

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ANDERSON FELIPE FERNANDES LEANDRO

**MANEJO ODONTOLÓGICO DOS PACIENTES EM USO DE ANTI-
REABSORTIVOS ÓSSEOS: REVISÃO DE LITERATURA**

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

ANDERSON FELIPE FERNANDES LEANDRO

MANEJO ODONTOLÓGICO DOS PACIENTES EM USO DE ANTI-REABSORTIVOS
ÓSSEOS: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador(a): Prof. Esp. Eduardo Fernando Chaves
Moreno

JUAZEIRO DO NORTE-CE
2020

ANDERSON FELIPE FERNANDES LEANDRO

**MANEJO ODONTOLÓGICO DOS PACIENTES EM USO DE ANTI-
REABSORPTIVOS ÓSSEOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em
Odontologia do Centro Universitário Doutor Leão
Sampaio, como pré-requisito para obtenção do grau
de Bacharel.

Orientador(a): Prof. Esp. Eduardo Fernando Chaves
Moreno

Aprovado em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.(a) Orientador – nome completo com titulação

Prof.(a) Examinador 1 – Nome completo com titulação

Prof.(a) Examinador 2– Nome completo com titulação

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus que sem ele eu não teria chegado aonde eu cheguei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família inteira, principalmente meus pais Pedro e Vanderléia;

Ao meu irmão Plínio e a todos os meus amigos , inclusive a Carlos, Hiorrany, Thayane, Anna Paula, Beatriz e Bárbara pela amizade e cumplicidade durante os cinco anos que se passaram da graduação;

Por fim ao Alexandre Barbosa que na reta final foi essencial na minha vida acadêmica, me ajudando e tornando-se um amigo.

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares é a morte de um segmento de osso causada pela perda de suprimento de sangue, ocorre predominantemente após procedimentos dentários em pacientes que foram submetidos a tratamento com medicamentos antirreabsortivos. Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos análogos do pirofosfato endógeno e atuam no mecanismo de reabsorção do tecido ósseo, sendo associados à osteonecrose do maxilar(ONM). O objetivo deste estudo é analisar a literatura relacionada ao manejo odontológico dos pacientes com osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso das medicações antirresorptivas. Esse estudo consiste em uma revisão da literatura em que foram considerados para critérios de inclusão artigos científicos, com buscas manuais em português, inglês e espanhol, relatos de caso, revisões da literatura e pesquisa, durante os anos de 2009 a 2020. Foram excluídos comentários de literatura, editoriais, comunicações e cartas ao editor, além dos trabalhos publicados antes do ano 2009. A literatura analisada foi obtida em bases de dados científicos como *Scielo*, *Bireme*, *Pubmed*. Na década de 60, os bifosfonatos surgiram como arma terapêutica em patologias com alto índice de reabsorção óssea, sendo hoje, fármacos de primeira escolha no tratamento da osteoporose. Os bifosfonatos fazem parte de um grupo de Medicamentos Anti-reabsortivos que formam uma família que é prescrita para comorbidades como osteoporose, neoplasias malignas e mieloma múltiplo. A incidência da osteonecrose dos Maxilares relacionada ao uso de Medicamentos Anti-reabsortivos ósseos têm aumento de forma acentuada devido do número de prescrições realizadas no tratamento de: patologias malignas ósseas , metástases e osteoporose. Sua etiologia não está totalmente esclarecida no meio científico, entretanto é certo que o uso de bifosfonatos por pacientes oncológicos está diretamente ligado a essa patogênese, sendo a mesma de difícil tratamento. Considerando a tendência mundial de aumento da terapia com Medicamentos Anti-reabsortivos e sua alta dependência, o manejo dos pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos é bastante desafiador, uma vez que intervenções cirúrgicas e médicas podem não erradicar esse processo, e na maioria das vezes potencializam e/ou desencadeiam o início da patologia. O tratamento tem como finalidade preservar a qualidade de vida controlando a dor e a infecção e prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose.

Palavras-chave: Bisfosfonatos, Odontologia. Osteonecrose. Oxigenoterapia. Tratamento.

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaws is the painful exposure of the necrotic jaw bone, which occurs predominantly after dental procedures in patients who have received treatment with antiresorptive drugs. Bisphosphonates (BFs) are drugs analogous to endogenous pyrophosphate and act in the bone tissue reabsorption mechanism, being associated with osteonecrosis of the jaw (ONM). The aim of this study is to analyze the literature related to the dental management of patients with osteonecrosis of the jaws resulting from the use of antiresorptive medications. This study consists of a literature review in which scientific articles and books were considered for inclusion criteria, as well as manual searches in Portuguese, English and Spanish, case reports, literature reviews and research, from 2009 to 2020. Comments on literature, editorials, communications and letters to the editor were excluded, in addition to works published before 2009. The analyzed literature was obtained from scientific databases as Scielo, Bireme, Pubmed. In the 1960s, bisphosphonates emerged as a therapeutic weapon in pathologies with a high bone resorption rate, and today they are drugs of first choice in the treatment of osteoporosis. Bisphosphonates are part of a group of anti-resorptive medications that form a family that is prescribed for comorbidities such as osteoporosis, malignancies and multiple myeloma. Jaw Osteonecrosis related to the use of Bone Anti-resorptive Drugs continues to increase its incidence due to the sharp increase in the number of prescriptions made by doctors in the treatment of malignant bone pathologies and metastases and osteoporosis. Its etiology is not fully understood in the scientific world, however it is certain that the use of bisphosphonates by cancer patients is directly linked to this pathogenesis, the same being difficult to treat. Considering the worldwide trend of increasing therapy with Anti-resorptive Medicines and their high dependence, the management of patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis is quite challenging, since surgical and medical interventions may not eradicate this process, and in most cases they potentiate and / or trigger the onset of pathology. Treatment aims to preserve the quality of life by controlling pain and infection and preventing the development of new areas of necrosis. since surgical and medical interventions may not eradicate this process, and in most cases they potentiate and / or trigger the onset of the pathology. Treatment aims to preserve the quality of life by controlling pain and infection and preventing the development of new areas of necrosis. since surgical and medical interventions may not eradicate this process, and in most cases they potentiate and / or trigger the onset of the pathology. Treatment aims to preserve the quality of life by controlling pain and infection and preventing the development of new areas of necrosis.

Key words: Bisphosphonates. Dentistry. Osteonecrosis. Oxygen therapy. Treatment.

LISTA DE SIGLAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais
AM	Medicamentos Anti-reabsortivos
ATB	Antibiótico
BFS	Bisfosfonatos
BRONJ	Osteonecrose do Maxilar Relacionada com Bifosfonato
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
MRONJ	Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos
ONMAB	Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos
ONM	Osteonecrose dos Maxilares
ONMB	Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bifosfonatos
RT	Radioterapia
ZA	Ácido Zoledrônico

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 METODOLOGIA.....	12
2.1 Tipo de estudo.....	12
2.2 Coleta de dados.....	12
2.2.1 Período que compreende o estudo.....	12
2.2.2 Fontes de informação.....	12
2.3 Critérios de elegibilidade.....	13
2.3.1 Critérios de inclusão.....	13
2.3.2 Critérios de exclusão.....	13
2.4 Aspectos éticos do estudo.....	13
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1 Resultados.....	21
3.2 Discussão.....	28
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares é definida como a exposição dolorosa do osso dos maxilares necrosado, ocorre predominantemente após a realização de procedimentos dentários em pacientes que foram submetidos a tratamento com Bifosfonatos. Comumente os Bifosfonatos são prescritos para a osteoporose, eles aumentam a densidade mineral óssea axial e promovem a redução da morbidade e mortalidade associadas às fraturas esqueléticas (RAJ *et al.*, 2016).

De acordo com Flores *et al.* (2016) A relação entre essa classe de medicamentos e a ocorrência de necrose óssea pós-tratamento odontológico apresenta um risco à saúde do paciente e, portanto, deve ser analisada por uma equipe multidisciplinar, a fim de reduzir os riscos e melhorar o prognóstico do caso.

Os bifosfonatos têm sido associados à osteonecrose do maxilar(ONM) ou do inglês Osteonecrosis of the Jaws (ONJ). Pacientes que utilizam a via intravenosa para (administração da medicação) apresentam maior prevalência da (ONM), em relação ao uso por via oral. A mandíbula é o principal local afetado, devido à alta taxa de remodelação óssea. A conscientização e o conhecimento da osteonecrose induzida pelo bifosfonato por médicos, dentistas e pacientes são fatores importantes de sua detecção precoce, diagnóstico, manejo e prevenção. O aconselhamento dos pacientes é uma medida preventiva essencial (EL OSTA *et al.*, 2015; MENEGHINI *et al.*, 2017).

A execução de procedimentos odontológicos como implantes osseointegrados e exodontias são apontados como o principal fator desencadeante das lesões encontradas. O aparecimento de lesões espontâneas pode estar associado a traumas decorrentes da presença de próteses móveis e regiões da mucosa bucal de menor espessura (FLORES *et al.*, 2016).

O estímulo dos Medicamentos Relacionados à Osteonecrose dos Maxilares (MBRONJ) no processo da pode estar correlacionado à cessação da remodelação e renovação óssea por meio da inibição do efeito dos osteoclastos por estes medicamentos. É importante que o CD saiba sobre o uso e duração da utilização de bifosfonatos por seus pacientes antes de realizar procedimentos invasivos, fator determinante para alcançar o sucesso (SANTOS *et al.*, 2016).

Com o aumento da expectativa de vida no Brasil, tivemos um aumento significativo na população idosa, com melhor qualidade de vida e acesso aos serviços de saúde. Nesse contexto, houve um aumento exponencial nos últimos anos na utilização das medicações anti-reabsortivas, para prevenção e/ou tratamento principalmente da osteoporose. Evidenciamos assim, a necessidade de esclarecer aos profissionais de Saúde e estudantes de odontologia os

potenciais riscos que podem ocorrer, sem o devido conhecimento, após a realização de alguns procedimentos odontológicos neste tipo de indivíduo.

Diante disso, o objetivo deste estudo é apresentar a partir da literatura relacionada, o manejo odontológico adequado dos pacientes em uso das medicações antirresorptivas.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO

Esse estudo configura uma revisão da literatura do tipo narrativa que aborda o manejo odontológico dos pacientes em uso de anti-reabsortivos ósseos.

2.2 COLETA DE DADOS

2.2.1. Período que compreende o estudo

Para a elaboração desse estudo, a pesquisa bibliográfica se deu entre o período de Fevereiro de 2020 a Novembro de 2020, abrangendo os artigos publicados entre os anos de 2009 e 2020. Diante da busca nas bases de dados para a coleta dos periódicos, foram utilizadas as seguintes palavras-chave e suas combinações para cada tipo de base de dados:

- **Pubmed:** Dentistry and Bisphosphonates; Dentistry and Osteonecrosis; Dentistry, Osteonecrosis and Oxygen Inhalation therapy;
- **Scielo:** Osteonecrose; Odontologia e Osteonecrose; Odontologia, Osteonecrose e Bisfosfonatos;
- **Google Acadêmico:** Odontologia e Osteonecrose; Osteonecrose, Tratamento e Oxigenoterapia; Odontologia, Osteonecrose e Bisfosfonatos;

2.2.2. Fontes de informação

A literatura analisada foi obtida em bases de dados científicos como PUBMED, SCIELO e Google Acadêmico utilizando os descritores odontologia, bifosfonatos, osteonecrose, tratamento e oxigenoterapia, assim como buscas manuais através de referências constantes nos artigos encontrados nas bases eletrônicas.

2.3 CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram selecionados todos os periódicos encontrados que atendiam os critérios de inclusão e que respondiam a pergunta norteadora com resultados relevantes para construção do referencial teórico.

2.3.1 Critérios de inclusão

A fim de especificar o máximo possível a revisão de literatura, foram considerados para critérios de inclusão artigos científicos, assim como buscas manuais através das referências constantes nos artigos encontrados nas bases eletrônicas publicados em português, inglês e espanhol, relatos de caso, revisões da literatura e pesquisa que estavam disponíveis de forma gratuita.

2.3.2 Critérios de exclusão

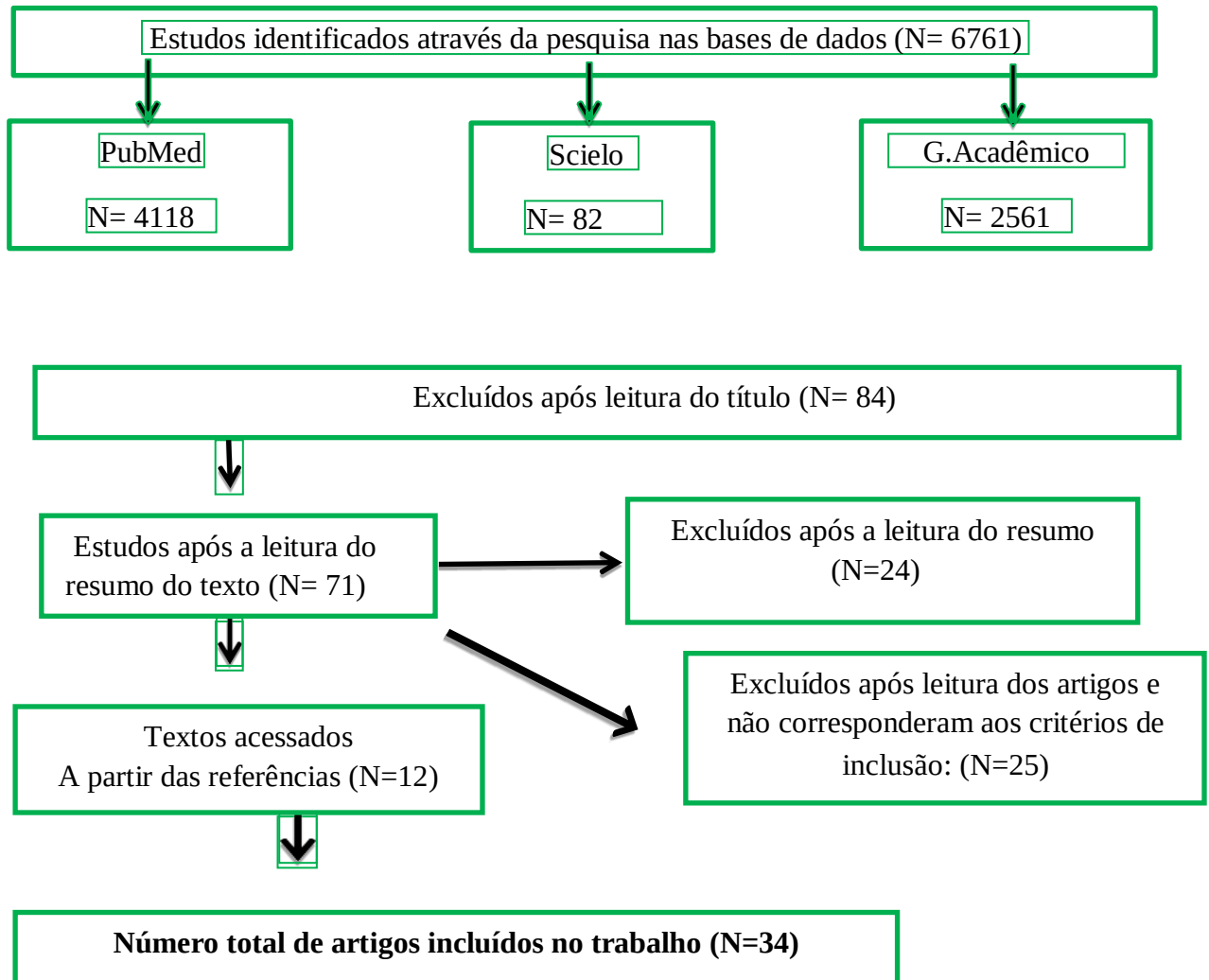
Foram excluídos comentários de literatura, editoriais, comunicações e cartas ao editor, além dos trabalhos publicados antes do ano 2009 e que não estavam disponíveis de forma gratuita, além daqueles que não apresentavam em seu objetivo resposta para a pergunta norteadora.

2.4. ASPECTOS ÉTICOS DO ESTUDO

Por se tratar de uma revisão de trabalhos científicos constantes em bases científicas, não utilizando ser humano ou animais para a elaboração deste trabalho, não houve a necessidade de passar pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), entretanto está em conformidade com a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

FLUXOGRAMA

Processo de seleção, inclusão e exclusão dos estudos.



3 REVISÃO DA LITERATURA

Os benefícios dos BFs, tanto em osteoporose quanto na oncologia, são claros e, portanto, a chave para minimizar o impacto do uso destes é identificar os pacientes com maior risco, definir métodos de detecção precoce e, em seguida, propor maneiras de erradicar a progressão para o desenvolvimento do osso exposto e/ou tratar aqueles que desenvolvem osso exposto (ALENÇA *et al.*, 2011).

As drogas conhecidas como bisfosfonatos é um análogo do pirofosfato em que quimicamente sua estrutura de dois fósforos intermediados por um oxigênio ($P - O - P$) onde o oxigênio é substituído por um carbono ($P - C - P$), o que confere a esse composto químico e ao medicamento uma alta resistência à hidrólise. Os radicais livres R1 e R2 estão ligados a um átomo de Carbono permitindo sua ligação às moléculas estruturais da hidroxiapatita ($Ca_{10}[PO_4]_6[OH]_2$). As células responsáveis pela remodelação óssea, Osteoclastos e Osteoblastos naturalmente desempenham uma atividade biológica equilibrada que se mantém em repouso até que um sinal bioquímico os ativa direcionando-os ao local para que desempenhem seu papel. Os bifosfonatos inibem a ação dos osteoclastos levando ao acúmulo de material ósseo não remodelado (CASAL *et al.*, 2012).

A ação dos Bisfosfonatos (BFs) gira em torno de inibir a reabsorção óssea por interferir nas vias de sinalização dos osteoclastos ou por induzir a apoptose destes. Alguns bisfosfonatos são à base de nitrogênio e tem sua ação ativada apenas após serem absorvidos a partir dos cristais de hidroxiapatita causando a desativação do osteoclasto na forma intracelular através da via dos isoprenoides e tem uma meia-vida longa por se acumular dentro da rede de cristais de hidroxiapatita do osso. Entretanto, aqueles que não possuem nitrogênio em sua composição não são tão potentes já que não se unem aos cristais de hidroxiapatita (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

Para Casal *et al.* (2012) a eficácia do uso de bisfosfonatos é indiscutível, entretanto oferece riscos à saúde do paciente, embora esses riscos seja baixos quando ocorre são considerados graves e a longo prazo levando a necessidade de uma essencial farmacovigilância. Os tratamentos com bisfosfonatos orais são realizados por longos períodos de tempo e sua meia-vida é longa, levando a um alerta sobre o possível aparecimento de efeitos adversos.

De acordo com Eguia, Bargan e Cardona (2020), os bisfosfonatos não são os únicos medicamentos capazes de provocar a Osteonecrose dos Maxilares. Atualmente, a lista de medicamentos que provocam essa patologia cresce rapidamente, alguns apresentam um risco

maior e outros menor. Essas drogas formam uma lista que todo profissional da área médica e odontológica deve ter conhecimento, alguns entraram nessa lista recentemente, outros já tiveram suas patentes expiradas, dentre elas, biossimilares. As drogas biossimilares não apresentam o mesmo potencial que os de referência, entretanto tem o mesmo objetivo, mesmo em menor grau. Tais drogas não são cópias exatas dos originais, contudo foram projetadas para exercer a mesma ação biológica promovendo os mesmos efeitos adversos ou semelhantes. Embora a exigência para esses medicamentos não sejam tão altas, é indispensável que sejam aplicados protocolos clínicos iguais ou semelhantes aos usados para pacientes administrados com bisfosfonatos ou denosumabe.

Medicamentos como denosumabe, um outro antirresorptivo e antiangiogênico como é o caso do bevacizumabe dificultam o metabolismo e conseqüentemente provocam uma remodelação óssea mais lenta. Pacientes que utilizam a via intravenosa apresentam maior prevalência em relação a via oral. Apesar da natureza debilitante dos MRONJ, não há estratégias eficientes de tratamento, apenas a prevenção parece eficaz, devendo-se evitar procedimentos odontológicos invasivos (RUGGIERO *et al.*, 2014; MENECHINI *et al.*, 2017).

Para Martins *et al.* (2009), a patogênese da Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (ONMAB) ainda não estão totalmente esclarecidas no meio científico, entretanto é certo que o uso de bifosfonatos por pacientes oncológicos está diretamente ligado a essa patogênese, sendo a mesma de difícil tratamento. É preciso que a anamnese seja bem realizada durante a primeira consulta e o clínico observe durante todo o tratamento odontológico sinais clínicos que possam evidenciar a osteonecrose dos maxilares (ONM) assim como pacientes usuários crônicos de dessas medicações mesmo não apresentando nenhum sintoma ou sinal clínico, prevenindo assim maiores complicações decorrentes do seu uso.

De acordo com Picardo, Genta e Rey (2015), o aparecimento da osteonecrose dos maxilares esta ligado ao uso dos bisfosfonatos devido a um aumento na toxicidade óssea, mesmo esse mecanismo não ser totalmente compreendido atualmente sendo essa patologia atribuída à falha na remodelação óssea. Essa incidência é aumentada na mandíbula devido a irrigação vascular não ser tão rica quanto na maxila, além de ser um local onde ocorre a maior parte dos microtraumas.

Quando a Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos (MRONJ) se instala e os sinais clínicos aparecem principalmente pela exposição óssea, o risco de infecção é aumentado, pois as bactérias em contato com ossos suscetíveis unidas a um sistema

imunológico comprometido que falha em seu papel de proteger a mucosa oral acaba facilitando uma instalação infecciosa (LIMONES *et al.*, 2020).

Pacientes que fazem uso dos BFs oralmente são considerados de baixo risco com relação à pacientes com câncer e que recebem tratamento intravenoso mensal com BFs. As cirurgias orais eletivas não são contraindicadas, mas o paciente deve estar consciente do risco. De acordo com as condições sistêmicas, deve-se considerar a interrupção dos BFs orais por um período de 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia eletiva, diminuindo os riscos de osteonecrose. A ação dos BFs aumentam a massa e mineralização óssea, a densidade mineral, e a resistência e redução do risco de fratura óssea. Os BFs, sistemicamente são bem tolerados, e seu uso tem sido associado a casos de osteonecrose avascular dos maxilares. Os sintomas são dificuldades em comer e falar, inchaço, dor, sangramento, parestesia do lábio inferior, mobilidade e perdas dentárias (PASSERI *et al.*, 2011).

Devido a alta incidência da ocorrência da Osteonecrose dos Maxilares ficarem mais frequentes no consultório odontológico, a Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais (AAOMS), definiu a osteonecrose avascular dos maxilares segundo sua ocorrência pela presença de 3 características: 1) tratamento anterior ou atual com BFs, 2) exposição de osso necrótico nos maxilares, persistente por mais de 8 semanas, 3) não apresentar história de radioterapia na região (PASSERI *et al.*, 2011).

A osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos está ligada as drogas anti-reabsortivas usadas para tratar osteoporose ou lesões ósseas malignas, especificamente denosumabe. No entanto, em pacientes que não apresenta lesões malignas como, por exemplo, a osteoporose o medicamento também é utilizado. Essas drogas também podem induzir o desenvolvimento de Osteonecrose da Mandíbula Associada a Medicamentos (OMAM) (DIAZ-REVERENDI *et al.*, 2018).

Entretanto, de acordo com Hamadeh, Ngwa, Gong (2015), pacientes que desenvolveram neoplasias malignas e são tratados com bifosfonato endovenoso tem um risco aumentado de desenvolver MRONJ, visto que esse risco é 2,7 a 4,2 vezes maior em pacientes fazem o uso de bisfosfonato endovenoso. Medicamentos como o ácido zolendrônico, são bem mais potentes e apresentam um risco bem maior em seu uso quando comparados a outros MRONJ's.

O paciente que faz o uso de medicamentos antirresorptivos via endovenosa não deve ter seu tratamento interrompido em vista do risco de desenvolver Osteonecrose dos Maxilares (ONM). Essa equação custo-benefício deve ser mantida ao controlar as dificuldades presentes ao nível ósseo oral, devendo o paciente avaliado explicar a ocorrência da exposição e necrose

óssea do maxilar para que o clínico entenda se está relacionada ao uso de medicamentos antirresorptivos e proceder com a conduta correta evitando e controlando infecções secundárias e impedindo a extensão da lesão com relação ao desenvolvimento de novas áreas necróticas (PICARDO, GENTA e REY, 2015).

De acordo com Lopes *et al.* (2009) a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) classifica a Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (OMAB) em três estágios: Estágio 1) Exposição/necrose óssea, Assintomáticos, Sem evidência de infecção; estágio 2) Exposição/necrose óssea, Infecção (dor, eritema com ou sem drenagem purulenta; Estágio 3) todas as características do estágio 2 adicionado a Fratura patológica, Fístula extra-oral e Osteólise envolvendo o bordo inferior da mandíbula.

A Osteonecrose dos Maxilares relacionada ao uso de Medicamentos Anti-reabsorptivos Ósseos continua a aumentar sua incidência devido ao aumento acentuado do numero de prescrições realizadas pelos médicos no tratamento de patologias malignas ósseas e metástases e osteoporose, entretanto é preciso que pacientes, parentes e profissionais da odontologia tenham um maior conhecimento acerca da Osteonecrose dos maxilares e sua possível etiologia (ARCILA e LLANO, 2019).

É dever do cirurgião-dentista, observar os casos em que se trata de um paciente em tratamento com bifosfonato, comunicá-lo dos riscos de certas intervenções odontológicas e os cuidados que ele deve ter (incluindo o auto exame como rotina e a atenção aos sintomas que possam aparecer) e elaborar um plano de tratamento adequado às necessidades e segurança do paciente (FLORES *et al.*, 2016).

Quando diante da anamnese o individuo relata ser usuário de antirresorptivos, o clinico deve entender os riscos que tratamentos traumáticos pode trazer para esse paciente. É muito importante que haja uma comunicação clara entre o clínico e o medico responsável por aquele paciente e que realiza a prescrição da medicação tentando estabelecer um tratamento preventivo para a Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (BROZOSKI *et al.*, 2012).

A percepção da necessidade de encaminhamentos odontológicos de pacientes que fazem uso de Medicamentos Anti-reabsorptivos Ósseos segundo as áreas de especialidade foi maior em oncologia, seguida por endocrinologia, reumatologia, medicina de família e ortopedia, respectivamente. Pode-se inferir que, a melhor medida para o tratamento é a prevenção, e que os encaminhamentos odontológicos para pré-avaliação da saúde bucal, dos fatores de risco odontológico, o intercâmbio mútuo entre o dentista e o médico especialista, e o fornecimento de informações detalhadas aos pacientes, antes de administrar esses

medicamentos, são de fundamental importância para diminuir o número de pacientes com osteonecrose (KIM *et al.*, 2016).

Um estudo realizado por El Osta *et al.* (2015) revelou que a maioria dos profissionais entrevistados desconhece a apresentação clínica dos MRONJ, o que impede a detecção precoce dessa patologia e a prevenção da progressão para um estágio mais avançado. Os fatores de risco menos apontados pelos entrevistados, e por outros estudos foram os genéticos, apontados principalmente em pacientes com mieloma múltiplo, e a potência do bifosfonato. Os achados do estudo revelaram um conhecimento deficiente sobre essa complicação, o que sugere que os profissionais sejam direcionados para programas de treinamento que aumentem seus conhecimentos, garantindo um manejo ideal dessa doença devastadora.

Em uma pesquisa realizada por Arcila e Llano (2019) em Cali, na Colômbia com 32 Cirurgiões Bucomaxilofaciais buscou saber sobre seus conhecimentos acerca da osteonecrose dos maxilares e quais recursos utilizavam para realizar o diagnóstico. Os resultados apontaram que os critérios utilizados eram lesão óssea exposta decorrente de extrações dentárias ou espontâneas onde não havia sido irradiada, como também a ausência de tumores locais. O estudo revelou que os tipos de antirresorptivos utilizados pelos pacientes eram bisfosfonatos apesar de haver outros medicamentos associados ao MRONJ, agentes antirreabsortivos do tipo Denosumab e anti-angiogênicos como Sunitinib e Bevacizumab.

Pacientes que são tratados com medicamentos antirreabsortivos devem fazer exames que medem o nível de reabsorção óssea frequentemente. Um desses exames é a dosagem do marcador específico da reabsorção óssea, o Telopectídeo-C Terminal ou colágeno tipo I (CTX). Entretanto, após três meses de tratamento com esses medicamentos as taxas de CTX diminuem, levando muitos clínicos ao erro acreditando que o paciente não apresenta risco de osteonecrose dos maxilares ao submetê-los a procedimentos cirúrgicos. Os valores de referência laboratorial normal para quem faz o uso de antirreabsortivos são de 300-600 pg/ml. Valores abaixo de 100 pg/ml apontam para um alto risco de osteonecrose dos maxilares, portanto, procedimentos cirúrgicos só devem ser indicados quando o CTX estiver acima de 150 pg/ml (MORAES *et al.*, 2013, BRAIM e MILLER, 2009).

Embora esses biomarcadores tenham sido considerados valiosos na detecção do risco aumentado de Osteonecrose dos maxilares em procedimentos cirúrgicos, a Academia Americana de Medicina Oral (AAMO) declarou que esse procedimento baseado nos resultados laboratoriais através de biomarcadores preditivos não havia evidências suficientes para justificar a dependência do CTX na previsão do risco de MRONJ, mesmo os pacientes

sendo usuários de bisfosfonatos intravenosos e ou Denosumabe (RUGGIERO et al., 2014; DECLARAÇÃO DA PRÁTICA CLÍNICA DA AAOM; 2017).

Já Merlière *et al.* (2019) mostram que os cirurgiões orais apresentam um conhecimento raso sobre as indicações terapêuticas acerca da Osteonecrose dos Maxilares e das drogas usadas pelos pacientes que apresentam essa patologia como o alendronato e pamidronato. Embora a maioria dos dentistas possam reconhecer os medicamentos anti-reabsortivos, seus fatores e implicações sistêmicas, os mesmo se sentem desconfortáveis quanto ao tratamento a esses pacientes resultando em sua grande maioria o encaminhamento dos mesmos.

Um estudo realizado por López-Jornet *et al.* (2010) com dentistas e estudantes de Odontologia sobre o conhecimento sobre bisfosfonatos e a osteonecrose dos maxilares na Comunidade Autônoma de Murcia, Espanha revelou que mesmo diante da existência de diretrizes sobre essa patologia, esses profissionais e estudantes tinham ideias confusas sobre como deveria ser realizado o tratamento odontológico classificado como invasivo nesses pacientes. Os autores ainda pontuam que devem ocorrer maiores esforços educacionais para promover o conhecimento dessa patologia, tanto na graduação quanto na pós-graduação.

Em outro estudo, agora realizado por Vinitzky-Brener *et al.* (2017) que buscou avaliar o conhecimento de 410 dentistas mexicanos de 25 estados diferentes no país, revelou que estes possuíam um conhecimento muito limitado sobre o assunto, em que 99,3% dos entrevistados não possuíam conhecimento suficiente sobre medicamentos, diagnóstico e tratamento nesta área e que isso representa um risco bastante acentuado para os pacientes na hora de realizar procedimentos invasivos.

Devido a Osteonecrose dos Maxilares apresentar um grave problema de saúde pública é importante a garantia que todos os profissionais de saúde estejam totalmente atualizados com a lista completa de medicamentos de risco, protocolos de prevenção e que nos próximos dois a três anos os pacientes sejam tratados com cuidado quanto aos novos anti-reabsortivos biológicos e medicamentos anti-inflamatórios e qualquer outro novo antiangiogênico ou imunossupressor (EGUIA, BARGAN E CARDONA, 2020).

Considerando a tendência mundial de aumento da terapia com Medicamentos Anti-reabsortivos e sua alta dependência, espera-se que a incidência de osteonecrose cresça continuamente. Diante da evolução dos casos, os pesquisadores têm recomendado abordagens conservadoras e o uso adicional de fatores de crescimento ou hormonioterapia, como tratamento (KIM *et al.*, 2016).

Em um caso relatado por Silva *et al.*, (2017) o tratamento para a Osteonecrose dos Maxilares de escolha consistiu na associação de oxigenoterapia hiperbárica e medicamentos. Os medicamentos utilizados foram Clindamicina, Prednisona, Novalgina, bochecho diário com Digluconato de Clorexidina. Quanto à oxigenoterapia hiperbárica, esta foi dividida em duas fases (antes da remoção do osso necrótico e após a cirurgia junto aos medicamentos). Os autores ainda relatam que o uso da oxigenoterapia hiperbárica foi positivo, contribuindo para uma boa recuperação pós-operatória afirmando que este é um dos melhores tratamentos a ser indicado e que favorece a qualidade de vida do paciente.

A educação e conscientização do paciente, os cuidados de rotina de higiene bucal, o uso de antibióticos e antimicrobianos, visitas regulares ao dentista para reavaliação e preservação do quadro clínico e eliminação dos hábitos relacionados ao tabagismo e ingestão alcoólica, devem ser aliados ao tratamento. A melhor abordagem para o tratamento de pacientes com ONM, em suas diferentes modalidades, sempre deve ser feita por uma equipe multidisciplinar, considerando o estado geral do paciente e a relação de risco/benefício. O conhecimento contínuo e atualizado do profissional é essencial para o tratamento (RIBEIRO *et al.*, 2018).

3.1 RESULTADOS

No quadro abaixo, foram selecionados os principais estudos que relatam sobre o manejo dos pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos de forma oral e intravenosa, organizado por Título, Autor (es), objetivo/ tipo de estudo e resultados/conclusão.

Títulos	Autor(es)	Objetivo/Tipo de estudo	Resultados/Conclusão
Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos	LOPES <i>et al.</i>	Caso clínico de OMAB, desenvolvida após exodontia em um paciente com neoplasia da próstata metastizada, submetido a quimioterapia e tratamento com bifosfonato intravenoso.	Os autores concluíram que a OMAB é uma patologia grave previamente desconhecida e de tratamento difícil, que deverá ser prevenida nos doentes em terapêutica com bifosfonatos.
Avaliação de fatores de risco para osteonecrose em pacientes usuários de bifosfonatos no HUCAM/UFES.	MENEZHINI <i>et al.</i>	Identificar a prevalência e os possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes tratados com bifosfonatos no HUCAM/UFES.	Se concluiu que com o envelhecimento populacional e aumento do uso de bifosfonatos no tratamento de osteoporose é fundamental a identificação de usuários e fatores de risco existentes para a diminuição da ocorrência de OMAB.

Osteonecrosis de maxilares relacionada com el uso de bifosfonatos.	CASAL <i>et al.</i>	Melhorar a compreensão dos efeitos a longo prazo dos bifosfonatos, especificamente a necrose maxilar .	A eficácia dos bisfosfonatos é indiscutível, mas ariscos, embora baixos, podem ser graves. O conhecimento de seus efeitos a longo prazo cria um novo campo que pode ser explorado e reafirma o essencial e o importante papel dos sistemas de farmacovigilância.
Osteonecrosis Maxilar associada a bifosfonatos em Cali, Colombia.	ARCILA e LLANO	Caracterizar pacientes com osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonato (BRONJ), tratados na cidade de Cali, Colômbia.	A osteonecrose associada ao bisfosfonato é uma situação que ainda ocorre, é necessário que a comunidade de pacientes e profissionais de saúde conheça mais sobre essa situação.
Pesquisa Nacional sobre Osteonecrose de Mandíbula Relacionada a Bisfosfonatos no Japão.	SHIBAHARA <i>et al.</i>	Estudo de coorte retrospectivo nacional conduzido pela Sociedade Japonesa de Cirurgias Buciais e Maxilofaciais e pela Sociedade Japonesa de Odontologia entre 2011 e 2013 para Pacientes com Comprometimento Médico para avaliar o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada a bifosfonato (BP) (BRONJ) e para elucidar os resultados e fatores associados à remissão.	A maioria dos pacientes apresentava estágio 2 do BRONJ (61,4%), seguido do estágio 1 (20,7%) e estágio 3 (16,8%); o estágio 0 foi excluído. Os autores concluíram que o número de pacientes com BRONJ aumentou no Japão. É necessária atenção à PA oral e ao tratamento adequado para minimizar o número de casos. A terapia cirúrgica parece ser eficaz para o estágio 2 de BRONJ.
Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários, revisão da literatura.	SANTOS <i>et al.</i>	Os autores buscam na literatura uma forma segura de habilitar através de implantes pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos	Concluiu-se que ainda não há relatos seguros apontados na literatura sustentem um protocolo seguro para esse procedimento em pacientes que fazem o uso de Bisfosfonatos.
Manejo de La osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estado clínico: análisis de 19 casos.	DIAZ-REVERENDI <i>et al.</i>	Buscou-se revisar uma série de casos OMAM e refletir a experiência adquirida com as diferentes opções terapêuticas, de acordo com a classificação clínica definida pela Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS).	Foi concluído que o tratamento da OMAM em pacientes que desenvolveram a patologia depende do seu estágio. No estágio 3 a mandibulectomia se mostrou eficaz, a sequestromia no estágio 2 e tratamento conservador no estágio 1
Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and	LIMONES <i>et al.</i>	Analisar a incidência, razão de risco (RR) e prognóstico de dois tipos de osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação (MRONJ): osteonecrose dos maxilares relacionada ao denosumabe	O denosumabe está associado a um risco significativamente maior de desenvolver MRONJ em comparação ao ZA. No entanto, não foram encontradas diferenças em

meta-analysis.		(DRONJ) e bisfosfonatos. Osteonecrose dos maxilares (BRONJ) em pacientes com câncer em tratamento com denosumabe ou ácido zoledrônico (ZA).	seus prognósticos.
Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos.	PASSERI <i>et al.</i>	Buscaram na literatura identificar o risco de osteonecrose avascular dos maxilares relacionado ao uso dos BFT e orientar as medidas de prevenção e tratamento dos pacientes de acordo com o estágio da doença.	Concluíram que existem evidências da associação do uso dos bisfosfonatos e a osteonecrose avascular dos maxilares, sendo que esse quadro, de ocorrência rara, afeta, ainda mais a qualidade de vida de pacientes já comprometidos fisicamente.
Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos: Um novo desafio para a odontologia.	FLORES <i>et al.</i>	Apontar as principais questões quanto às intervenções odontológicas em paciente que fazem uso crônico de bifosfonatos.	É dever do cirurgião-dentista, tanto o clínico geral quanto o especialista, observar os casos em que se trata de um paciente em tratamento com bifosfonato, comunicá-lo dos riscos de certas intervenções odontológicas e os cuidados que ele deve ter.
Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study.	MERLIÉRE <i>et al.</i>	Avaliar o conhecimento e o comportamento clínico dos dentistas sobre medicamentos antirreabsorptivos (MA) e osteonecrose dos maxilares (ONJ).	59% dos dentistas que relatam conhecer AM, 83% acreditam que é importante saber se os pacientes fizeram AM durante anamnese e 53% indicam que sabiam que o ONJ era um efeito colateral da AM. No entanto, 5% dos dentistas informaram que poderiam reconhecer completamente a marca da AM e que 50% não realizariam nenhum tratamento odontológico invasivo, sendo que 73% adquiriam conhecimento sobre AM e ONJ em artigos científicos.
Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.	BROZOSKI <i>et al.</i>	Revisão da literatura sobre osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos	Destaca-se que é de suma importância que haja comunicação entre médico e dentista sobre a prescrição de bisfosfonatos e seus riscos diante de procedimentos odontológicos traumáticos.
Osteonecrosis of the jaw: Recent clinical and preclinical advances : IBMS BoneKEy :	ALLENÇA RUGGIERO	Revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes que compareceram ao nosso serviço de Cirurgia Oral entre fevereiro de 2001 e novembro de 2003 com diagnóstico de osteomielite	Dos prontuários analisados sessenta e três pacientes foram identificados com tal diagnóstico. Cinquenta e seis pacientes receberam bifosfonatos intravenosos

		refratária e história de terapia crônica com bifosfonatos, com o objetivo de avaliar o motivo da crescente ocorrência de pacientes com lesões necróticas na mandíbula que compartilhavam uma característica clínica comum, que todos haviam recebido terapia crônica com bifosfonatos.	por pelo menos 1 ano e 7 pacientes estavam em terapia crônica com bifosfonatos orais. como conclusão, observou-se que em vista da tendência atual de uso crescente e difundido da terapia crônica com bifosfonatos, um risco associado de osteonecrose da mandíbula deve alertar os médicos para monitorar esta complicação potencial anteriormente não reconhecida.
Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptivetoanticancer activities.	CLEZARDIN	Os autores buscam mostrar a eficácia dos antineoplásicos em prevenção â metástases em pacientes com câncer discutem os mecanismos de ação potenciais que podem ser responsáveis pela atividade anticâncer dos bifosfonatos na clínica.	A conclusão para esses estudo mostra que os bisfosfonatos tornam-se candidatos atraentes para prevenir a metástase do câncer. Além de suas atividades de proteção óssea estabelecidas, vários estudos pré-clínicos demonstraram que esses compostos exibem atividades anticâncer diretas e indiretas
Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw.	EGUIA; BAGAN; CARDONA	Os objetivos eram atualizar a lista de medicamentos associados ao ONJ, analisar os aspectos fundamentais dessa lista e descrever o nível de evidência disponível.	Os medicamentos mais recentes identificados como facilitadores potenciais desta patologia incluem vários medicamentos antiangiogênicos baseados em anti-VEGF e anti-TKI e diferentes tipos de imunomoduladores. Nenhuma terapia eficaz é conhecida atualmente para o tratamento de ONJ. Portanto, para a prevenção de novos casos de MRONJ, é imprescindível que todos os profissionais de saúde bucal estejam totalmente atualizados sobre os aspectos etiopatogênicos dessa patologia e conheçam os medicamentos considerados de risco.
Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians.	EL OSTA <i>et al.</i>	Este estudo tem como objetivo avaliar o nível de conhecimento de uma amostra de médicos libaneses a respeito da osteonecrose da mandíbula induzida por bisfosfonato (ONJ)	O presente estudo revelou um conhecimento deficiente sobre ONJ relacionado a bisfosfonatos entre médicos libaneses. São necessárias estratégias de treinamento adequadas para aumentar sua conscientização.
Drug induced osteonecrosis of the jaw	HAMADEH; NGWA;	O objetivo principal desta revisão é apresentar aos	Para alguns desses medicamentos, as

	GONG Y.	leitores uma série de medicamentos relativamente novos que podem causar osteonecrose da mandíbula.	evidências podem não parecer tão robustas quanto para os bifosfonatos; no entanto, a possibilidade desse evento adverso ocorrer com essas drogas não bifosfonadas nunca deve ser excluída, a menos que se prove o contrário. Portanto, é imprescindível que os profissionais de saúde implementem medidas preventivas para contornar a incidência de osteonecrose da mandíbula.
Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.	KIM <i>et al.</i>	investigar o conhecimento dos médicos sobre a osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ) e o status dos encaminhamentos odontológicos.	Os encaminhamentos odontológicos por médicos foram realizados em menos de 30% do total de pacientes. Especialistas em oncologia frequentemente reconhecem a necessidade de encaminhamentos odontológicos seguidos em ordem decrescente por endocrinologia, reumatologia, medicina de família e especialistas em ortopedia. Dada a baixa percepção do BRONJ pelos médicos e o baixo nível de implementação de referências odontológicas, é urgente aumentar a disseminação de informações sobre o BRONJ e o desenvolvimento de um programa educacional altamente acessível que reconheça a necessidade de referências odontológicas.
Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico.	MARTINS <i>et al.</i>	Revisar a literatura sobre a osteonecrose associada ao uso dos bisfosfonatos, em especial, em oncologia, no período de 2003 a 2008, apresentando e discutindo os fatores de risco, aspectos etiopatogênicos, clínicos, imagenológicos, terapêuticos e preventivos desta doença.	Na anamnese realizada durante o tratamento odontológico, o cirurgião-dentista deve estar alerta para identificar pacientes usuários crônicos de BFs e poder prevenir as complicações decorrentes do uso desta droga. Os oncologistas, por outro lado, devem solicitar aos pacientes que façam avaliação odontológica prévia e mantenham saúde oral.

Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos.	MORAES <i>et al.</i>	Expor a importância da identificação dos pacientes que fazem uso dos BFs contribuindo assim para o adequado conhecimento sobre os riscos de complicações que acometem esses pacientes.	A utilização de BFs deve ter como premissa uma adequada interface com profissional da área odontológica, objetivando submeter o paciente a prévio tratamento odontológico, evitando ao máximo expor o paciente a riscos de ocorrência de OIB após início do tratamento com BFs.
Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes Osteoporóticos.	PICARDO; GENTA; REY	Revisar a literatura sobre o uso dos bisfosfonatos no tratamento da osteoporose e de outras doenças que causam perda de massa óssea	Em conclusão, o aumento da frequência de aparecimento de osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos tem resultado em aumento da toxicidade óssea, embora seu mecanismo ainda não seja bem conhecido. O desenvolvimento de osteonecrose associada aos bifosfonatos é atribuído à falha da remodelação óssea. Por não apresentar rica vascularização, a mandíbula é considerada um local frequente de microtraumas, causando rápida reabsorção óssea.
Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health.	RAJ; ABUZAR; BORROMEO	O estudo transversal investigou as implicações percebidas e as atitudes em relação ao uso de bisfosfonatos na saúde bucal entre médicos gerais e odontológicos e farmacêuticos.	Os autores chegaram a conclusão que existem discrepâncias entre diferentes profissionais de saúde em termos de uso de PA e saúde bucal, e diretrizes consensuais comuns são garantidas.
Osteonecrosis of the mandible: review and update on etiology and treatment.	RIBEIRO <i>et al.</i>	Revisar o conhecimento atual sobre a etiologia e o manejo da osteonecrose dos maxilares, tanto radioinduzida quanto medicamentosa, visando aprimorar o conhecimento dos profissionais que buscam melhorar a qualidade de vida de seus pacientes.	Infecções, traumas e diminuição da vascularização têm papel desencadeador da osteonecrose dos maxilares. Medidas profiláticas e / ou estabilizadoras podem ser empregadas em associação com modalidades terapêuticas para o manejo adequado da osteonecrose dos maxilares. A escolha de uma terapia adequada para o manejo da osteonecrose dos maxilares com base na literatura atual é uma decisão racional que pode ajudar a conduzir a um plano de tratamento adequado.
American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper	RUGGIERO <i>et al.</i>	O objetivo deste documento de posição atualizado é fornecer Estimativas de risco	-----

on medication-related osteonecrosis of the jaw		de desenvolver MRONJ, Comparações dos riscos e benefícios de medicamentos relacionados à osteonecrose da mandíbula (ONJ) para facilitar a tomada de decisão médica para o médico assistente, dentista, dentista e pacientes Orientação para médicos sobreO diagnóstico diferencial de MRONJ em pacientes com história de exposição a agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, Medidas de prevenção MRONJ e estratégias de gestão para pacientes com MRONJ com base no estágio da doença.	
Osteonecrosis of the mandibleassociated with bevacizumab therapy.	SANTOS-SILVA <i>et al.</i>	O objetivo deste artigo foi descrever um caso original de osteonecrose da mandíbula relacionada ao bevacizumabe.	O presente caso reforça especulações recentes de que as propriedades antiangiogênicas do bevacizumabe podem representar uma nova fonte potencial de osteonecrose da mandíbula em pacientes em tratamento de câncer. As equipes multidisciplinares no tratamento do câncer devem estar cientes da possível associação entre a osteonecrose da mandíbula e a terapia com bevacizumabe.
Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: Relato de caso clínico	SILVA <i>et al.</i>	Apresentar um caso clínico de tratamento de paciente com osteonecrose induzida por uso de bifosfonatos em mandíbula.	Sobre os bifosfonatos e um de seus efeitos adversos mais significativos para os Cirurgiões Buco Maxilo Faciais , a osteonecrose associado ao bifosfonato, é imperativo que a classe odontológica do clínico geral ao especialista familiarize-se com esta nova condição. Investigações futuras devem centrar-se na compreensão dos mecanismos patobiológicos que levam ao desenvolvimento da osteonecrose associado ao bisfosfonato.
Denosumabandanti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease.	SIVOLELLA <i>et al.</i>	Revisar a literatura sobreDenosumabe e osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos antiangiogênicos	A investigação sobre a saúde bucal atual é obrigatória antes do tratamento da PA, especialmente em pacientes com câncer, e o uso de PAs

			deve ser cuidadosamente avaliado levando-se em consideração a gravidade da hipercalcemia associada à malignidade e outros fatores de risco. Boa higiene oral, limitação da ingestão de álcool e abandono do tabagismo devem ser solicitados a todos os pacientes que necessitam desse tratamento. Estudos pós-comercialização de risco-benefício com essas drogas parecem justificados, focalizando especificamente esta doença rara, mas potencialmente incapacitante.
Osteonecrosis de los maxilares relacionados com el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención.	VILELA-CARVALHO <i>et al.</i>	Revisar a literatura acerca das medicações utilizadas para tratar osteoporose e tumores malignos, buscando verificar se os mesmos podem promover o risco de Osteonecrose dos maxilares.	Cabe ressaltar que os profissionais de saúde além de relatarem os efeitos adversos de drogas conhecidas, como os bisfosfonatos, também devem estar atentos a novos casos de MRONJ vinculados a outras medicações antirresorptivas (denosumabe) e a medicações antiangiogênicas.
Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw.	YONEDA <i>et al.</i>	Descrever uma nova definição diagnóstica para ARONJ, conforme proposto pela Associação Americana de Cirurgiões Bucais e Maxilofaciais (AAOMS), resumo nosso conhecimento atual da fisiopatologia de ARONJ com base em uma pesquisa bibliográfica e sugere métodos para médicos e dentistas / cirurgiões orais para controlar a doença. O Documento de Posição 2017 tem como objetivo servir como um guia para melhorar o gerenciamento de pacientes com ARONJ no Japão.	-----

3.2 DISCUSSÃO

Atualmente a expectativa de vida não só no Brasil, mas no mundo inteiro principalmente nos países desenvolvidos tem aumentado drasticamente e não apenas a expectativa de vida como também sua qualidade. Países como a Itália e Alemanha são exemplos claros em que há um grande número de idosos.

Com o aumento da expectativa de vida, doenças crônicas passaram a ser mais frequentes levando esses indivíduos a serem usuários frequentes de medicamentos controlados, entre eles antirreabsortivos ósseos e antineoplásicos. Esses medicamentos formam uma família que é prescrita para comorbidades como osteoporose, neoplasias malignas e mieloma múltiplo. Da mesma forma, esses medicamentos são sintéticos e análogos ao pirofosfato inorgânico que detém alta afinidade pelo comumente inorgânico que faz parte da estrutura óssea, mais precisamente a matriz extracelular, o cálcio (SHIBAHARA *et al.*, 2018; GUO *et al.*, 2019).

Os Medicamentos Anti-reabsortivos Ósseos têm sido associados à osteonecrose do maxilar assim como outros medicamentos. Segundo Santos *et al.*, (2016), a Osteonecrose dos Maxilares induzida por Bifosfonatos (ONMB), ocorre devido a presença de osso exposto não cicatrizado na maxila ou mandíbula, persistindo por mais de oito semanas, em doentes que tomaram bifosfonatos sistêmicos, mas que não receberam radioterapia localizada.

Já Flores *et al.* (2016) relatam que a alta incidência de osteonecrose nos ossos maxilares foi atribuída às características peculiares ao meio bucal. Cada paciente precisa fazer uma revisão odontológica antes de começar um tratamento prolongado com bifosfonatos ou ainda durante os 3 primeiros meses de terapia, pois as chances de desenvolver osteonecrose são menores. Mesmo após o diagnóstico da patologia os cuidados dentários devem continuar, com maior cautela. A rotina restauradora continuará normalmente e quando for imprescindível, acompanhar o paciente até que ocorra o fechamento da lesão.

Os fatores de risco locais mais importantes são: a administração intravenosa de bifosfonatos, procedimentos dentoalveolares e infecção bucal. Os fatores de risco sistêmicos são pacientes que possuem diabetes e HIV, também devem ser checados hábitos como o de fumar. Alterações radiográficas não são evidentes até que haja envolvimento ósseo significativo. O protocolo odontológico com registro de documentação radiográfica panorâmica e periapical padronizadas são indicados. Em pacientes oncológicos usuários de Medicamentos Anti-reabsortivos Ósseos intravenosos, a MRONJ pode ser vista pós exodontia ou mesmo de forma espontânea (MENEHINI *et al.*, 2017).

O desenvolvimento de osteonecrose em indivíduos que utilizam Medicamentos Anti-reabsortivos Ósseos orais requer um longo período de terapia antes de indícios de osso exposto; manifestam uma menor exposição do osso e os sintomas são menos severos e tem a chance de melhorar os sintomas ou exposição após suspensão das drogas, gerando uma cicatrização óssea (SANTOS *et al.*, 2016).

Ainda de acordo Diaz-Reverendi *et al.* (2018), nos últimos anos a incidência de Osteonecrose da Mandíbula Associada a Medicamentos vem crescendo rapidamente como consequência do uso de outras drogas anti-reabsortivas e a terapia utilizada diante dessa patologia é conservadora podendo levar vários meses com doses recomendadas na literatura. Essa terapia deve ser escalonada, levando em consideração o estágio da doença e sua evolução, assim como o seu desenvolvimento individual relacionado a reação do organismo de cada paciente.

Antes de iniciar terapêutica com Medicamentos Anti-reabsortivos Ósseos intravenosos ou orais, o paciente deve ser submetido a um exame cuidadoso da cavidade oral, realização de todos os procedimentos dentários invasivos necessários e otimização da saúde periodontal. Em um estudo proposto por Allença *et al.*, (2011), o osso exposto e necrosado ao exame clínico é a marca registrada do diagnóstico e, portanto é o método mais eficaz para estabelecer o diagnóstico de necrose da mandíbula. Os critérios de diagnóstico continuam inalterados, pois são múltiplos os fatores de risco, tais como, medicamentos (potência e duração da exposição), fatores de risco locais (cirurgia dentoalveolar), anatomia local, doença oral concomitante e sistêmica, fatores demográficos e fatores genéticos (LOPES *et al.*, 2009).

Segundo Vilela-Carvalho *et al.* (2018) é importante a realização de diagnósticos precoces, pois diminui a morbidade do paciente que tenham sido diagnosticados de uma doença que necessite terapias antirresorptivas ou antiangiogênicas e estes devem ser enviados para a avaliação odontológica prévia ao tratamento. Logo após o diagnóstico da doença, devem ser acompanhados rotineiramente em consultas regulares, enquanto perdurarem os efeitos sistêmicos das drogas.

Em consonância, Lopes *et al.* (2009) aponta que o diagnóstico preciso de Osteonecrose da Mandíbula Associada ao uso de Bifosfonatos (OMAB) é realizado através do diagnóstico diferencial com outras entidades mais comuns, nomeadamente sinusite, gengivite/periodontite, cáries, osteíte alveolar, patologia periapical, alterações da articulação temporomandibular, tumor primário da mandíbula, metástase tumoral e osteomielite da mandíbula. Quando precocemente diagnosticado pode haver uma redução da morbidade dessas lesões destrutivas da mandíbula.

Meneghini e colaboradores (2017) complementam afirmando em seu trabalho que para os pacientes com indicação de exodontia é indicado uma avaliação sistêmica, checagem do tempo de uso do fármaco, orientação e planejamento da abordagem cirúrgica, como também estabelecimento de um protocolo seguro, caso esta for inevitável. O ideal é a adequação do meio bucal antes da administração de bifosfonatos. Contudo essa conduta não é observada na

prática clínica. A conscientização de todos os indivíduos envolvidos: médicos, dentistas e pacientes deve ser reforçada.

O manejo dos pacientes com osteonecrose induzida por bifosfonatos é bastante desafiador, uma vez que intervenções cirúrgicas e médicas podem não erradicar esse processo, e na maioria das vezes potencializam e/ou desencadeiam o início da patologia. O tratamento tem como finalidade preservar a qualidade de vida controlando a dor e a infecção e prevenindo o desenvolvimento de novas áreas de necrose (ALENÇA *et al.*, 2011).

No entanto, Kim *et al.* (2016) lembra que a consciência e o conhecimento dos médicos acerca da osteonecrose relacionada aos BFs são baixos, pois apenas 30% dos pacientes que tomam esses medicamentos são encaminhados aos dentistas, tais dados expressam a urgência e a gravidade aos médicos, mas também enfatizam a necessidade da prevenção através da comunicação mútua entre a equipe de saúde bucal e geral.

A terapêutica com Medicamentos Anti-reabsortivos Ósseos está generalizada na sociedade atual, o que torna provável o aparecimento da ONJ, uma patologia com frequência crescente e de morbidade muito significativa, nomeadamente no que diz respeito à dor crônica, limitação do arco de movimento da articulação temporomandibular, incapacidade para a alimentação oral e nas questões estéticas associadas (LOPES *et al.*, 2009).

O Cirurgião-dentista deve ser capaz de atuar na prevenção, no diagnóstico precoce e na reabilitação de pacientes com osteonecrose dos maxilares (ONM). Os sinais e sintomas clínicos incluem necrose óssea, dor, disgeusia, fístula oroantral, odor ruim, trismo, fístula extraoral e outros (RIBEIRO *et al.*, 2018).

Segundo Ribeiro *et al.* (2018) a maneira mais eficaz de reduzir o risco de ONM é o profissional possuir um bom conhecimento sobre a saúde geral de seus pacientes, adotar critérios rígidos para avaliações dentárias em pacientes elegíveis para Radioterapia (RT) de cabeça e pescoço, e para pacientes em tratamento com agentes anti-reabsortivos e anti-angiogênicos e eliminar todas as infecções dentárias, melhorando assim a saúde bucal do paciente.

Sabe-se que o melhor tratamento para pacientes que fazem o uso de antirresorptivos é a prevenção, entretanto alguns pacientes não obedecem às recomendações passadas pelo Cirurgião-dentista, desenvolvendo focos infecciosos que levam à necessidade de uma intervenção invasiva com risco aumentado de desenvolver osteonecrose dos maxilares, pois a suspensão do seu uso na maioria das vezes não é possível já que o mesmo proporciona benefícios diante do tratamento na prevenção de osteoporose e de metástases ósseas (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Mesmo diante da osteonecrose dos maxilares, o tratamento para essa patologia é complexo e de difícil manejo, sendo na literatura descrito diversos protocolos que trazem os mais variados índices de sucesso. O melhor tratamento continua sendo a prevenção, visto que tal condição é desencadeada por um fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea. É importante que estudos prospectivos seja realizados com mais frequência e mais aprimorados, Medidas terapêuticas e preventivas mais eficazes, pois a maior parte dos estudos publicados são relatos de casos e de forma retrospectiva transmitindo informações limitadas ao público (MARTINS *et al.*, 2009).

Para Marlière *et al.* (2019) esforços educacionais devem ser realizados no intuito de proporcionar conhecimento aos estudantes e profissionais que realizam Pós-graduação, estimulando os mesmos a buscar conhecimentos e recursos atualizados solidificando dessa maneira sua compreensão sobre o manejo de pacientes com Osteonecrose dos Maxilares (ONJ) em tratamento com Medicamentos Anti-reabsortivos (AM).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O número de pacientes que fazem o uso de medicamentos antirreabsortivos tem sido cada vez maior no consultório odontológico, o que conseqüentemente aumenta o potencial de complicações como a Osteonecrose dos maxilares.

O conhecimento dos cirurgiões-dentistas e estudantes de odontologia sobre essa patologia é baixo, o que torna importante que esses busquem ampliar o aprendizado no tema e possam oferecer uma melhoria da qualidade de vida desses pacientes, pois se trata de uma patologia debilitante e é configurada como um grave problema de saúde pública, que merece uma atenção especial. Portanto o conhecimento do manejo odontológico adequado desses pacientes se tornou uma necessidade imprescindível para os profissionais e estudantes de odontologia.

REFERENCIAS

ALLENÇA, M. R.; RUGGIERO, S. L. Osteonecrosis of the jaw: Recent clinical and preclinical advances : IBMS BoneKEy : **Springer Nature**. (2011) 8, 141–153 (2011) doi:10.1138/20110500 Published online March 2011.

ANASTASILAKIS, A. D.; TOULIS, K. A.; POLYZOS, S. A.; TERPOS, E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. **Expert Opin Investig Drugs**. 2009;18:1085---102.

ARCILA, M. E. L.; LLANO, C. H. V. Osteonecrosis Maxilar asociada a bifosfonatos en Cali, Colombia. **Ver Estomatol**. 2019;27(2):11-18.

BAIM, S.; MILLER, P. D. Avaliação da utilidade clínica da CTX sérica na osteoporose pós-menopáusia e seu uso na predição do risco de osteonecrose da mandíbula. **J Bone Miner Res**. 2009; 24 (4): 561 – 74.

BROZOSKI, M. A.; TRAINA, A. A.; DEBONI, M. C. Z.; MARQUES, M. M.; NACLÉRIO-HOMEM, M. G. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Ver Bras Reumatol** 2012;52(2):260-270

CASAL, C.; SOMESO, E.; ÁLVAREZ, A. M.; FARIÑA, J.; ÁLVAREZ, T. Osteonecrosis de maxilares relacionada con el uso de bifosfonatos. **Farmacéuticos de Atención Primaria**. 2012; 10(1):914.

CLEZARDIN, P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. **Bonekey Rep**. 2013;2:267.

DECLARAÇÃO DA PRÁTICA CLÍNICA DA AAOM: Assunto: Uso do retículo sérico do telopeptídeo C-terminal dos testes de colágeno tipo 1 (CTX) na previsão do risco de osteonecrose da mandíbula (ONJ). **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol**. 2017; 124 (4): 367 - 8)

DIAZ-REVERANDI, S. A.; NAVAL-GÍAZ, L.; MUÑOZ-GUERRA, M. F.; SASTRE-PÉREZ, J.; RODRÍGUEZ-CAMPO, F. J.; GIL-DÍEZ, J. L. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estado clínico: análisis de 19 casos. **Rev. Esp. Cir. Oral maxilofac**. 2018;40(3):104–111

EGUIA, A.; BAGAN, L. CARDONA F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2020 Jan 1; 25(1): e71-83.

EL OSTA, L.; EL OSTA, B.; LAKISS, S.; HENNEQUIN, M.; EL OST, N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. **Support Care Cancer** (2015) 23:2825–2831. DOI: 10.1007/s00520-015-2649-1.

FLORES, J. A.; FLORES, F. W.; DIESEL, P. G.; TREVISAN, R. F.; GUARDA, V. M. OSTEONECROSE ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: um novo desafio para a odontologia. **Conhecimento e Sociedade**, Campo Mourão, v.01, n.01, jan.-jul. 2016.

GUO, Z.; CUI, W.; QUE, L.; LI, C.; TANG, X.; LIU, J. Farmacogenética dos medicamentos relacionado a osteonecrose da mandíbula: revisão sistemática e metanálise. **Int J Oral Maxillofac Surg**. 2019; 49 (3): 298–309.

HAMADEH IS, NGWA BA, GONG Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer Treat Rev** 2015;41(5):455-464.

KIM, J.-W.; SU-RA J.; KIM, S.-J.; KIM, Y. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **BMC Oral Health** (2016) 16:92. DOI 10.1186/s12903-016-0290-0.

LIMONES, A.; SÁEZ-ALCAIDE, L. M.; DÍAZ-PARREÑO, S. A.; HELM, A.; BORNSTEIN, M. M.; MOLINERO-MOURELLE P. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**. 2020 May 1;25 (3):e326-36.

LOPES, I.; ZENHA, H.; COSTA, H.; BARROSO, J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos. **Arquivos de Medicina**. VOL. 23, Nº 5, CASOS CLÍNICOS/SÉRIE DE CASOS ISSN 0871-3413. ArquiMed, 2009.

MARTINS, M. A. T.; DEL GIGLIO, A.; MARTINS, M. D.; PAVESI, W. C. S.; LASCALA, C. A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter**. 2009;31(1):41-46.

MENEGHINI, L. S.; NOGUEIRA, G. T.; TAVARES, L. B.; ALBERGARIA, B.-H.; VELOSO, T. R. G.; ALENCAR, C. O.; BIANCHI, P. R. Avaliação de fatores de risco para osteonecrose em pacientes usuários de bifosfonatos no HUCAM/UFES. **Braz J Periodontol** - June 2017 - volume 27 - issue 02 - 27(2):07-16.

MERLIÈRE, D. A. A.; COSTA, T. E.; JUNQUEIRA, R. B.; BARBOSA, S. M.; ASPRINO, L.; CHAVES NETO, H. D. M. Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study. **RGO, Rev Gaúch Odontol**. 2019;67:e20190058

MORAES, S. L. C.; AFONSO, A. M. P. SANTOS, R. G.; MATTOS, R. P.; OLIVEIRA, M. T. F.; ZANETTA-BARBOSA, T.; DUARTE, B. G. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Rev. bras. odontol.**, Rio de Janeiro, v. 70, n. 2, p. 114-9, jul./dez. 2013

PASSERI, L. A.; BÉRTOLO, M. B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. **Ver Bras Reumatol** 2011;51(4):401-7.

PICARDO, S. N.; GENTA, S. A. R.; REY, E. Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes Osteoporóticos. **Rev. Esp. Cir. Oral Maxillofac**. 2015;37(2):103–107.

RAJ,D. V.; ABUZAR, M.; BORROMEO, G. L. Bisphosphonates, healthcare professionals and oral health. **The Gerodontology Association**. Published by John Wiley & Sons Ltd, Gerodontology 2016; 33: 135–143. DOI: 10.1111/ger.12141.

RIBEIRO, G. H.; CHRUN, E. S.; DUTRA, K. L.; DANIEL, F. I.; GRANDO, L. J. Osteonecrosis of the mandible: review and update on etiology and treatment. **Braz. j. otorhinolaryngol.**São Paulo, vol.84, no.1,pp. 102---108, Jan.-Feb, 2018.

RUGGIERO, S.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY R.; MEHROTRA, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 **update**. **J Oral MaxillofacSurg**2014;72(10):1938-1956.

RUGGIERO, S.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY R.; MEHROTRA, B. Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos -Atualização de 2014, no Comitê Especial de Osteonecrose de Mandíbula Relacionada a Medicamentos. 2014, **Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS)**

SANTOS, L. C. S.; PEREIRA,R. P.; GUSMÃO,J. M. R.; ALMEIDA, O. D. S. INFLUÊNCIA DO USO DE BISFOSFONATOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A IMPLANTES DENTÁRIOS, revisão da literatura; **RevistaBahiana de Odontologia**. 2016 Mar;7(1):22-30.

SANTOS-SILVA AR, BELIZARIO ROSA GA, CASTRO JUNIOR G, DIAS RB,PRADO RIBEIRO AC, BRANDAO TB. Osteonecrosis of the mandibleassociated with bevacizumab therapy. **Oral Surg Oral Med OralPathol Oral Radiol**.2013;115:32---6.

SHIBAHARA, T.; MORIKAWA, T.; YAGO, K.; KISHIMOTO, H.; IMAI, Y.; KURITA, K. Pesquisa Nacional sobre Osteonecrose de MandíbulaRelacionada a Bisfosfonatos no Japão. **J Oral MaxillofacSurg**. 2018; 76 (10): 2105–12.

SILVA, D. T.; SANTOS, A. S.; MATOS, F. S.; MUNIZ, V. R. V. M.; SOUZA, A. S.; AGUIAR, J. F. Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: Relato de caso clínico**Revista Odontológica de Araçatuba**, v.38, n.1, p. 09-13, Janeiro/Abril - 2017

SIVOLELLA S, LUMACHI F, STELLINI E, FAVERO L. Denosumabandanti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: anuncommon but potentially severe disease. **Anticancer Res**.2013;33:1793---7.

VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LOPEZ-ORTEGA, K. Osteonecrosis de losmaxilares relacionados com elusode medicamentos: Diagnóstico,medicamentostratamiento y prevención. **Rev. CES Odont** 2018; 31(2): 48-63.

YONEDA T, HAGINO H, SUGIMOTO T, OHTA H, TAKAHASHI S, SOEN S,ET AL. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws:Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Oste-onecrosis of the Jaw. **J Bone Miner Metab**. 2017;35:6---19.