OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA PELO USO DE BIFOSFONATOS - REVISÃO DE LITERATURA

MANDIBULAR OSTENECROSSIS INDUCED BY THE USE OF BIPHOSPHONATES - LITERATURE REVIEW

Caroline dos Santos Ferreira[1], Cheser de Jesus Domingues[2], Marcos da Silva Rocha Junior[3], Maria Heloísa Domingues[4], Chigueyuki Jitumori[5] .

1 Aluna do Curso de Odontologia, Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais, CESCAGE, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. e-mail: caroldsferreira19@gmail.com;

2 Aluno do Curso de Odontologia, Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais, CESCAGE, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. e-mail: cheser.domingues@outlook.com

3 Aluno do Curso de Odontologia, Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais, CESCAGE, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. e-mail: marcosrochajunior8@gmail.com

4 Aluna do Curso de Odontologia, Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais, CESCAGE, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. e-mail: maria2001domingues12@gmail.com

5 Professor Doutor do Curso de Odontologia, Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais,CESCAGE, Ponta Grossa, Paraná, Brasil. e-mail: cjitumori@gmail.com

Caroline dos Santos Ferreira, Rua Generoso Marques,989- Centro, Reserva-PR, 0009-0000-3987-9903 , caroldsferreira19@gmail.com.

Conflito de interesse: Nada a declarar.

Fonte de Financiamento: Nada a declarar.

Resumo

Introdução: Bifosfonatos são uma classe de medicamentos utilizados para tratamento de patologias que afetam o metabolismo ósseo promovendo excessiva reabsorção tais como osteoporose pós-menopausa ou promovida pelo tratamento com glicocorticoides, doença de Paget, e na oncologia, como por exemplo nos casos de hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas. Estruturalmente, são compostos análogos ao ácido pirofosfórico, um inibidor endógeno da reabsorção do tecido ósseo. A utilização de tal medicamento de forma concomitante á procedimentos odontológicos mais invasivos, traumas por desajuste de próteses, lesões endodônticas ou quaisquer alterações teciduais locais mais graves, podem subsidiar gatilhos para o desenvolvimento de tal patologia em virtude da ação do fármaco que se apresenta ligado a estrutura óssea, promovendo um desajuste na reparação tecidual, supressão da angiogênese e neoformação óssea. **Objetivo:** O presente trabalho tem por objetivo, a revisão de literatura acerca da fisiopatologia da osteonecrose mandibular induzida pelo uso de bifosfonatos, descrever a patogênese e possíveis implicações clínicas em consequência de tratamentos odontológicos invasivos em pacientes submetidos a terapêutica medicamentosa utilizando tal fármaco, reconhecer a relação entre necrose óssea mandibular, fármacos antirreabsortivos e procedimentos cirúrgicos odontológicos**Metodologia:**Pesquisa realizada através de busca e coletas de dados para revisão de literatura por meio de publicações científicas datadas entre 2004 e 2022 em português e inglês,nos bancos de dados – SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO , SCIENCE DIRECT E PERIÓDICOS CAPES – utilizando os seguintes descritores: osteonecrose mandibular, bifosfonatos, cirurgia oral, osteonecrose.

Palavras-Chave:bifosfonatos; maxilares;osteonecrose; mandíbula; cirurgia oral, tratamento.

Abstract

Introduction: Bisphosphonates are a class of drugs used to treat pathologies that affect bone metabolism promoting excessive resorption such as postmenopausal osteoporosis or promoted by treatment with glucocorticoids, Paget's disease, and in oncology, such as in cases of

malignant hypercalcemia. or osteolytic bone metastases. Structurally, they are compounds analogous to pyrophosphoric acid, an endogenous inhibitor of bone tissue resorption. The use of such medication concomitantly with more invasive dental procedures, trauma due to prosthesis misfit, endodontic lesions or any more serious local tissue alterations, can subsidize triggers for the development of such pathology due to the action of the drug that is linked to bone structure, promoting a maladjustment in tissue repair, suppression of angiogenesis and bone neoformation. Objective: This study aims to review the literature on the pathophysiology of mandibular osteonecrosis induced by the use of bisphosphonates, describe the pathogenesis and possible clinical implications as a result of invasive dental treatments in patients undergoing drug therapy using such drug, recognize the relationship between mandibular bone necrosis, antiresorptive drugs and dental surgical procedures Methodology: Research carried out through search and data collection for literature review through scientific publications dated between 2004 and 2022 in Portuguese and English, in the databases - SCIELO, PUBMED , ACADEMIC GOOGLE , SCIENCE DIRECT AND CAPES JOURNALS – using the following descriptors: mandibular osteonecrosis, bisphosphonates, oral surgery, osteonecrosis.

Keywords: bisphosphonates; jaws; osteonecrosis; jaw; oral surgery, treatment.

Introdução

Segundo Constanzi et al. (2018) a população brasileira vem passando por um rápido e intenso envelhecimento e tal fato tende a se intensificar nas próximas décadas. Tendo em vista essa realidade, alguns cuidados devem ser tomados quando se planeja submeteresse público a procedimentos odontológicos, principalmente os cirúrgicos (DE ARAÚJO; RIATTO, 2020). Silva e Cabral (2021), afirmam que neoplasias e osteoporose, são desenvolvidas na maioria das vezes em pacientes idosos. Alguns dos medicamentos utilizados para terapia de ambas as patologias são os bifosfonatos, que tem como função o impedimento da remodelação óssea e diminuição da angiogênese (SOUZA et al., 2020).

Tendo em vista a utilização dessa classe farmacológica por parte de alguns pacientes, se faz necessário o devido conhecimento por parte do profissional odontólogo,sobre a associação do fármaco com a osteonecrose, reconhecer o grupo de pacientes de risco, bem como as formas de tratamento que podem ser propostas aos pacientesque eventualmente apresentem implicações clínicas quando submetidos a essa terapêutica simultaneamentea procedimentos cirúrgicos(DE SOUZA et al., 2021 “tradução nossa”).

Segundo Spezzia(2019), osteonecrose mandibular é uma condição patológica desenvolvida por alguns indivíduos submetidos a terapia medicamentosa por uma classe de medicamentos denominada bifosfonatos.

Galvão e Moura (2019) relatam que esses medicamentos têm alta afinidade com a hidroxiapatita da superfície óssea, promovendo o aumento do mineral ósseo, e podendo nesse caso necrosar o tecido ósseo da maxila e/ou mandíbula, acarretando então a osteonecrose, quando associado com tratamentos odontológicos invasivos que manipulem as estruturas ósseas. A osteonecrose associada com o uso de bisfosfonatos, é caracterizada por uma lesão na maxila e/ou mandíbula predominantemente ulcerada, dolorosa e de difícil reparação.

Conforme revisão publicada por De Souza et al. (2009), a literatura é conclusiva na associação entre bisfosfonatos e osteonecrose mandibular, mas não sobre um protocolo de tratamento que envolve, além de antibioticoterapia sistêmica, desbridamento dos tecidos necróticos, cirurgia micro vascularizada e terapia hiperbárica.

Migliorati et al. (2005) afirmam que a necessidade de reparo e remodelação óssea aumenta muito quando há infecção na maxila oumandíbula, e/ou quando uma extração é realizada. Em algunspacientes em uso de bisfosfonatos,o osso é incapaz de atender a estas necessidades acrescidas, tanto porsua capacidade reduzida de remodelar e transformar edevido à hipovascularização, o que resulta em osteonecrose.

A partir dessa premissa, como o profissional dentista deve proceder em relação à execução de tratamentos indicados a tais pacientes submetidos a terapêutica com fármacos antirreabsortivos? E na atualidade, qual o manejo mais indicado ecom melhor prognóstico para pacientes acometidos por osteonecrose mandibular induzida pelo uso de bifosfonatos?

O objetivo do presente trabalho é desenvolver uma revisão bibliográfica a respeito da patogênese da osteonecrose mandibular induzida pelo uso de bifosfonatos, apresentar a relação entre necrose óssea mandibular, fármacos antirreabsortivos e procedimentos cirúrgicos odontológicos, identificar osgatilhos que desencadeiam tal patologia, apresentar o manejo mais adequado ao quadro clínico e com melhor prognóstico na atualidade.

Metodologia: O presente trabalhofoi realizado através de busca e coletas de dados para revisão de literatura por meio de publicações científicas datadas entre 2004 e 2022 em português e inglês, nos bancos de dados – SCIELO, PUBMED, GOOGLE ACADÊMICO , SCIENCE DIRECT E PERIÓDICOS CAPES – utilizando os seguintes descritores: osteonecrose mandibular, bifosfonatos, cirurgia oral, osteonecrose.

Revisão de Literatura

OSTEONECROSE MANDIBULAR POR BIFOSFONATOS

A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos é definida como osso necrótico exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula na região maxilo-facial durante pelo menos oito semanas em pacientes que recebem uma medicação antirreabsortiva para neoplasia óssea primária ou metastática, osteoporose ou doença de Paget, sem histórico de radioterapia na cabeça e pescoço (MARCIANÒ et al., 2020 “tradução nossa”).

Em 2003, foi relatada pela primeira vez em pacientes oncológicos que receberam bisfosfonatos intravenosos a osteonecrose da mandíbula. Desde então, muitos casos de osteonecrose da mandíbula foram relatados como relacionados a bisfosfonatos e outros medicamentos, tais como denosumab, bevacizumab, cabozantinibe e sunitinibe (TENORE et al., 2020 “tradução nossa”).

Silva (2020), relata que tais lesões apresentam predominância mandibular, sendo ocasionadas, geralmente, após um pequeno trauma no tecido ósseo ou decorrente de procedimentos odontológicos invasivos, onde elas são caracterizadas como lesões ulcerativas da mucosa oral, frequentemente, dolorosas, que expõem o osso subjacente.

Devido a limitação do conhecimento da fisiopatologia, inclui-se atualmente 4 mecanismos essenciais, sendo eles: Inibição da angiogênese, disfunção imune inata/adquirida, inflamação/infecção e a inibição da atividade osteoclástica por consequência da diminuição da reabsorção e remodelação ósseas (PINTO, 2016).

Clinicamente, a osteonecrose mandibular trata-se de uma exposição óssea avascular, que se apresenta de forma assintomática ou sintomática ocasionando impedimento na função, além de poder estar ou não associada a processo inflamatório(SALES; DA CONCEIÇÃO, 2020, p.100).

Pereira et al. (2009) afirmam que osteonecrose mandibular caracteriza-se como tecido ósseo exposto, necrótico, frequentemente com aparência branco amarelado, podendo variar entre alguns milímetros a vários centímetros de tamanho sendo que o osso exposto pode apresentar contornos irregulares e grosseiros ou mesmo ser plano. A mandíbula é mais frequentemente afetada em comparação a maxila em uma razão de (2:1) (RUGGIERO et al., 2004).

Figura 1 e 2 - Aspectos clínico e radiográfico, respectivamente, da osteonecrose mandibular.

Fonte:





(PEREIRA et al, 2022).

BIFOSFONATOS

Os Bifosfonatos são os principais representantes da classe dos anterreabsortivos, cujo principal efeito colateral mais relevante é o comprometimento da morfologia e atuação dos osteoclastos, bem como na indução de apoptose destas células (ANDREIS, 2020).

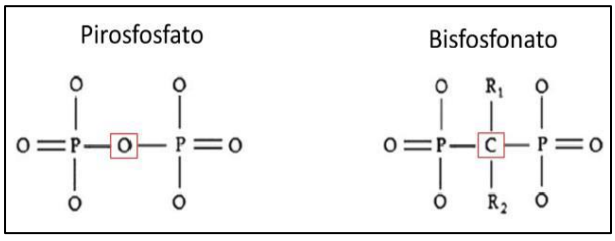
Bifosfonatos são utilizados para tratamento de patologias que afetam o metabolismo ósseo promovendo excessiva reabsorção tais como osteoporose pós-menopausa ou promovida pelo tratamento com glicocorticoides, doença de Paget, e na oncologia, como por exemplo nos casos de hipercalcemia maligna ou metástases ósseas osteolíticas sendo estas últimas mais comuns em câncer de pulmão, mama ou próstata (SAMPAIO; VELOSO; BARBOSA, 2011).

Segundo Oliveira; Martins; Asahi; Santos; Gallottini, (2014, p. 44).

> BPs são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador
> endógeno da mineralização óssea, que têm a propriedade quelante sobre os íons cálcio unindo-os à hidroxiapatita das superfícies de ossos em remodelamento. Diminuem potencialmente a reabsorção óssea porque induzem apoptose osteoclástica e inibem os osteoclastos maduros bem como orecrutamento de seus precursores.

Sua estrutura química difere do pirofosfato inorgânico por apresentar um átomo de carbono ligado a duas moléculas de fosfato, o que confere maior estabilidade ao composto. A potência dos bifosfonatos depende de suas cadeias laterais (R1 e R2), que podem ser nitrogenadas ou não.

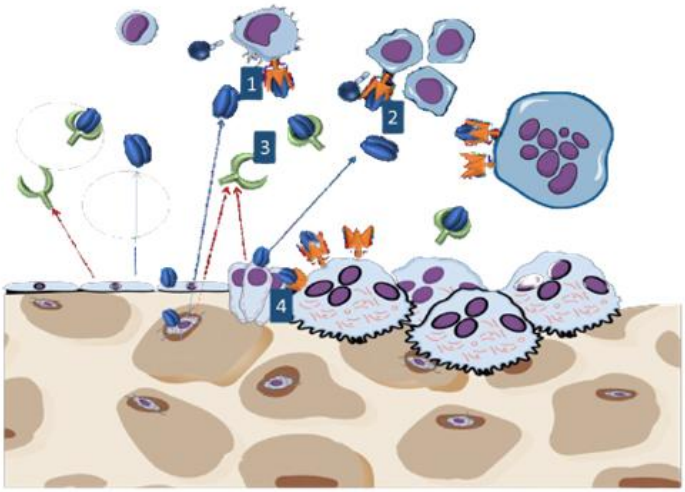
FIGURA3 - Estrutura química do pirosfosfato e bisfosfonato. Destacando, a diferença do átomo de oxigênio, na fórmula do Pirofosfato e do átomo de carbono central ligado à cadeia R1 e R2, na fórmula Bifosfonato.



FONTE: Imada (2015)

Em meados de 1990 com o desenvolvimento dessa classe farmacológica e a inserção do nitrogênio em sua molécula, ampliou-se o seu uso para tratar desordens sistêmicas como a osteoporose, a osteopenia, a hipercalcemia maligna, em oncologia, para tratar o mieloma múltiplo e algumas metástases ósseas (BRUZZANITI; BARON, 2006, “tradução nossa”).

O mecanismo de ação do fármaco inibe a



remodelação óssea normal e fisiológica,prejudicando a angiogênese, aumentando a toxicidade dos tecidos moles, e promovendo a modulação disfuncional do sistema imunológico (BEJARANO et al. 2017, “tradução nossa”).

HISTOPATOLOGIA ÓSSEA

Santos, Oliveira e Felix (2011) relatam que o metabolismo ósseo é caracterizado por duas atividades que ocorrem de maneiras simultâneas e opostas sendo elas a deposição e de reabsorção óssea. Durante o processo de deposição óssea, os osteoblastos produzem uma matriz que sofre mineralização primária seguida de um processo



mais longo de mineralização secundária.

Segundo Rodriguez (2020), os bifosfonatos agem inibindo a expressão RANKL, bem como estimulando a produção de OPG pelas células da medula óssea e pelos osteoblastos inibindo assim a interação RANK-RANKL. Tais ações levam a diminuição do recrutamento dos osteoclastos e por consequência a diminuição da reabsorção óssea.

Segundo Santos, Oliveira e Felix (2011, p. 496)

> A reabsorção óssea, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea. É realizada pelos osteoclastos e leva à formação de cavidades e à liberação dos componentes da matriz óssea. Os osteoclastos são células grandes (100µm), multinucleadas, ricas em mitocôndrias e vacúolos contendo fosfatase ácido tartarato resistente (TRAP) que permite a desfosforilação das proteínas ósseas. Atualmente, sabemos que o metabolismo da osteoclastogênese é dependente dos osteoblastos e é regulada por três moléculas chave: osteoprotegerina (OPG), ligante do receptor ativador do NF-kB (RANKL) e o receptor ativador do NF-kB (RANK). RANKL é um membro da superfamília dos fatores de necrose tumoral (TNF), sintetizado pelos osteoblastos, pelas células do estroma da medula óssea, pelos linfócitos T e por células endoteliais. Sua função consiste em, ao ligar-se ao RANK expresso nos precursores de osteoclastos, linfócitos T e células endoteliais, ativar os osteoclastos levando à formação de células multinucleadas. No tecido ósseo, PTH, glicocorticoides e prostaglandinas E2 aumentam a atividade do RANKL e reduzem a atividade da osteoprotegerina (OPG). Por outro lado, os efeitos do RANKL são bloqueados pela OPG, que age como um receptor antagonista de RANKL prevenindo a reabsorção óssea.

Figura 4 - Figura esquemática da regulação da osteoclastogênese pelo Sistema RANK-RANKL-OPG.

Macrófagos da medula óssea expressam receptores para MCSF e RANKL (1); osteoblastos e osteócitos secretam RANKL, a citocina chave para diferenciação de osteoclastos (2) que também pode ativar osteoclastos pelo contato célula a célula (4). Por outro lado, estas células também secretam OPG, que se liga a RANKL, impedindo a ligação deste ao RANK, assim regulando negativamente (3).

FONTE: Magalhães (2018).

Vincenzi et al. (2012) relatam que aação antiangiogênica dos bifosfonatos está também relacionada com a osteonecrose mandibular. Tal fenômeno explica-se pela diminuição acentuada nos níveis circulantes do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e inibição de células endoteliais vasculares. A síntese de neovasos sanguíneos permite o transporte de substâncias que são fundamentais para o reparo ósseo normal, influenciando diretamente na homeostase óssea (RUGGIERO et al. 2014).

McGowan e Ivanovski (2018) afirmam que além de sua patogênese,fatores de risco sistêmicos e locais podem estar diretamente associados com a osteonecrose mandibular.Os fatores sistêmicos compreendem: Uso de corticóides,quimioterapia, doenças como diabetes ou cardiovasculares. Os fatores locais abrangem a doença periodontal, lesões de causa endodôntica, extração dentária, e manipulação geral do tecido ósseo. Além disso, a dose utilizada do medicamento desencadeante, o tempo de uso do fármaco e hábitos como o tabagismo estão diretamente relacionados com a osteonecrose induzida por bifosfonatos (SOARES et al, 2020).

Segundo Marx et al. (2007), a osteonecrose associada ao bifosfonatos por via oral difere da osteonecrose induzida por via intravenosa:Bifosfonato oral exige um tempo maior de terapia antes que o osso seja acometido e exposto; Bifosfonato oral tende a manifestar exposição óssea com menor frequência com sintomas menos intensos existindo a possibilidade de melhora e cicatrização do osso exposto após interrupção da droga. Os bifosfonatos intravenosos possuem uma maior potência no osso, o que traduz na indução do maior risco do desenvolvimentoda osteonecrose sendo que o risco é diretamente proporcional ao tempo de uso do medicamento.

Tabela 1: Relação dos Bifosfonatos disponíveis, nome comercial, via de administração, potência anti-reabsortiva e suas respectivas indicações.

Bifosfonatos	Nome comercial	Vias de administração	Potência anti-reabsortiva	Indicações
Ácido zoledrônico	Aclasta® Zometa®	Intravenosa	>10000	Osteoporose Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, metástase óssea
Alendronato de Sódio	Fosamax®	Oral	>100- < 1000	Osteoporose
Ibandronato de sódio	Bonviva®	Oral	>1000- <10000	Osteoporose
Pamidronato de sódio	Aredia®	Intravenosa	~ 100	Hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, metástase óssea de câncer de mama, próstata e pulmão

RELAÇÃO COM PROCEDIMENTOS ODONTOLÓGICOS

Procedimentos odontológicos invasivos e ocorrência de trauma local, são algumas das razões apontadas, quando da percepção da osteonecrose na maioria dos casos descritos na literatura (SALES; DA CONCEIÇÃO, 2020).

Para pacientes que já iniciaram a terapia com bifosfonatos e necessitam de procedimentos odontológicos, tais procedimentos devem ser executados com o mínimo de trauma possível. Intervenções cirúrgicas devem ser evitadas, mas caso sejam muito necessárias devem ser executadas sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a potentes antimicrobianos locais, devendo ser ministrados até a completa epitelização da região operada (VILELA CARVALHO et al., 2018).

> A AAOMS recomenda avaliação e completa reabilitação odontológica antes do início da terapia com BFs. A prevenção odontológica é um dos fatores eficazes em diminuir o risco de desenvolvimento de ONB, mas não é capaz de eliminá-lo. Pacientes que irão iniciar tratamento com BFs devem apresentar boas condições de saúde oral. O tratamento odontológico prévio deve ser feito de maneira a eliminar dentes sem condição de restauração e realizar, neste momento, procedimentos invasivos (exodontias, implantes, cirurgias endodônticas, cirurgias periodontais) devendo a mucosa do local da intervenção estar cicatrizada (14-21 dias) no momento do início da terapia. Profilaxia, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados continuamente e pacientes com próteses totais ou parciais devem ser avaliados quanto à presença de áreas de traumaespecialmente na região lingual da mandíbula, por ser uma região mais propensa ao desenvolvimento da ONB (SANTOS; OLIVEIRA; FÉLIX, 2011, p. 499).

Todo paciente que sujeito a terapia por bifosfonatos deve sempre ser alertado sobre os possíveis riscos a partir da realização dos procedimentos, bem como sobre os sinais e sintomas relacionados ao surgimento da osteonecrose, devendo sempre procurar seu médico e/ou cirurgião-dentista para orientações (BARIN et al., 2016).

TRATAMENTO:

O tratamento da osteonecrose, pode variar de acordo com o estágio em que da doença se apresenta. Quanto mais avançado o estágio da doençamais complexo se torna o tratamento e maior deve ser a intervenção terapêutica.O manejo da osteonecrose induzida por bifosfonatos é bastante complexo e vários protocolos terapêuticos têm sido utilizados e apresentando índices variáveis de sucesso. No entanto é importante ressaltar que a prevenção é de extrema importância, tendo em vista que a maioria dos casos decorre dequadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecções, exposição e necrose óssea a partir de algum fator traumático local (Martins et.al, 2009).

Tabela 2: Classificação dos estágios da ONM relacionando suas características clínicas e radiográficas.
FONTE: Adaptado de Ruggiero et al (2014)

Estágio	Característica Clínica	Característica radiográfica
Pacientes de risco	Ausência de osso necrótico em pacientes em tratamento com Bifosfonatos.	Ausência de sinais radiográficos.
Estágio 0	Sinais clínicos inespecíficos sem exposição de osso necrótico (fístula e dor sem explicações periodontais/odontogênicas, mobilidade dentária não associada a doença periodontal).	Aumento da densidade óssea, ausência de cicatrização alveolar, esclerose, espessamento da lamina dura.
Estágio 1	Presença de osso necrótico em pacientes sem sintomatologia e infecção.	Aumento da densidade óssea, ausência de cicatrização alveolar, esclerose, espessamento da lamina dura.
Estágio 2	Presença de osso necrótico infectado associado a áreas de eritema e sintomatologia dolorosa.	Aumento da densidade óssea, ausência de cicatrização alveolar, esclerose, espessamento da lamina dura.
Estágio 3	Presença de osso necrótico infectado e doloroso que apresente pelo menos um dos intens: extensão para além do osso alveolar, fístula extraoral, fraturas patológicas, osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou do seio maxilar ou comunicação oral/antral/nasal.	Aumento da densidade óssea, ausência de cicatrização alveolar, esclerose, espessamento da lamina dura, fraturas, trajeto de fístula.

Geralmente, a literatura preconiza o tratamento odontológico de pacientes usuários de

bifosfonatos de forma atraumática, evitando extrações dentárias e demais cirurgias orais ou

periodontais que possam gerar exposição ou manipulaçãodo osso, tais procedimentos devem ser feitos especificamente em casos de emergência, quando ainfecção ou dor dental não podem ser resolvidas de outra maneira, principalmente em pacientes que estão sob terapêutica de bisfosfonatos intravenosos (DUQUE et al. 2017).

O tratamento de pacientes com osteonecrose da mandíbula exige cautela, pois ainda não existe um tratamento específico que atue de forma isolada e decisiva. No entanto, diferentes tipos de tratamento podem ser utilizados de forma associada com objetivo de controlar e estabilizar lesões. Entretanto,a decisão sobre a melhor abordagem para o tratamento de pacientes com tal patologia, em suas diferentes modalidades, deve ser feita sempre por equipe multidisciplinar, considerando o estado geral do paciente e a relação de risco/benefício. Diferentes manejos terapêuticos podem ser empregados de maneira associada, como medidas profiláticas e/ou estabilizadoras. Além disso, o conhecimento contínuo e atualizado do profissional é essencial para o tratamento desses pacientes (RIBEIRO et al, 2018).

Duque et al. (2017) relatam que devido à dificuldade em se tratar a osteonecrose mandibular destaca-se a importância da prevenção. A suspensão do uso de bisfosfonatos orais pode promoveruma melhora de forma gradual até à reparação espontânea da região acometida por exposição óssea. Pacientes que utilizam bisfosfonatos, por via oral, há mais de quatro anos, em caso de intervenção cirúrgica, devem interromper o uso da medicação no mínimo três meses antes e retornar somente três meses após a intervenção, caso seja possível do ponto de vista sistêmico.

Os principais objetivos do tratamento da osteonecrose são a eliminaçãoda dor, controleda infecção eminimizar a progressão da necrose óssea. A literatura apresentavários relatos de tratamentos exitosos emtodos os estágios de acometimento, quer sejam eles do tipo conservadores ou invasivos. Entretanto, nasprincipais diretrizespublicadas, a escolha do tipo de tratamento está vinculada ao estado clínico do paciente (DE MOURA et al. 2022).

O protocolo para o tratamento da osteonecrose dos maxilares causada pelo uso dos bifosfonatos é direcionado especificamente para cada caso a depender do grau clínico da doença. O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, desbridamento local da ferida, irrigação local com solução antimicrobiana, sequestrectomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas, como também a oxigenação hiperbárica(DE SOUZA, 2021).

Tabela 3. Estágios e alternativas de tratamento.

Estágios da Osteonecrose Mandibular	**Tratamento**
Em risco Pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antirresorptivos (IV ou oral) ou antiangiogênicos	Nenhum tratamento indicado Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos)
Estágio 0 Pacientes sem evidência de exposição óssea; sintomas inespecíficos; alterações radiográficas Sintomas: Odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurossensorial alterada. Achados clínicos: alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração , na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante , espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal) Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de osteonecrose nas fases 1, 2, 3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidência de osso exposto.	Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos Antibióticos a base de penicilina: - Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilina-V®) – 500 mg, 6/6 hrs - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxacilina®) – 500 mg, 8/8 hrs
Estágio 1 Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidência de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no Estágio 0	Orient Educa Enxag - Gluc Acomp Proteç ser rev Analg Revisã

Estágio 2 Osso necrótico e exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fístulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0.	**Estágio 3** Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados a seguir: osso necrótico exposto que se estende além da região de osso alveolar (a 72 hora, por exemplo, referindo-se ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extrassinusal ou comunicação nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio maxilar. Fenômenos semelhantes foram observados em pacientes que receberam terapia antirreabsortiva oral isolada.	Enxag Antibi Analg Debric

FONTE: Adaptado de Ruggiero et al, 2014; Khan et al, 2015; Fleisher et al , 2010; Bodem et al, 2015; Rupel et al, 2014).

As terapias conservadoras incluem manutençãoda higiene oral ótima, uso tópico de exaguatórios bucais antimicrobianos, eliminação de doenças dentais e periodontais ativas e uso de terapia antibiótica sistêmica, quando necessário. A terapia conservadora é considerada a base dotratamento e, embora nãopossa necessariamente levar à completa resolução das lesões, pode proporcionar alívio dos sintomas a longo prazo (CARVALHO et al. 2018).

Khan et al. (2015) relatam que quando necessário,o manejo cirúrgicopode ser dividido em intervenção local ou intervenção radical, a

depender da extensão do osso a ser manipulado. As intervenções locais limitam-se ao osso alveolar e podem ser executadas em ambulatório e são utilizadas nos estágios 2 e 3 enquanto intervenções radicais são executadas em pacientes com amplos segmentos de osso em necrose que se estendem para além do processo alveolar e normalmente são executadas em centros cirúrgicos por profissionais especializados(estágio 3).

Viana et al. (2019) afirmam que a associação entre procedimentos cirúrgicos e terapias complementares, tem sido relatado como benéfico no tratamento da osteonecrose. Uma das terapias complementares empregadas com sucesso no tratamento da osteonecrose é o uso de Fibrina Rica em Plaquetas e leucócitos (L-PRF).

Devido à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos ainda ser uma patologia pouco conhecida, não se dispõe de um tratamento com fundamentos em orientações padronizadas. O protocolo é conduzido para cada caso, a depender do grau clínico da doença. Sendo assim, tem sido descrito como tratamento: ressecções ósseas, antibioticoterapia, oxigenação hiperbárica,desbridamentos, irrigação local com solução antimicrobiana, emprego de plasma rico em plaquetas e laserterapia (DOS SANTOS et al. 2020).

DISCUSSÃO

A osteonecrose medicamentosa é uma lesão caracterizada pela difícil reparação tecidual, principalmente sob processo infeccioso local, apresentando sintomatologia dolorosa e úlcera muitas vezes infectadaem região de maxila e Mandíbula em uma razão de 2:1(RUGGIERO et al., 2004).

A manifestação desse processo patológicoestá intimamente relacionada a alterações teciduais envolvendo traumas locais como por exemplo uma prótese desajustada causando algum tipo de ulceração e em especial procedimentos cirúrgicos envolvendo tecido ósseo como por exemplo exodontias e implantes, além de outras alterações patológicas como lesões periapicais e periodontais (SOARES et al, 2020).

O profissional Dentista, deve estar atento quanto ao relato por parte do paciente tanto ao presente uso de bifosfonatos quanto ao uso pregresso, pois tal molécula permanece ligada a estrutura óssea por um período considerável mesmo após o término da terapia. Eventuais procedimentos realizados concomitante ao uso do fármaco ou mesmo após o término da terapia, podem subsidiar gatilhos para o desenvolvimento da lesão, servindo de alerta para o profissional tomar cautela quando do plano de tratamento desses pacientes. Bifosfonatos são medicamentos que atuam da

função anti-reabsortiva promovendo a inibição do turn over ósseo e da angiogênese, que são processos fisiológicos normais e necessários para a adequada homeostase óssea(MARCIANÒ et al., 2020).

Pacientes submetidos a essa terapia farmacológica, devem ser assistidos multidisciplinarmente, tendo em vista a probabilidade da manifestação patológica da osteonecrose, sendo necessário uma completa avaliação e tratamentos odontológicos previamente ao início da terapêutica com bifosfonatos (RIBEIRO et al, 2018).

A ocorrência da osteonecrose está diretamente ligada a via de administração do fármaco e ao tempo de uso, sendo que atualmente sabe-se que bifosfonatos administrados por via endovenosa são mais potentes que aqueles administrados por via oral, potencializando o risco da manifestação patológica. A condição sistêmica do paciente também está diretamente associada com a osteonecrose mandibular. Tais fatores sistêmicos compreendem o uso de corticóides,quimioterapia, doenças como diabetes ou cardiovasculares. Além disso, a dose utilizada do medicamento desencadeante, o tempo de uso do fármaco e hábitos como o tabagismo estão diretamente relacionados com a osteonecrose induzida por bifosfonatos (McGOWAN e IVANOVSKI 2018).

Até o presente momento, não se tem um consenso em relação ao tratamento de pacientes com osteonecrose da mandíbula,exigindo cautela, pois ainda não existe um tratamento específico que atue de forma isolada e decisiva. No entanto, diferentes tipos de tratamento podem ser utilizados de forma associada com objetivo de controlar e estabilizar lesões (DE SOUZA et al. 2019).

Os tratamentos adotados atualmente objetivama obtençãodo controle da lesão infecciosa e necrótica,diminuindo assim a sintomatologia dolorosa do paciente. Entretanto, quando da manifestação da osteonecrose, o tratamento multidisciplinar é um consenso, pois leva-se em conta o estado geral do paciente, e sua saúde sistêmica (DE MOURA et al. 2022).

O tratamento é integrado para esse tipo de lesão, envolvendo abordagens de desbridamentodo tecido necrótico e de manejos cirúrgicos para que haja uma completa remoção da lesão, utilizando também uso de terapia antimicrobiana para que redução e controlede infecção. Como forma de orientação todo paciente que faça tratamento com essa classe de medicamentos, deve ser orientada, sobre os possíveis riscos em eventuais tratamentos odontológicos(BARIN et al., 2016).

Conclusão:

Conclui-se através da presente revisão bibliográfica, que a osteonecrose mandibular medicamentosa é desenvolvida por pacientes que estão tratando ou já trataram algumas patologias como a hipercalcemia maligna, doença de Paget, osteoporose entre outras doenças que acometem o tecido ósseo bem como alguns tipos de neoplasias objetivando a inibição da metástase óssea.

É de extremaimportância que o cirurgião dentista possua conhecimentos suficientes acerca do tema, poisa partir de umaanamnese bem executada evita-se os riscos do desenvolvimento da osteonecrose pela execução de procedimentos cirúrgicos sem o devido cuidado, pois pacientes usuários dessa classe farmacológica merecem um cuidado especial em relação a prevenção e tratamento da osteonecrose.

Agradecimentos

Agradecemos ao professor Chigueyuki Jitumori, por ter sido nosso orientador e desempenhado essa função com dedicação e amizade.

Aos professores do curso, os quais com seus ensinamentos nos permitiram apresentar um melhor desempenho e que nos guiaram em nosso aprendizado ao longo da graduação.

Referências:

ANDIA, D. C.; CERRI, P. S.; SPOLIDORIO, L. C. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 2, p. 191-198, 2006.

ANDREIS, J. D. **O efeito da Rosuvastatina na osteonecrose da mandíbula induzida por Bifosfonatos, estudo em modelo animal**. 2020. 60 p. Dissertação (Mestrado em Odontologia) Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa 2020.

BARIN, L. M. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **Revista de Odontologia da Universidade Cidade de São Paulo**, v. 28, n. 2, p. 126-134, 2016.

BEJARANO, E. B. B. et al. Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphpsphonates. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 22, n. 1, p. 43-47, 2017.

BRUZZANITI, A; BARON, R. Molecular regulation of osteoclast activity. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, v. 7, n. 1, p. 123-139, 2006.

CARVALHO, L. N. V. et al. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **CES Odontología**, v. 31 n. 2, p. 48-63, 2018.

COSTANZI, Rogério Nagamine et al. Breve análise da nova projeção da população do IBGE e seus impactos previdenciários. **S. l.: sn**, 2018.

DE ARAÚJO, C. K. C. P.; RIATTO, S. G. Tratamento odontológico de pacientes geriátricos com doenças sistêmicas. **RevistaDiálogos em Saúde**, v. 3, n. 2, p. 58-61. 2020.

DE MOURA, José Allysson et al. Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos: revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 8, 2022.

DE OLIVEIRA, M. A. et al. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento/Osteonecrosis induced by bisphosphonates: case study and protocol service. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 59, n. 1, p. 43-48, 2014.

DE SALES, L. M. B. et al.Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 2020.

DE SOUZA, L. N. et al. 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**, v. 50, n. 4, p. 229-236, 2009.

DE SOUSA, S. R. C. et al. Avaliação do grau de conhecimento dos Cirurgiões Dentistas sobre a utilização dos bisfosfonatos e seus efeitos adversos: Estudo descritivo. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, 2021.

SOUZA, Thays Bermeo. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 2020.

DOS SANTOS, Wanderley Barros et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 2, p. e2398-e2398, 2020.

DUQUE, Maria Gisela Buitrago et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 22, n. 3, 2017.

GALVÃO, L. G; MOURA, R. P. **Uso de bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: revisão de literatura**. 2019. 33p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Universidade de Taubaté Taubaté, 2019.

IMADA, Thaís Sumie Nozu. **O efeito do ácido zoledrônico na microestrutura óssea analisado pela micro-CT em mandíbulas de ratos wistar**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

KHAN, Aliya A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

MAGALHÃES, Fernando Augusto Cintra. Efeito protetor da Interleucina-4 na reabsorção óssea periodontal induzida por agonista de TLR2 (Pam2CSK4). 2018.

MARCIANÒ, A. et al. Oral Surgical Management of Bone and Soft Tissues in MRONJ Treatment: A Decisional Tree. **Life**, v. 10, n. 7, p. 99, 2020.

MARX, Robert E.; CILLO JR, Joseph E.; ULLOA, Juan J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis:

risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 12, p. 2397-2410, 2007.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 24, n. 4, p. 527-536, 2018.

MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. **The Journal of the American Dental Association**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668, 2005.

PEREIRA, F. A. et al. Osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos. **Rev Bras. Cir. Cabeça Pescoço**, v. 38, n 4, p. 283–286, 2009.

PINTO, C. S. M. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos**. 2016. 73p. Dissertação (Mestrado em Estomatologia) - Universidade de Coimbra, Coimbra 2016.

RODRIGUEZ, A.C. **Ensaio clínico piloto na avaliação da resposta à terapia de fotobiomodulação e magnetoterapia em osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso do alendronato de sódio**. 2020. 122 p. Dissertação (Mestrado em ciências da saúde) Universidade Nove de Julho, São Paulo 2020.

RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 62, n. 5, p. 527-534, 2004.

RUGGIERO, S. L. et al. RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SALES, K. O; DA CONCEIÇÃO, L. S. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 14, 2020.

SAMPAIO, F. C; VELOSO, H. H. P.; BARBOSA, D. N. Mecanismos de ação dos bifosfonatos e sua influência no prognóstico do tratamento endodôntico. **Revista da Faculdade de Odontologia de Porto Alegre**, v. 51, n. 1, p. 31-38, 2010.

SANTOS, P. S. S; OLIVEIRA, M. A; FELIX, V. B. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 5, p. 495-499, 2011.

SILVA, A. L. C.; CABRAL, L. N. Prevalência de lesões bucais em tecidos mole e duro diagnosticadas em idosos em um serviço histopatológico de referência. **RevistaArchives of Health Investigation,** v. 10, n. 7, p. 1127-1133, 2021.

SILVA, G. M. C. **Exposição óssea associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso**. 2020. 27p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, 2020.

SOARES, Ana Laura et al. Prevalence and risk factors of medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic and breast cancer patients: a cross-sectional study. **Supportive Care in Cancer**, v. 28, n. 5, p. 2265-2271, 2020.

SPEZZIA, S. Implicações odontológicas do emprego dos bifosfonatos: Osteonecrose no complexo maxilo-mandibular. **Revista Ciências e Odontologia**, v. 3, n. 2, p. 27-34, 2019.

TENORE, Gianluca et al. Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) using leukocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) and photobiomodulation: a retrospective study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3505, 2020.

VIANA, Mariana Vitória Gomes et al. Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3318-3327, 2019.

VINCENZI, Bruno et al. Serum VEGF levels as predictive marker of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of hematology & oncology**, v. 5, n. 1, p. 1-2, 2012.

ZAGHLOUL, M. S. et al. A prospective, randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in bony metastatic bladder cancer. **International Journal of Clinical Oncology**, v. 15, n. 4, p. 382-389, 2010.