

OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: REVISÃO DE LITERATURA

DRUG-INDUCED OSTEONECROSIS OF THE JAWS: LITERATURE REVIEW

Anne Gabrielle Chaves Ricardo¹
Lara Ramalho Ferreira²
Pâmela Maria Silva Rodrigues³
Denyse Salvino Pereira⁴

RESUMO

A osteonecrose é a necrose óssea devido à falta de irrigação sanguínea, sendo a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos um raro e grave efeito adverso de terapias antiangiogênicas e/ou antirreabsortivas. O presente trabalho teve por objetivo revisar a literatura sobre a Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos de modo a destacar estratégias terapêuticas aplicadas em cenários consolidados de osteonecrose dos maxilares, juntamente com a exploração de métodos destinados à prevenção de exposição óssea necrótica em quadros indispensáveis de intervenções cirúrgicas. No tratamento ativo e preventivo desta condição, é possível adotar abordagens terapêuticas como laserterapia, ozonioterapia, terapia de oxigênio hiperbárico, utilização fibrina leucoplaquetária (PRF). No entanto, destaca-se que esta condição dispõe da ausência de um protocolo de tratamento definido, por tratar-se de uma doença de manejo complexo e de origem relativamente recente.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares; Bifosfonatos; Tratamento odontológico; Medicamentos.

ABSTRACT

Osteonecrosis is bone necrosis due to a lack of blood supply, and medication-related jaw osteonecrosis is a rare and serious adverse effect of antiangiogenic and/or antiresorptive therapies. This study aimed to review the literature on Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaws, emphasizing therapeutic strategies applied in established scenarios of jaw osteonecrosis, along with exploring methods for preventing necrotic bone exposure in essential surgical intervention situations. For the active and preventive treatment of this condition, therapeutic approaches such as laser therapy, ozone therapy, hyperbaric oxygen therapy, and the use of leukocyte-platelet-rich fibrin (PRF) can be adopted. However, it is important to note that this condition lacks a defined treatment protocol due to its complex management and relatively recent origin.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws; Bisphosphonates; Dental treatment; Medicines.

1- Rede de Ensino Doctum – Unidade Teófilo Otoni – e-mail: aluno.anne.ricardo@doctum.edu.br - Graduanda em Odontologia.

2- Rede de Ensino Doctum – Unidade Teófilo Otoni – e-mail: aluno.lara.ramalho@doctum.edu.br - Graduanda em Odontologia.

3- Rede de Ensino Doctum – Unidade Teófilo Otoni – e-mail: aluno.pamela.rodrigues@doctum.edu.br – Graduanda em Odontologia.

4- Rede de Ensino Doctum – Unidade Teófilo Otoni – e-mail: prof.denyse.pereira@doctum.edu.br – Cirurgiã-dentista, mestre e especialista em Implantodontia.

1. INTRODUÇÃO

A necrose óssea ou osteonecrose é o termo utilizado para caracterizar uma condição de degeneração do tecido ósseo em função da falta de irrigação sanguínea adequada. Essa alteração patológica pode ser estimulada por eventos traumáticos ou não traumáticos. Dentre os eventos traumáticos salientam-se fraturas ósseas, com maior acometimento nos ossos: fêmur, úmero, quadril, joelho e ossos gnáticos; entre os eventos atraumáticos destacam-se o uso contínuo de corticosteróides, antirresorptivos, denosumabes e antiangiogênicos, tabagismo, quimioterapia, radioterapia, hepatopatias e hemoglobinopatias (JUNIOR *et al*, 2019).

Diversas afecções sistêmicas carecem do uso de medicamentos destinados a não proliferação de células responsáveis pelo processo de reparação óssea, esta aplicação pode desencadear repercussões orais, as quais podem ocasionar em exposição óssea necrótica. As principais classes medicamentosas relacionadas ao acometimento da osteonecrose dos maxilares são os bifosfonatos, denosumabe e antiangiogênicos. Estas operam de maneira análoga, ao inibir a atividade dos osteoclastos, gerando assim, uma desregulação no processo de remodelação óssea, como consequência os tecidos ósseos são afetados quando expostos. Essa patologia é conhecida como Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos (MRONJ).

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) define a osteonecrose dos maxilares como sendo a exposição óssea dos ossos maxilares, que pode ser sondado por fístula intra-oral ou extra-oral presentes há, no mínimo, oito semanas com pacientes tratados com medicações antirreabsortivas ou antiangiogênicas e que não tenham sofrido sessões de radioterapia na região de cabeça e pescoço (BROZOSKI *et al*, 2012).

Com base nisso, o processo de MRONJ trata-se de uma condição de necrose que afeta os ossos gnáticos, que geralmente ocasiona em exposição necrótica óssea e sintomatologia dolorosa severa, a variar de acordo com o estágio da lesão. Essa condição impacta a qualidade de vida do indivíduo, principalmente quando atinge estágios mais avançados de acometimento ósseo, por esse motivo é evidente a importância do diagnóstico precoce desta condição (BROZOSKI *et al*, 2012).

Assim, fica clara a relevância do entendimento da osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos por parte dos cirurgiões dentistas, além de compreender o mecanismo de ação dessa patologia, fatores de risco, prevenção e principalmente métodos eficazes e atuais de tratamento, uma vez que, devido à etiologia da doença pode-se considerar que o cirurgião dentista é o profissional de maior competência para executar uma terapêutica coerente à osteonecrose dos maxilares.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 REFERENCIAL TEÓRICO

O objeto de estudo deste artigo é explanar as diferentes terapêuticas em quadros estabelecidos de osteonecrose dos maxilares, bem como os meios de se evitar exposição óssea necrótica quando são indispensáveis intervenções cirúrgicas em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, denosumabe e antiangiogênicos, os quais apresentam alto risco de osteonecrose dos maxilares, na qual é especialmente associada ao uso destes medicamentos.

2.1.1 Conceito e aspectos relacionados aos fármacos

O primeiro relato da osteonecrose dos maxilares foi reconhecida por Marx (2003), no qual manteve-se relacionada principalmente ao uso de bisfosfonatos, conseqüentemente, a osteonecrose foi conceituada pela AAOMS em 2007 como Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Bisfosfonatos (ONMB). Desde o conhecimento desta condição a ONMB passou a ser reconhecida como sendo de grande relevância da qualidade de vida dos indivíduos (BROZOSKI *et al*, 2012).

No entanto, com o avanço da indústria farmacêutica observou-se o crescimento dos relatos de casos da osteonecrose dos maxilares induzida por diferentes classes medicamentosas, além dos bisfosfonatos, como o denosumabe, e medicamentos antiangiogênicos. Com base nisso, esta condição passou a ser conceituada como Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos (MRONJ) (HOCKMULLER *et al* 2021).

As drogas atuantes no processo de antirreabsorção óssea, como bifosfonatos e outros medicamentos como denosunabe, apresentam como mecanismo de ação

principal a interrupção da diferenciação e função exercida pelos osteoclastos, de modo a aumentar sua apoptose. Como consequência desse processo obtemos a redução da reabsorção e remodelação óssea. Além disso, medicamentos antiangiogênicos atuam de modo a reduzir a neoformação de vasos sanguíneos, o que suprime o fornecimento da irrigação sanguínea ao tecido ósseo (RUGGIERO, *et al* 2014).

Os fármacos citados anteriormente são utilizados em diversas modalidades de tratamento, como: os antiangiogênicos que debelam doenças oriundas da neoformação vascular para sua evolução e metastização, como o câncer de mama, renal e de cólon; e os antirreabsortivos segmentados na classe dos Bifosfonatos (BF's), que assistem as desordens associadas à extensa reabsorção óssea e perda de densidade óssea, como a osteoporose, osteopenia, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástases ósseas e na classe dos Denosumabes, atuam impedindo a ação osteoclástica provocando um desequilíbrio no processo de remodelação óssea (CAMINHA *et al*, 2019 & SANTOS; SOBRINHO, 2020).

Os bisfosfonatos apresentam uma meia-vida plasmática longa, o que pode levar a um acúmulo significativo da droga no esqueleto com o uso prolongado. Em contrapartida, o Denosumabe não se acumula de tal maneira no osso e detém uma meia-vida na circulação muito mais curta, o que torna seus efeitos facilmente reversíveis após o uso. Isso pode ser relevante ao tomar decisões sobre o tratamento e sua duração, dependendo das necessidades e condições específicas do paciente. (RUGGIERO & WOO, 2008).

A potência e a via de administração dos fármacos são reconhecidas como determinantes fatores de risco. Os bisfosfonatos podem ser administrados via endovenosa (EV) ou via oral (VO). Cada uma dessas modalidades de uso possui indicações específicas e exerce distintas influências no risco de ocorrência de osteonecrose dos maxilares (MRONJ). A via de administração endovenosa favorece uma maior biodisponibilidade do medicamento, contribuindo, assim, para um aumento do risco em relação à administração oral de bisfosfonatos.

Tabela 1: Vias de administração.

Nome Comercial	Medicamento	Classe	Via de Administração
Actonel® Risedross®	Risedronato	Antirreabsortivos	Oral
Aredia®	Pamidronato	Antirreabsortivos	Endovenosa
Avastin®	Bevacizumabe	Antiangiogênico	Endovenosa
Denaxa®	Denosumab	Denosumab	Subcutânea
Eylia®	Aflibercepte	Antiangiogênico	Endovenosa
Fosamax® Osteoform®	Alendronato	Antirreabsortivos	Oral
Lucentis®	Ranibizumabe	Antiangiogênico	Endovenosa
Prolia®	Denosumab	Denosumab	Subcutânea
Zometa®	Zoledronato	Antirreabsortivos	Endovenosa

Fonte: Autores, 2023.

De mesmo modo, fármacos com maior potência favorecem o aumento exponencial da probabilidade de desenvolvimento da MRONJ. Além disso, devido à sua natureza cumulativa, a extensão da terapia com bisfosfonatos representa igualmente um fator de risco significativo para o desenvolvimento dessa complicação e necessita de atenção especial (RUGGIERO *et al.*, 2014; YAROM *et al.*, 2019).

Apesar do percentual de risco apresentar-se relativamente reduzido, a severidade da doença e as complexidades envolvidas no diagnóstico preciso ratifica quaisquer intervenções preventivas. De modo semelhante, permanecem debates na literatura científica no que diz respeito à suspensão ou não da medicação conforme a demanda por procedimentos dentoalveolares. Pesquisas abordam a necessidade de considerar a interrupção do tratamento com bifosfonatos dois meses antes do procedimento cirúrgico, em indivíduos que mantiveram uso desse fármaco por quatro anos ou mais, de modo a mitigar os riscos de desenvolver a MRONJ. No entanto, essa questão permanece questionável (RUGGIERO *et al.*, 2014).

2.1.2 Osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose apresenta-se clinicamente com a presença de dor intensa, distúrbios de cicatrização, inflamação, formação de fístula, eritema, fraturas patológicas mandibulares, edemas, comprometimento do nervo alveolar inferior e exposição óssea necrótica, variando de poucos milímetros a áreas maiores resultando na permanência assintomática por semanas, meses ou anos (OTTO *et al* 2012).

Os fatores de risco relacionados à essa patologia incluem: a idade do paciente, câncer, osteoporose, osteopenia, fatores anatômicos locais, tratamento cirúrgico, presença de doença inflamatória na mucosa oral, uso de próteses removíveis, condições sistêmicas que possam diminuir o aporte de oxigênio tecidual, exposição a agentes quimioterápicos e hábitos como o tabagismo (CARVALHO *et al* 2018 & RUGGIERO *et al*, 2014).

A prevalência da MRONJ pode variar amplamente, de 0,04% a 16%, dependendo da droga utilizada e do tempo de terapia. Entre pacientes oncológicos, que frequentemente recebem altas doses de drogas antirreabsortivas e/ou antiangiogênicas, o risco de MRONJ é maior, especialmente quando essas drogas são combinadas com quimioterápicos e corticosteróides. Por outro lado, em pacientes com osteoporose ou outras condições benignas que requerem esses medicamentos, as drogas geralmente têm menor potência e doses menores, o que reduz o risco de MRONJ. É importante que os profissionais de saúde considerem esses fatores ao prescrever esses medicamentos e monitorem de perto os pacientes em risco. (RUGGIERO *et al*, 2014).

O diagnóstico, por sua vez, depende do histórico médico e exame clínico do paciente. Segundo a AAOMS (2007) distúrbios inflamatórios ou infecciosos nos tecidos adjacentes ocasionam a sintomatologia dolorosa na lesão exposta em 60% dos casos. No entanto, a falta de esclarecimentos acerca dessa patologia dificulta seu diagnóstico e tratamento. Com base nisso, considera-se que todo o indivíduo em terapia antireabsortiva ou antiangiogênica apresenta risco para o desenvolvimento da osteonecrose relacionada a medicamentos (YAROM *et al* 2019).

2.1.3 Estágios e tratamento

Outrossim, a capacitação do cirurgião-dentista para realizar o tratamento de uma patologia de difícil manejo, requer a aquisição do conhecimento durante a anamnese pela ausência de perguntas incisivas e o demérito com a saúde integral do paciente; e além disso, a carência do diagnóstico diferencial com outras enfermidades, como: osteomielite, osteorradionecrose, mucosite e doenças periodontais, faz com que os casos de MRONJ não sejam notificados. Quando diagnosticada, compreender os estágios de progressão da doença é vital para intervir na progressão da enfermidade, uma vez que tratamentos imprudentes e incompatíveis, podem fazer com que o indivíduo evolua de estágios iniciais para mais avançados. Segundo Ruggiero et al, (2014), a classificação dos estágios variam de 0 a 3, sendo:

- ❖ **Estágio 0:** Consiste na variante de osso não exposto em pacientes tratados com AG ou AR;
- ❖ **Estágio 1:** Exposição óssea necrótica ou presença de fístula perceptível à sondagem, mas com ausência de sintomatologia e sinais de infecção. Pode ser observado radiograficamente com achados inespecíficos;
- ❖ **Estágio 2:** Exposição óssea necrótica ou presença de fístula perceptível à sondagem, mas com presença de sintomatologia dolorosa e sinais de infecção. Pode ser observado radiograficamente com achados inespecíficos;
- ❖ **Estágio 3:** Exposição óssea necrótica ou presença de fístula perceptível à sondagem, mas com presença de sintomatologia dolorosa e sinais de infecção, associado com pelo menos uma dessas condições: osso necrótico que se estende além do osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, osteólise que percorre até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar.

Por consequência, o tratamento para osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos varia de acordo com o estágio da doença, todavia, quando instalada a terapêutica é controversa e não apresenta protocolo padrão de tratamento a ser seguido. A finalidade do tratamento é voltado à redução da infecção e aliviar a dor, de modo descontinuar a progressão da enfermidade, sendo indicados:

Tabela 2: Conduta terapêutica frente a MRONJ.

Terapêutica	Preventiva	Estágio 0	Estágio 1	Estágio 2	Estágio 3
Higiene Bucal	x	x	x	x	x
Enxaguante Bucal (Clorexidina)	x	x	x	x	x
Antibioticoterapia	x	x	x	x	x
Cirurgia Minimamente Invasiva			x	x	x
Ressecção e Debridamento Cirúrgico				x	x
Oxigênio Hiperbárico	x	x	x	x	x
Terapia de ozônio			x	x	x
Laserterapia de Baixa Intensidade	x	x	x	x	x
Membrana PRF	x		x	x	x
Corpo Adiposo da Bochecha					x

Fonte: Autores, 2023.

Apesar de ser importante prevenir e recomendar que o paciente realize acompanhamento odontológico prévio a terapia com AG ou AR com a finalidade de reduzir possíveis focos de infecção, é válido destacar que quando intervenções cirúrgicas forem indispensáveis, o cirurgião dentista deve possuir métodos conservadores para conduzir o tratamento de modo a mitigar os riscos envolvidos para o desenvolvimento da MRONJ (HOCKMULLER *et al*, 2021).

Com base nesta afirmativa, a terapia com antibióticos é amplamente endossada em 95% dos estudos revisados e demonstra maior eficácia quando associada a outras intervenções, notadamente desbridamento ósseo e/ou procedimentos cirúrgicos. A terapia com laser de baixa potência (LLLT), por outro lado, emerge como uma abordagem mais eficaz quando combinada com a terapia antibiótica e desbridamento ósseo. Em contraste, a Oxigenação Hiperbárica apresentou resultados variados, com taxas de sucesso oscilando entre 25% e 90% (RIBEIRO *et al*, 2018).

Além disso, a terapia que emprega plasma rico em plaquetas em associação com antibióticos apresentou resultados favoráveis em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas, atingindo uma taxa de cura superior a 80%. Adicionalmente, a ozonioterapia, apesar de ser considerada uma abordagem pouco convencional, demonstrou eficácia com taxas de sucesso de 60,6% e 100% na resolução de 57 e 10 casos, respectivamente (RIBEIRO *et al*, 2018).

Após a manifestação da lesão, o Cirurgião-Dentista deve adotar as abordagens preconizadas pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) para a resolução da condição, que incluem o uso de antibióticos (ATB), a utilização de enxaguatórios bucais contendo 0,12% de gluconato de clorexidina, o tratamento da dor, o desbridamento ósseo quando indicado e a prevenção de infecções. Além disso, é imperativo manter-se atualizado sobre as novas e eficazes opções terapêuticas que surgem (RIBEIRO *et al*, 2018).

2.2 METODOLOGIA

Para essa escrita foram utilizados como parâmetro de pesquisa as seguintes bases de dados: Lilacs, PUBMED, Scielo e Google Acadêmico. Foram utilizados os descritores: “osteonecrosis of the jaws” e “bisphosphonate”, “Dental Treatment”, “Medicines”. Para a condução e delineamento desta pesquisa foram incluídos artigos científicos publicados a partir do ano de 2006 até os dias atuais disponibilizados gratuitamente e integralmente online.

A análise e seleção dos artigos ocorreu por meio da leitura do título e resumo com o propósito de avaliar a coerência do trabalho a ser selecionado. Além disso, os critérios de inclusão são estudos que discorrem sobre a relação da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. Como critério de exclusão têm-se artigos que não dispõem de informações precisas e análises efetivas acerca do mecanismo de ação dos antiangiogênicos, bisfosfonatos e desonumabe; a influência de fármacos no tratamento odontológico e as informações sobre Osteonecrose dos maxilares, bem como as formas clínicas de aplicação desses medicamentos e a reincidência exacerbada de informações similares.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme evidenciado pelas investigações e pesquisas, um total de 22 artigos foram selecionados. No entanto, somente 13 desses estudos atenderam aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos para esta revisão, resultando na remoção de 9 artigos. A Tabela 1 exemplifica as publicações incluídas de acordo com o autor, categorizando o título, objetivo dos estudos e as considerações finais dos mesmos.

Tabela 3: Resultados dos Artigos Selecionados

Autores e Ano	Artigo	Objetivo	Considerações Finais
BROZOSKI, M.A.; TRAINA, A.A.; DEBONI, C.Z.; MARQUES, M.M.; NACLÉRIO-HOMEM, M.G. 2012	Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.	Apresentar uma revisão sobre a ONMB, com enfoque na sua etiopatogenia e as formas reportadas de tratamento.	A comunicação do médico que realiza a prescrição da medicação com o cirurgião-dentista do paciente é fundamental para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a ONMB antes do início da terapia medicamentosa.
CAMINHA R.D.; CHICRALA G.M.; JUNIOR, L. A. S.; SANTOS, P. S. D. S. 2019	Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos.	Traçar o perfil dos pacientes acometidos por osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos e identificar os principais fatores de risco.	É de extrema importância que os pacientes que iniciarão tratamento com agentes antiangiogênicos realizem avaliação odontológica criteriosa previamente à terapia visando à adequação da cavidade oral, prevenindo infecções e a necessidade de procedimentos invasivos, e evitando, assim, a osteonecrose dos maxilares.
CARVALHO, L. N. V.; DUARTE, N. T.; FIGUEIREDO, M. A.; ORTEGA, K. L.. 2018	Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção.	—	Para prevenir e executar um diagnóstico precoce, diminuindo a morbidade para o paciente, todos os pacientes que tenham o diagnóstico de uma doença que necessite terapias antirresorptivas ou antiangiogênicas devem ser encaminhados para avaliação odontológica logo após o diagnóstico

<p>HOCKMULLER, M.; VELASKI, D. P.; KOTH, V. S.; BARBIERI, S.. 2021</p>	<p>Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos.</p>	<p>Revisar a literatura sobre MRONJ com ênfase nos critérios de prevenção, diagnóstico e tratamento.</p>	<p>A baixa resposta dessa enfermidade às terapias instituídas faz da prevenção ao desenvolvimento da MRONJ a conduta mais adequada, e para isso é necessário um acompanhamento sistemático de todos usuários das drogas que apresentam esse efeito adverso.</p>
<p>JÚNIOR, A. A. C. P.; MACEDO, L. M.; MOREIRA, L. Í. R.; ALVES, J. F. C. S.; LACERDA, J. C. T. 2017</p>	<p>Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos.</p>	<p>Descrever a ocorrência de áreas de exposição óssea mandibular em um paciente que fez uso do ácido zolendrônico bem como apresentar a abordagem terapêutica.</p>	<p>De acordo com a literatura consultada, pode-se concluir que a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BFs é uma complicação de difícil manejo na clínica odontológica, podendo trazer grande morbidade e sequelas aos pacientes.</p>
<p>OTTO, S.; SCHREYER, C.; HAFNER, S.; GERSON, M.; EHRENFELD, M.; STURZENBAUM, PAUTKE, C.. 2012</p>	<p>Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment.</p>	<p>Elucidar os fatores de risco, apresentação clínica e localização da ONM, bem como as possíveis influências da ONM nos protocolos de tratamento oncológico.</p>	<p>Através desse estudo, pode-se concluir que embora diversas descobertas tenham sido feitas desde o aparecimento da patologia até o momento presente, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas para que se consiga chegar a um protocolo de tratamento adequado.</p>
<p>RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEBROTRA, B.; O'RYAN, F.. 2014</p>	<p>American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.</p>	<p>Fornecer estimativas de risco de desenvolvimento de MRONJ, comparações dos riscos e benefícios de medicamentos relacionados à osteonecrose da mandíbula (ONM) para facilitar a tomada de decisões.</p>	<p>É necessário apoio governamental e institucional contínuo para elucidar ainda mais os mecanismos fisiopatológicos subjacentes da MRONJ nos níveis celular e molecular. Além disso, estratégias aprimoradas para prevenção, redução de risco e tratamento de MRONJ precisam ser desenvolvidas</p>

<p>RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. 2006</p>	<p>Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management</p>	<p>Revisão dos antecedentes deste fenômeno e oferecimento das diretrizes no diagnóstico e tratamento, enfatizando o importante papel do cirurgião dentista no diagnóstico e manejo dos pacientes afetados.</p>	<p>Este artigo serve para alertar cirurgião dentistas sobre a complicação potencial da necrose óssea em pacientes que recebem terapia com bifosfonatos e propõe uma diretriz para diagnóstico, estadiamento e tratamento.</p>
<p>SANTOS, P. S. F. L.; SOBRINHO, A. L. P. C. 2020</p>	<p>Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos.</p>	<p>Discutir os conhecimentos acerca do mecanismo de ação desses fármacos e sua relação no atendimento dos pacientes odontológicos, buscando novas atualizações que possam auxiliar no melhor entendimento da etiopatogenia.</p>	<p>Embora diversas descobertas tenham sido feitas desde o aparecimento da patologia até o momento presente, muitas pesquisas ainda precisam ser realizadas para que se consiga chegar a um protocolo de tratamento adequado.</p>
<p>SOUZA, L.N.; SOUZA, A.C.R.A.; MARI, V.F.A.; BORGES, A.P.N.; ALVARENGA, R.L. 2009</p>	<p>Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico</p>	<p>Revisar os fatores etiológicos, os mecanismos de ação destes medicamentos, seus efeitos adversos e possíveis tratamentos, além de descrever um caso clínico, tendo em vista a dificuldade do tratamento e o risco de intervenções cirúrgicas.</p>	<p>O uso crônico de medicamentos da classe dos bisfosfonatos pode levar à osteonecrose dos maxilares, de causa ainda desconhecida; Qualquer intervenção odontológica óssea pode desencadear o processo.</p>
<p>STARLING, I. R. N. 2018</p>	<p>Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: Relato de caso e revisão de literatura.</p>	<p>Realizar uma revisão de literatura do assunto e pontuar os aspectos mais importantes da MRONJ, incluindo suas características clínicas e radiográficas, histórico, fatores de risco, tratamento, adjuvantes e relatar um caso clínico relacionado ao tema.</p>	<p>De acordo com a revisão de literatura e com o caso descrito conclui-se que: A prevenção ainda se faz a melhor estratégia para o não surgimento de casos, sendo importante a criação de protocolos de tratamentos odontológicos prévios ao início do uso das drogas anti reabsortivas.</p>

<p>VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; GUIDOTTI, R.; NAMMUOR, S.. 2012</p>	<p>Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients</p>	<p>O objetivo deste trabalho é apresentar uma revisão concisa que possa dar ao especialista os meios para conhecer, compreender e gerir esta doença com base no conhecimento atual.</p>	<p>Um tratamento cirúrgico precoce assistido por laser poderia dar melhores resultados em comparação com a abordagem médica, e o procedimento mini-invasivo com laser Er:YAG é uma opção promissora para o manejo da BRONJ.</p>
<p>YAROM, N.; SHAPIRO, C. L.; PETERSON, D. E.; POZNAK, C. H. V.; BOHLKW, K.; RUGGIERO, S. L.; MIGLIORATI, C. A.; KHAN, A.; MORRISON, A.; ANDERSON, H.; MURPHY, B. A.; ALSTON-JOHNSON, D.; MENDES, R. A.; BEADLE, B. M.; JENSEN, S. B.; SAUNDERS, D. P. 2019</p>	<p>Medication-related osteo-necrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Fonte: Autores, 2023 A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos pode ser considerada como um severo efeito adverso da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênic a, na qual quando instalada, há extrema dificuldade de ablação e cicatrização desta</p>	<p>Fornecer orientação sobre as melhores práticas na prevenção e manejo da osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) em pacientes com câncer.</p>	<p>Permanece incerto se os BMAs devem ser descontinuados antes da cirurgia dentoalveolar. O estadiamento da MRONJ deve ser realizado por um clínico com experiência no manejo da MRONJ. Medidas conservadoras compreendem a abordagem inicial do tratamento da MRONJ.</p>

	<p>condição. Sobretudo pela ausência atual de predileção. De acordo com pesquisas há maior acometimento do sexo feminino pela osteonecrose (MIGLIORATI <i>et al.</i> 2005 apud SOUZA <i>et al</i>, 2009).</p> <p>Em contrapartida, outros estudos relatam maior acometimento no sexo masculino (DIMOPOULO <i>S et al.</i> 2006 apud SOUZA <i>et al</i>, 2009). Visto isso, fica evidente a importância de novos estudos para compreender a</p>		
--	--	--	--

	<p>prevalência desta condição, uma vez que o câncer de mama é a segunda maior doença de base para o desenvolvimento da MRONJ quando associada aos antiangiogênicos, sendo preponderante em pacientes do sexo feminino.</p> <p>Além disso, entender a dinâmica da via de administração dos fármacos e de que modo esta contribui como fator de risco é fundamental. Pacientes que utilizam a via</p>		
--	---	--	--

	<p>endovenosa (EV) como meio de administração medicamentos a detém maior biodisponibilidade do fármaco no organismo se comparado com a via oral, o que predispõe ao maior acúmulo da droga no tecido ósseo. Consequentemente, os pacientes usuários de medicamentos por EV apresentam maior potencial para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares. Com base nisso, é factível afirmar que a via de</p>		
--	---	--	--

	<p>administração do BF pode ser associada à ocorrência da MRONJ (RUGGIERO <i>et al</i>, 2014).</p> <p>clinical practice guideline.</p>		
--	--	--	--

Segundo Brozosky (2012) pacientes que utilizam a EV apresentam prevalência entre 1%–10%, enquanto os que empregam a via oral apresentam prevalência entre 0,00007%–0,04%.

Neste viés, existem evidências limitadas sobre os benefícios da descontinuação dos medicamentos antireabsortivos anterior aos procedimentos dentoalveolares, uma vez que os riscos assumidos com a interrupção medicamentosa podem provocar danos potenciais à sua doença de base, como nos casos de osteoporose, osteopenia, mieloma múltiplo e câncer de mama (YAROM *et al*, 2019).

Desta forma, a terapia com AG e AR é um relevante fator de risco da osteonecrose maxilar, nesta visão é necessário cuidados odontológicos prévios ao início do tratamento com esses fármacos, de modo a evitar intervenções cirúrgicas posteriores, que possam desencadear a MRONJ. Em relação a suspensão de maneira prudente dessas classes medicamentosas, a literatura demonstra-se questionável, como descrito acima, uma vez que a meia-vida plasmática pode variar até 10 anos, na qual promove uma concentração substancial do fármaco no esqueleto, sendo imprescindível uma interrupção prolongada para sua eliminação do organismo humano (BROZOSKI *et al*, 2012).

Ademais, estudos demonstram grande variação no que diz respeito a meia-vida dos fármacos relacionados a indução da osteonecrose. Os bifosfonatos apresentam-se com pouco potencial de interrupção medicamentosa em função da meia-vida plasmática longa, ao passo que evidências iniciais relatam que os denosumabes detêm meia-vida curta, o que pode justificar a descontinuação deste

com finalidade de mitigar os riscos para a MRONJ. Todavia, em todos os casos os riscos e benefícios devem ser ponderados (YAROM *et al*, 2019).

Além disso, o desenvolvimento da MRONJ depende de dois autores fundamentais, o paciente e o cirurgião-dentista, por isso, é necessária a elaboração de uma anamnese satisfatória para compreensão do estado de saúde do indivíduo e o correto diagnóstico. Uma vez que o paciente é responsável por informar o profissional a respeito das suas comorbidades e fármacos utilizados para sua compensação. Todavia, alguns pacientes desconhecem a relação desses medicamentos e os impactos da meia-vida com seu estado de saúde geral e as possíveis repercussões na cavidade bucal, pois desconsideram a relevância em relatar os fármacos utilizados, principalmente, os administrados em períodos de tempo maiores. Carecendo de um cuidado minucioso durante a anamnese por parte do cirurgião-dentista.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conduta do cirurgião dentista frente ao paciente que faz uso de medicamentos antiangiogênicos, denosumab e/ou antitreabsortivos deve ser feita de maneira cautelosa, uma vez que alguns pacientes não compreendem a séria relação que esses fármacos têm com a sua condição de saúde bucal. Assim, o cirurgião-dentista deve possuir métodos que conduzam ao diagnóstico diferencial como, também, tratamentos eficazes, em especial aos pacientes que necessitam de tratamentos de emergência ou urgência. Sobretudo, quando detém o domínio de tratamentos adjuvantes, que otimizam as condutas convencionais e elevam a taxa de sucesso, proporcionando maior conforto e segurança durante tratamentos não eletivos, evitando assim, o desenvolvimento da MRONJ.

REFERÊNCIAS

BROZOSKI, M. A.; TRAINA, A. A.; DEBONI, C. Z.; MARQUES, M. M.; NACLÉRIO-HOMEM, M.G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v 2, pag 260-270. 2012.

CAMINHA, R. D.; CHICRALA, G. M.; JUNIOR, L. A. S.; SANTOS, P. S. D. S.. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos.

Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein. São Paulo, 2019 ;17(3):eRW4628. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RW4628

CARVALHO, L. N. V.; DUARTE, N. T.; FIGUEIREDO, M. A.; ORTEGA, K. L.. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Revista CES Odontologia.** 2018; 31(2): 48-63.

HOCKMULLER, M.; VELASKI, D. P.; KOTH, V. S.; BARBIERI, S.. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. **Revista Brasileira Multidisciplinar,** Vol. 24, número 2. 2021.

JÚNIOR, A. A. C. P.; MACEDO, L. M.; MOREIRA, L. Í. R.; ALVES, J. F. C. S.; LACERDA, J. C. T. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bifosfonatos. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, Camaragibe** v.17, n.1, p. 40-45, jan./mar. 2017.

JUNIOR, Dair Jocely Enge; FONSECA, Eduardo Kaiser Ururahy Nunes; CASTRO, Adham do Amaral; BATISTA, Eduardo; SANTOS, Durval do Carmo Barros; ROSEMBERG, Laercio Alberto. Avascular necrosis: radiological findings and main sites of involvement – pictorial essay. **Radiologia Brasileira,** 2019 Mai/Jun;52(3):187–192.

OTTO, S.; SCHREYER, C.; HAFNER, S.; GERSON, M.; EHRENFELD, M.; STURZENBAUM, S.; PAUTKE, C.. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery,** v.40, n.4, p.9-303, 2012.

RIBEIRO, Guilherme H.; CHRUN, Emanuely S.; DUTRA, Kamile L.; DANIEL, Filipe I.; GRANDO, Liliane J.. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology,** 2018; 84:102-8.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEBROTRA, B.; O'RYAN, F.. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal Oral Maxillofacial Surgery,** 72:1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S. L.; FANTASIA, J.; CARLSON, E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**. Vol. 102 No. 4 October 2006

SANTOS, P. S. F. L.; SOBRINHO, A. L. P. C. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. **Journal Of Public Health Dentistry**. 11(1):25-32. doi: 10.17267/2596-3368dentistry v11v1.2601, 2020.

SOUZA, L.N.; SOUZA, A.C.R.A.; MARI, V.F.A.; BORGES, A.P.N.; ALVARENGA, R.L. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial** Vol. 50, N°4, 2009.

STARLING, I. R. N. Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: Relato de caso e revisão de literatura. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos. **Faculdade de odontologia Universidade Federal de Minas Gerais**, Belo Horizonte, 2018.

VESCOVI, P.; MERIGO, E.; MELETI, M.; MANFREDI, M.; GUIDOTTI, R.; NAMMUOR, S.. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. **Journal Of Oral Pathology & Medicine**., v.41, n.3, p.21-214, 2012.

YAROM, N.; SHAPIRO, C. L.; PETERSON, D. E.; POZNAK, C. H. V.; BOHLKW, K.; RUGGIERO, S. L.; MIGLIORATI, C. A.; KHAN, A.; MORRISON, A.; ANDERSON, H.; MURPHY, B. A.; ALSTON-JOHNSON, D.; MENDES, R. A.; BEADLE, B. M.; JENSEN, S. B.; SAUNDERS, D. P.. Medication-related osteo-necrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270–2290, 2019.