsT2AhVHrJUCHfvZDAUQFnoECAyQAO&url=https%3A>



<https://periodicos.unb.br/index.php/frgs/article/view/10453&usg=AOvVaw3DcePga5r-5I3nztIc3m2c> Acesso em: 13 mar. 2022.

SPINELLI, L. F. Comparação clínica, laboratorial e densitométrica de Pacientes com coxartrose e fraturas do colo femoral. **Programa de pós-graduação em ciências cirúrgicas**. Tese de doutorado. Porto Alegre, 2016. Disponível em:<  
<https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwjH9o6Ht8T2AhWGqZUCHe2dAFgQFnoECA4QAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fj%2Frcbc%2Fa%2FSwWXd7WsCLNjhpmVSwFSknR%2F%3Fformat%3Dpdf%26lang%3Dpt&usg=AOvVaw37c6AhIJfLmSSm0TrAVjzA>> Acesso em: 13 mar. 2022.

UWITONZE, A. M. et al. (2018). Efeitos do status de vitamina D na saúde bucal. **O Jornal de bioquímica esteróide e biologia molecular**, n.175, p.:190-194. Disponível em:  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.020> Acesso em: 05 Dez 2022.

VOLOC, A. et al. Intoleranța la lactoză la copiii și adolescenții din Republica Moldova: studiu translațional. **Revista de Științe ale Sănătății din Moldova= Moldovan Journal of Health Sciences**, 2015. Disponível em:<  
<https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/2446> > Acesso em: 13 mar 2022.

WALTON, K. et al. Osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação em pacientes osteoporóticos versus oncológicos - quantificando a aparência radiográfica e a relação com os achados clínicos. **Radiologia Dentomaxilofacial** , v. 48, n. 1, p. 20180128, 2019. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29952657/> > Acesso em: 15 Nov. 2022.

WANG, H. L., WEBER, D., MCCAULEY, L. K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **Journal of periodontology**, v.78, n.3, p.584–594, 2007 <https://doi.org/10.1902/jop.2007.060239> Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17335384/>> Acesso em: 02 Dez. 2022.

WORD HEALTH ORGANIZATION - Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical report series 843, Geneva: WHO, 1994 OMS Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/aob/a/HrYxqDxKjnYTHnVxFySk6dn/?lang=pt> Acesso em: 05 Nov. 2022.

ZENI, K. Revisão de literatura: osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. 2021. Disponível em:< <http://200.150.122.211:8080/jspui/handle/23102004/290>> Acesso em: 13 mar. 2022.

ZHOU, Y. Q. et al. Quantitative Segmentation Analysis of the Radiological Changes by Using ITK-SNAP: Risk Assessment of the Severity and Recurrence of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. **Int J Med Sci**. v.18, n.10, p.2209-2216. 2021. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8040413/> > Acesso em: 15 Nov. 2022.