

Revistas Eletrônica **ACERVO** Odontológico



A relação entre os bifosfonatos e a osteonecrose

The relationship between bisphosphonates and osteonecrosis

La relación entre bisfosfonatos y osteonecrosis

Vitor Rodrigues da Silva¹, Alex de Sousa Libarino¹, Vinícius do Amaral Santos¹, Antonio Carlos Lourenço Guedes¹, Rita de Cassia Dias Viana Andrade².

RESUMO

Objetivo: Descrever a relação entre bifosfonatos e osteonecrose na Odontologia. **Revisão bibliográfica:** A osteonecrose induzida pelo uso contínuo dos bifosfonatos é uma enfermidade patológica que tem como característica principal o surgimento de uma área com exposição óssea exposta na cavidade bucal. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* orienta aos profissionais de saúde envolvidos no tratamento da osteonecrose mandibular em estágios iniciais (I) a terapêutica se consista na utilização de enxaguantes bucais antissépticos e antibióticos para controle da infecção. Em estágios avançados (II e III) o tratamento mais invasivo é recomendado. O diagnóstico em estágio inicial da osteonecrose mandibular com um plano de tratamento adequado para o caso em questão poderá ser mais benéfico para o paciente em comparação com um diagnóstico da enfermidade em estágios avançados. No entanto, cada circunstância necessita ser tratada de forma individualizada. **Considerações finais:** O diagnóstico na fase inicial da osteonecrose, juntamente com um plano de tratamento adequado será benéfico ao paciente, devido o tratamento se persistir de forma mais conservadora.

Palavras-chave: Bifosfonatos, Cavidade Oral, Diagnóstico bucal, Osteonecrose, Osteonecrose associada a Bifosfonatos.

ABSTRACT

Objective: To describe the relationship between bisphosphonates and osteonecrosis in Dentistry. **Literature review:** Osteonecrosis induced by the continuous use of bisphosphonates is a pathological disease whose main characteristic is the appearance of an area with exposed bone in the oral cavity. *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* advises health professionals involved in the treatment of mandibular osteonecrosis in the initial stages (I) that the therapy should consist of the use of antiseptic mouthwashes and antibiotics to control the infection. In advanced stages (II and III) more invasive treatment is recommended. Early-stage diagnosis of mandibular osteonecrosis with an appropriate treatment plan for the case in question may be more beneficial for the patient compared to a diagnosis of the disease in advanced stages. However, each circumstance needs to be treated individually. **Final considerations:** Early diagnosis of osteonecrosis along with an appropriate treatment plan will be beneficial to the patient, as treatment persists more conservatively.

Keywords: Diphosphonates, Mouth, Diagnosis Oral, Osteonecrosis, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw.

¹ Faculdade Uninassau, Vitória da Conquista – BA.

² Faculdade Cruzeiro do Sul, São Paulo – SP.

RESUMEN

Objetivo: Describir la relación entre los bisfosfonatos y la osteonecrosis en Odontología. **Reseña bibliográfica:** La osteonecrosis inducida por el uso continuado de bisfosfonatos es una enfermedad patológica cuya principal característica es la aparición de una zona con exposición ósea en la cavidad bucal. La Asociación Estadounidense de Cirujanos Orales y Maxilofaciales aconseja a los profesionales de la salud involucrados en el tratamiento de la osteonecrosis mandibular en las etapas iniciales (I) que la terapia debe consistir en el uso de enjuagues bucales antisépticos y antibióticos para controlar la infección. En estadios avanzados (II y III) se recomienda un tratamiento más invasivo. El diagnóstico precoz de la osteonecrosis mandibular con un plan de tratamiento adecuado al caso en cuestión puede ser más beneficioso para el paciente frente a un diagnóstico de la enfermedad en estadios avanzados. Sin embargo, cada circunstancia debe ser tratada individualmente. **Consideraciones finales:** El diagnóstico en etapas tempranas de la osteonecrosis, junto con un plan de tratamiento adecuado, será beneficioso para el paciente, debido a que el tratamiento persiste de forma más conservadora.

Palabras clave: Bisfosfonatos, Cavidad oral, Diagnóstico oral, Osteonecrosis, Osteonecrosis asociada a bisfosfonatos.

INTRODUÇÃO

Os meios de diagnóstico das lesões presentes na cavidade oral são realizados por intermédio do Cirurgião-dentista (CD) através da interseção entre anamnese, exame físico e exames complementares. Por meio da correta análise de todas as informações adquiridas pelo estudo clínico do caso o CD examinará, trazendo o diagnóstico final juntamente com um plano de tratamento específico para a enfermidade (STEINER C, 2016).

A osteonecrose mandibular é um processo patológico que pode estar associado ao uso de medicamentos ou também a presença de determinadas lesões bucais, dentre a classe dos fármacos acometidos os bifosfonatos que são utilizados em tratamentos de osteoporose, doenças ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget e hipercalcemia. Entretanto, esses medicamentos podem causar um desequilíbrio entre a reabsorção óssea e a formação óssea favorecendo assim o seu surgimento se por ventura relacionar com algum dos fatores predisponentes (SPANOU A, et al., 2015).

Em casos clínicos envolvendo lesões bucais e a conjunta associação com utilização dos bifosfonatos encontra-se um risco do paciente desenvolver a osteonecrose que tem como característica principal a exposição óssea local. Faz parte do seu diagnóstico diferencial a não cicatrização de uma lesão na cavidade bucal em um intervalo menor oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia em região oral (CANO-DURÁN JA, et al., 2017).

A sintomatologia e os sinais clínicos apresentados em pacientes com osteonecrose são outros indicadores para o diagnóstico diferencial da enfermidade. É de se destacar aspectos como a mobilidade dentária, eritema, edema, perda da sensibilidade regional, exposição óssea do local afetado, dores, além da presença de fístulas e secreções purulentas são importantes manifestações para o indicar o diagnóstico mais provável (WASSERZUG O, et al., 2017). O tratamento em pacientes com osteonecrose mandibular se constitui dependendo do estágio que a mesma se encontra. Se precavendo com uma manutenção de uma higienização bucal constante para diminuição de focos infecciosos. No entanto, o tratamento para esses casos carece de um estudo clínico detalhado avaliando as vantagens e desvantagens que será concebido para o paciente (ROSELLA D, et al., 2016).

Devido a esses fatores o CD tem conhecimento que o diagnóstico precoce das lesões bucais recorrentes na cavidade oral é uma importante ferramenta de prevenção a essas lesões favorecendo assim um tratamento mais conservador e mais cômodo para o paciente. Vale ressaltar que é indispensável uma abordagem multidisciplinar entre o médico especialista e o CD no tratamento de casos de osteonecrose mandibular, pois aumentará as chances de redução dos riscos para o paciente (OMAMI G, 2020).

O presente estudo tem como objetivo descrever a relação entre bifosfonatos e osteonecrose na Odontologia, correlatar a importância do exame clínico e exames complementares no diagnóstico das lesões bucais, conceituar osteonecrose mandibular relacionada ao uso de bifosfonato, apresentar as principais formas de diagnóstico, prognóstico e tratamento da osteonecrose mandibular e descrever sobre o processo fisiológico do bifosfonato com a osteonecrose mandibular.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A microbiota bucal é composta por numerosos grupos bacterianos, sendo essas com papel de importância para a proteção contra a proliferação de bactérias na cavidade bucal. Além disso, se faz necessário à presença desses micro-organismos para manutenção da homeostase oral (WALKER AW, 2016). Quando ocorre um desequilíbrio da microbiota ocasionada por uma higiene oral inadequada, alimentação rica em açúcares ou hábitos indevidos a cavidade bucal fica favorável ao surgimento de lesões bucais que podem se desenvolver e em alguns casos se agravar uma vez que não haja um tratamento apropriado para a anomalia (ZHANG L, et al., 2020).

A anamnese do paciente será examinada por meio de informações adquiridas pelo paciente, como por exemplo, a queixa principal, o histórico da doença atual, história médica, cirurgias progressas, medicamentos de uso contínuo e comorbidades a fim de se descobrir possíveis antecedentes para auxiliar na hipótese de diagnóstico e evitar possíveis intercorrências que possa interferir no plano de tratamento (HADZIC S, et al., 2017).

No decorrer da anamnese, se por ventura o paciente relatar que faz ingestão de álcool, tabaco ou substâncias químicas sendo essas lícitas ou ilícitas, que podem ser um dos fatores atenuantes de determinadas lesões na cavidade bucal em certos estágios de avanço, o ideal é a orientação por parte do CD seja a da imediata suspensão da utilização dessas substâncias a fim de evitar possíveis agravamentos durante o tratamento. Mas, deve se considerar os fatores culturais, étnicos, socioeconômicos e hábitos a fim de se conhecer o paciente em geral (SALEHI B, et al., 2019).

O diagnóstico das lesões bucais é realizado pelo CD no avançar do exame clínico. A realização das manobras semiotécnicas: inspeção, palpação, percussão, auscultação são importantes manobras que auxiliam a fim de diagnosticar possíveis anomalias ou intercorrências presentes na mucosa oral. As regiões de assoalho bucal, lábios, palato e rebordo alveolar são regiões acometidas pelas lesões bucais sendo essas localizações de importância para o diagnóstico diferencial (HADZIC S, et al., 2017). Ademais, a higienização incorreta da cavidade bucal é um dos fatores atenuantes para o surgimento de injúrias nos tecidos moles podendo assim favorecer um agravamento ou complicações de uma lesão recorrente (GUPTA A, et al., 2019).

Durante o exame físico, serão identificadas as características, coloração, diâmetro, simetria, homogeneidade ou heterogeneidade, morfologia, tamanho e quaisquer alterações na cavidade bucal. No decorrer do exame, na hipótese de uma lesão com suspeita de estágio crítico ou caso a mesma não se regrida durante um período de 14 dias, deve-se lançar mão da realização da biópsia incisiva e o consequente encaminhamento do mesmo para o exame histopatológico. Por fim, de acordo com o resultado do histopatológico, o CD realizará a forma de tratamento que mais se adequa ao caso específico (STEINER C, 2016).

Dentre os exames complementares utilizados na Odontologia para confirmação de diagnóstico de lesões na cavidade bucal, um dos mais utilizados é o exame histopatológico que detectará se a lesão apresenta em estado benigno ou maligno. Ademais características como morfologia, extensão e evolução também se encontrará presente (VILLA A; WOO S, 2017). Além disso, os exames sanguíneos também podem ser utilizados na prática clínica, em contrapartida, não fornece informações relevantes para fechar a hipótese de diagnóstico final, auxilia para considerar determinada associação da lesão com uma comorbidade sistêmica (WARNAKULASURIYA O, 2019).

A osteonecrose induzida pelo uso contínuo dos bifosfonatos que são uma classe de medicamentos muito utilizados na área médica para o tratamento de câncer, osteoporose, metástases ósseas, doença de Paget e também mieloma múltiplo (KHALFI L, et al., 2020). Além disso, é uma enfermidade patológica que tem como característica principal o surgimento de uma área com exposição óssea exposta em determinada região da cavidade bucal seja ela tanto na região de maxila quanto na mandíbula sendo a mesma a região mais acometida por esse tipo de lesão devido a processos como o de vascularização e também a processos fisiológicos (BETH T, et al., 2017).

Ademais, os bifosfonatos são um grupo de medicamentos muito utilizados na área médica para o tratamento de distúrbios ósseos (MENDES V, et al., 2018). Esses medicamentos são compostos basicamente por uma substância natural chamada de pirofosfato que por meio de sua estrutura química básica pode conceder infinitas alterações. Além disso, devido a sua vasta afinidade com os íons de cálcio podem se ligar de forma simples aos cristais de hidroxiapatita do osso no corpo humano e interferir diretamente no processo fisiológico das células ósseas (ROSINI S, et al., 2015).

Devido os bifosfonatos serem medicamentos altamente aderentes aos íons de cálcio, podem interferir diretamente no processo fisiológico de reabsorção óssea no organismo através dos osteoblastos, osteoclastos e osteócitos em virtude dos seus efeitos na matriz óssea (KUŽNIK A, et al., 2020). Todavia, o uso prolongado sem acompanhamento médico dessa classe de medicamentos podem causar efeitos colaterais no paciente como é o caso da osteonecrose e também problemas digestivos (ENDO Y, et al., 2017).

Dentro do processo fisiológico, em razão dos bifosfonatos se aderirem na hidroxiapatita da matriz óssea na cavidade oral em regiões que acontecem o processo de remodelação óssea ocorre uma indução das células osteoclásticas a sofrerem uma morte celular programada a apoptose celular (SMITH JD et al., 2016). Segundo o estudo, a mandíbula é mais susceptível a osteonecrose em virtude de apresentarem índices de vascularização diferentes em relação à maxila, conseqüentemente favorecendo assim seu surgimento e proliferação (HENIEN M, et al., 2016).

Os bifosfonatos são uma classe de fármacos empregados para a terapêutica de vários tipos de distúrbios, dentre as medidas para a prevenção da osteonecrose a principal e mais relevante é a orientação do profissional de saúde que prescreveu esse medicamento, instruindo sobre todos os riscos e conseqüências que essa medicação pode provocar, além de cuidados que o mesmo deve manter durante a sua utilização (GOODDAY RH, 2015).

A incidência de acometimento da osteonecrose mandibular induzida por uso de bifosfonato pode-se relacionar diretamente em alguns casos com a forma, dosagem, classe do medicamento e principalmente pela via de escolha que o mesmo será submetido (CEPONIS P, et al., 2017).

Ademais, é possível que esse fármaco se associe com os fatores sistêmicos do paciente, além de lesões bucais sem o devido tratamento e acompanhamento presentes na cavidade bucal (SANTOS M, et al., 2019).

A etiologia da osteonecrose mandibular pode-se apresentar de maneira espontânea ou ocasionada por fatores desencadeantes, em muitos casos é desenvolvida após uma extração de um elemento dentário ou também durante a colocação de um implante em pacientes que fazem tratamento farmacológico utilizando bifosfonatos (EGUIA A, et al., 2020). Além desses fatores etiológicos relatados anteriormente, a periodontite e traumas de origem protética também podem ser considerados fatores desencadeantes (KUROSHIMA S; SASAKI M ; SAWASE T , 2019).

O diagnóstico para esse tipo de alteração no meio bucal é realizado pelo CD por meio da relação exame físico e anamnese, examinando a lesão e a sua não cicatrização dentre um período inferior de oito semanas (EGUIA et al., 2020). Outra forma de complemento para o diagnóstico é através da utilização dos exames radiográficos extraorais, na qual a imagem radiográfica do local afetado pela lesão apresentará aspecto de ilhas radiopacas por dentro de regiões radiolúcidas (KUŽNIK A, et al., 2020).

Dentre os exames radiográficos recorridos para avaliar a extensão e densidade da osteonecrose mandibular a panorâmica e a tomografia computadorizada são muito utilizadas. Em estágios iniciais da doença a panorâmica demonstra uma certa limitação de visualização na imagem enquanto a tomografia é uma imagem radiográfica mais sensível de visualização e conseqüentemente apresenta uma resolução mais alta (MÜCKE T, et al., 2016).

Outros tipos de exames de imagem também podem auxiliar no diagnóstico da osteonecrose como a ressonância magnética e a imagem radioisótopo, mas a radiografia panorâmica é considerada a imagem inicial (OBINATA K et al., 2017).

A região da cavidade bucal onde se encontra a matriz óssea exposta e necrosada da osteonecrose pode se persistir durante longos períodos de forma assintomática. Características como mobilidade dos elementos dentais, edema em região de mucosa, fístulas, ulceração dos tecidos, eritema e diminuição da sensibilidade na região afetada são sinais clínicos que podem anteceder os sintomas perceptíveis e dar indícios para um possível diagnóstico (KHAN AA, et al., 2015). Todavia, a exposição de matriz óssea necrótica é a alteração oral marcante para a hipótese de diagnóstico sendo visualizada durante o exame físico (RUGGIERO SL, 2015).

As formas de tratamento mais indicadas para a osteonecrose mesmo com vários estudos clínicos em relação ao tema é um problema instigante para os profissionais envolvidos, pois requer uma forma multiprofissional para se adequar ao tratamento mais adequado para o paciente. Além disso, necessita se persistir de forma conservadora, avaliando o estado clínico, gravidade, extensão e o estágio que a enfermidade se encontra (ROSELLA D, et al., 2016). No entanto, o tratamento inicial é baseado no controle da infecção afim de se diminuir a proliferação da necrose óssea instaurada (BETH T, et al., 2017).

A primeira etapa do tratamento em casos que o estágio da enfermidade se encontra inicialmente se consiste no controle da infecção, da necrose óssea instalada e sua respectiva progressão. Nesse estágio da doença ela dispõe-se da utilização de antibióticos, analgésicos, anti-sépticos e em alguns casos de laser de baixa potência. Em estágios mais avançados e graves da lesão o procedimento cirúrgico é unicamente indicado em caso de melhora na condição do paciente, se o mesmo omitir a realização da cirurgia é recorrido a instalação de um protocolo conservador que se fundamenta no controle clínico e sintomatológico (ROSELLA D, et al., 2016).

É relevante se por em evidência que a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons orienta aos profissionais da saúde envolvidos no tratamento da osteonecrose mandibular que em estágios iniciais da enfermidade (I) a terapêutica se consista na utilização de enxaguantes bucais antissépticos e antibióticos para o controle da infecção. Em estágios avançados (II e III) o tratamento de forma mais invasiva é recomendada (MIGLIORATI CA; BRENNAN MT; PETERSON DE, 2019). No entanto, existem estudos recentes que comprovam uma maior eficácia no tratamento da osteonecrose utilizando procedimentos cirúrgicos (SHIM Y et al., 2021).

A obtenção do sucesso no tratamento de osteonecrose utilizando o procedimento cirúrgico como via terapêutica é alcançado com a manutenção da cicatrização em mucosa bucal da matriz óssea exposta e da eliminação dos focos infecciosos por um ano (SILVA LF, et al., 2015). Mas esse tipo de terapia ainda causa muitas discordâncias em alguns estudos realizados em consequência do método invasivo agravar quadros específicos estudados da necrose instaurada (CANO-DURÁN JA, et al., 2017).

O manejo de pacientes com osteonecrose por parte do CD deve se persistir de forma conservadora, as realizações de cirurgias bucais de formas limitadas. Ademais, os cuidados com boa higienização oral e utilização de enxaguantes bucais antibacterianos devem fazer parte do cotidiano desse paciente (DUNPHY L et al., 2020). Para mais, uma abordagem multidisciplinar entre os profissionais para uma diminuição dos riscos durante o tratamento é de se ressaltar para a obtenção do sucesso (WASSERZUG O, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O diagnóstico em estágio inicial da osteonecrose mandibular juntamente com um plano de tratamento adequado para o caso em questão poderá ser mais benéfico para o paciente em comparação com um diagnóstico da enfermidade em estágios avançados, devido o tratamento se persistir de forma mais conservadora além de um acompanhamento multidisciplinar e conseqüentemente uma maior chance de suscetibilidade. Todavia, estudos mais recentes apontam que procedimentos cirúrgicos invasivos tem um índice de sucesso maior em estágios iniciais. Porém, cada circunstância em relação à forma de intervenção que o paciente será submetido necessita ser tratado de forma individualizada.

REFERÊNCIAS

1. BETH T, et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. Cochrane Library, 2017; CD012432: 10(1–56).
2. DURÁN JÁC, et al. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2017; 9(8): e1051–e1059.
3. CEPONIS P, et al. Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Diseases*, 2017; 23(2): 141–151.
4. DUNPHY L, et al. Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla. *BMJ Case Reports*, 2020; 13: 1.
5. EGUIA A, et al. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. 2020; 25: 1.
6. ENDO Y, et al. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 2017; 40(6): 739–750.
7. GOODDAY RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2015; 27(4): 527–536.
8. GUPTA A, et al. Rehabilitation of Edentulism and Mortality: A Systematic Review. *Journal of Prosthodontics*, 2019; 28(5): 526–535.
9. HADZIC S, et al. Importance of Early Detection of Potentially Malignant Lesions in the Prevention of Oral Cancer. *Materia Socio Medica*, 2017; 29(2): 129.
10. HENIEN M, et al. Spontaneous osteonecrosis of the maxilla. *Dental Update*, 2016; 43(6): 563–566.
11. KHALFI L, et al. Osteonecrosis Mandibular Extended to Bisphosphonates: A Very Rare Extensive Case. *Cureus*, 2020; 12(3).
12. KHAN AA, et al. J BMR Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw : A Systematic Review and International Consensus, 2015; 30(1): 3–23.
13. KUROSHIMA S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*, 2019; 61(2): 99–104.
14. KUŽNIK A, et al. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*, 2020; 866.
15. MENDES V, et al. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes : An overview of systematic review evidence. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 2018.
16. MIGLIORATI CA, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of the National Cancer Institute - Monographs*, 2019; 53: 107–115.
17. MÜCKE T, et al. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. 2016; 1: 212.
18. OBINATA K, et al. Image findings of bisphosphonate related Osteonecrosis of the Jaws comparing with osteoradionecrosis. *Dentomaxillofac Radiol.*, 2017; 46(5): 20160281.
19. OMAMI G, Medication-Related Osteonecrosis of the Mandible. *Ear, Nose and Throat Journal*, 2020; 2–3.
20. ROSELLA D, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 2016; 6(2): 97–104.

21. ROSINI S, et al. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: uses and riskd. 2015; 3309–3317.
22. RUGGIERO SL, Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 2015; 27(4): 479–487.
23. SALEHI B, et al. Plant-derived bioactives in oral mucosal lesions: A key emphasis to Curcumin, Lycopene, chamomile, aloe Vera, green tea and coffee properties. *Biomolecules*, 2019; 9(3).
24. SANTOS M, et al. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2019; 11(2): e203–e207.
25. SHIM Y, et al. Analysis of Factors Associated with the Postoperative Healing of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Osteoporosis. 2021.
26. SILVA LF, et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. 2015.
27. SMITH JD, et al. Maxilla Osteonecrosis: A Differential Diagnosis in Patients with Metastatic Cancer on Bisphosphonates. *Journal of Case Reports in Medicine*, 2016; 5: 1–3.
28. SPANOU A, et al. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Oral Diseases*, 2015; 21(8): 927–936.
29. STEINER C, Schleimhautrekrankungen: Differenzial diagnostischer zugang aus kieferchirurgischer sicht. *Hautarzt*, 2016; 67(10): 816–821.
30. VILLA A, et al. Leukoplakia—A Diagnostic and Management Algorithm. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017; 75(4): 723–734.
31. WALKER AW. *Microbiota of the Human Body*, 2016; 902: 5–32.
32. WARNAKULASURIYA S. White, red, and mixed lesions of oral mucosa: A clinicopathologic approach to diagnosis. *Periodontology*, 2000; 80(1): 89–104.
33. WASSERZUG O, et al. Involvement of the maxillary sinus in bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw: Radiologic aspects. *American Journal of Rhinology and Allergy*, 2017; 31(1): 36–39.
34. ZHANG L, et al. The Oral Microbiota May Have Influence on Oral Cancer. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020; 9.