

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

KAROLINA HENRIQUE DA SILVA
VIVIANE BARBOSA DOS SANTOS

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO MEDICAMENTO
BIFOSFONATO: REVISÃO DA LITERATURA**

Sete Lagoas/MG
2022

KAROLINA HENRIQUE DA SILVA
VIVIANE BARBOSA DOS SANTOS

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO MEDICAMENTO
BIFOSFONATO: REVISÃO DA LITERATURA

Projeto de pesquisa apresentado
como parte dos requisitos para
conclusão do curso de graduação
em Odontologia da Faculdade Sete
Lagoas – FACSETE.
Orientador: Prof. Dr./Me. Luciano
Marques da Silva.

Sete Lagoas/MG
2022



Faculdade Sete Lagoas

Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016

Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Karolina Henrique da Silva
Viviane Barbosa dos Santos

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO MEDICAMENTO BIFOSFONATO:
REVISÃO DE LITERATURA**

A banca examinadora abaixo-assinada aprova o presente trabalho de conclusão de curso como parte dos requisitos para conclusão do curso de Graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE.

Aprovada em 30 de Junho de 2022.

Prof. Luciano Marques Silva
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE
Orientador

Prof. João Paulo Drumond
Faculdade Sete Lagoas – FACSETE
Avaliador

RESUMO

O presente estudo foi uma revisão de literatura, utilizando as bases de dados de busca eletrônica (Pubmed, Scielo, Lilacs) e livro (NEVILLE 4. Ed), que visa divulgar e orientar médicos e cirurgiões-dentistas, sobre a importância de conhecer o potencial risco e complicações em pacientes que utilizam Bifosfonatos (Bfs), durante e pós-tratamento de patologias. A Osteonecrose associada ao uso de Bifosfonatos, é uma reação adversa grave acometida em alguns pacientes que fazem uso de certos medicamentos. O desenvolvimento da Osteonecrose pode estar associado a vários fatores, como, a potência de cada tipo de Bifosfonato, forma de administração e a duração do tratamento. A prevenção é a chave, para evitar a ocorrência da Osteonecrose associada ao uso dos Bifosfonatos. Isso requer um trabalho em conjunto de profissionais e organizações de saúde. Por tanto, é necessário que essas informações sejam divulgadas, para a promoção do conhecimento e melhor qualidade de vida dos pacientes .

Palavras-chave: Osteonecrose, bifosfonatos, osteonecrose dos maxilares.

ABSTRACT

The present study was a review of literature, using electronic search databases (Pubmed, Scielo, Lilacs) and book (NEVILLE 4. Ed), which aims to disseminate and guide physicians and dentists on the importance of knowing the potential risk and complications in patients using biphosphonates (Bfs), during and after treatment of pathologies. Osteonecrosis associated with the use of biphosphanates is a serious adverse reaction that occurs in some patients who use certain medications. The development of Osteonecrosis can be associated with several factors, such as the potency of each type of biphosphanate, form of administration and duration of treatment. Prevention is the key to prevent the occurrence of Osteonecrosis associated with the use of biphosphanates. This requires working together with health professionals and organizations. Therefore, it is necessary that this information is disseminated, to promote knowledge and better quality of life for patients.

Keywords: Osteonecrosis, biphosphanates, osteonecrosis of the jaws.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Radiografia panorâmica	12
Figura 2	- Múltiplas fístulas cutâneas	12
Figura 3	- Mandíbula necrótica	13
Figura 4	- Tórus palatino necrótico	14
Figura 5	- Mandíbula necrótica associado ao uso de prótese removível	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais tipos de bifosfonatos nitrogenados

Tabela 2 - Definição do estágio clínico da MRONJ e tratamento proposto pela AAOMS para cada estágio

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Bfs - Bifosfonatos

VO - Via Oral

IV - Via Intravenoso

MRONJ - Osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos

AAOMS - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

INCA - Instituto Nacional de Câncer

Sumário

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS	10
2.1 OBJETIVO GERAL.....	10
2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	10
3. METODOLOGIA	11
4. REVISÃO DA LITERATURA	11
4.1 Mecânismo de ação dos bifosfonatos	11
4.2 Osteonecrose induzida por bifosfonatos	13
4.3 Prevenção	19
5. DISCUSSÃO	19
6. TRATAMENTO	20
7. CONCLUSÃO	21
8. REFERÊNCIA	22

1. INTRODUÇÃO

Em 2003 foi relatada pela primeira vez a osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos (MRONJ), quando foram identificadas 36 lesões ósseas em mandíbula e/ou maxila em pacientes que faziam uso de Pamidronato ou Zoledronato, descrevendo as lesões como decorrentes de efeito adverso desconhecido grave. Desde então, a MRONJ passou a ser reconhecida como uma entidade com impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes que utilizam esses fármacos (BROZOSKI *et al.*, 2012. NEVILLE *et al.*, 2016).

O reconhecimento de osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos, ainda é inconsistente entre médicos e dentistas, pode ser um efeito colateral relacionado a fármacos que fazem parte do protocolo de tratamento para doenças ósseas malignas e benignas com o uso dos bifosfonatos (Bifes) (SVEJDA *et al.*, 2016). De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) a MRONJ é definida com a presença de osso exposto, fístula intra-oral ou extra-oral, persistindo por mais de 8 semanas, em paciente com histórico prévio ou atual do uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos, que não foi submetido à radioterapia em região cérvicofacial (RUGGIERO *et al.*, 2014).

A primeira geração de bifosfonatos foi lançada inicialmente em 1977, e vêm sendo utilizado em larga escala desde então. Estima-se que mais de três milhões de pacientes com câncer no mundo tenham recebido tratamento com BFs intravenosos desde sua introdução, além de um grande número de pacientes que recebem bifosfonatos por via oral (BROZOSKI *et al.*, 2012),

Esses fármacos são indicados no tratamento de patologias como: metástases ósseas, Carcinoma de mama e próstata, Mieloma múltiplos, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio e entre outros. Além de serem indicados para o tratamento e prevenção de osteoporose e osteopenia (NEVILLE *et al.*, 2016).

Devido à frequência, dosagem e a forma de administração intravenosa/via oral (IV/VO) a grande maioria dos casos de osteonecrose

ocorre em pacientes que recebem a medicação como parte do tratamento do câncer. A incidência de MRONJ em pacientes oncológicos, consiste em uma variação de 1 a 15%. (SVEJDA *et al.*,2016).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2018, a mais atual estimativa, indica que surgiu mundialmente 18 milhões de novos casos de câncer.

No Brasil, foi estimado para cada ano do triênio 2020-2022 o surgimento de 625 mil possíveis novos casos de câncer. Em cavidade oral é esperado o surgimento de 11.180 casos em homens e 4.010 em mulheres. Esses valores revelam um eminente risco estimado de 10,69 novos casos a cada 100 mil homens, ocupando a quinta posição. Em mulheres, equivale a 3,71 novos casos para cada 100 mil, preenchendo a décima terceira posição dos cânceres mais frequentes (INCA,2019)

Atualmente os bisfosfonatos são considerados a droga mais prescrita para tratamento da osteoporose no mundo. Em um período de um ano foram realizadas aproximadamente 22 milhões de prescrições de Alendronato somente nos Estados Unidos (EUA). (BROZOSKI *et al.*, 2012).

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL:

Este trabalho tem como objetivo informar os cirurgiões dentistas quanto ao risco do desenvolvimento de osteonecrose, em razão do crescente número de pacientes expostos aos bifosfonatos.

2.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

Orientar os cirurgiões dentistas, sobre os fármacos a base de bisfosfonatos, utilizados em tratamento de patologias como osteoporose, osteopenia, hipercalcemia maligna, doença de Paget do osso e pacientes oncológicos além de crianças com osteogênese imperfeita e osteoporose juvenil idiopática ou induzida por esteroides.

- Revisar bibliograficamente, devido ao crescente número de pacientes com osteonecrose associado ao uso dos bisfosfonatos.
- Apresentar as drogas disponíveis no mercado, como Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Ácido Zoledrônico e Pamidronato, e suas respectivas funções e efeitos colaterais.

3. METODOLOGIA

O presente trabalho desenvolvido seguiu os preceitos do estudo exploratório, por meio de uma metodologia que propõe uma revisão da literatura, que, segundo Gil (2009,p.50), “é desenvolvida a partir de livros e artigos científicos”.

Foram utilizados como fonte de dados, livros e as bases de pesquisa eletrônica. Os artigos científicos sobre a temática foram acessados nas bases de dados Scielo, Pubmed e Lilacs, publicados no período de 2009 a 2021, para garantir a revisão dos achados mais recentes e também pelo fato de que o ano de 2021 ainda está em curso e posteriormente à conclusões desde estudo novas publicações podem surgir.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS BIFOFONATOS

Ao longo da vida, nossa estrutura óssea é constantemente renovada pelo remodelamento ósseo ou turnover ósseo, que é um processo fisiológico de aprimoração do osso frente a estímulos metabólicos ou mecânicos. Que envolve a formação óssea mediada por osteoblastos, através da deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização. Já a reabsorção óssea é mediada por osteoclastos, células que destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado. E os osteócitos, localizados nas fibras protéicas da matriz óssea, possivelmente, envolvidos na homeostase do cálcio plasmático (BAHIA *et al.*,2017. FERNANDES *et al.*,2005).

Em nosso organismo, um inibidor natural da reabsorção óssea é conhecido como pirofosfato, que possui um átomo central de oxigênio (P-O-P).

Porém, não pode ser utilizada como agente terapêutico no tratamento de doenças ósseas, devido a sua rápida hidrólise enzimática. Além de não possuir um antirreabsortivo eficaz para o tratamento dessas patologias (IZQUIERDO *et al.*, 2011).

Os Bfs são análogos sintéticos do pirofosfato, denominado “ácido pirofosfórico”. Seu átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono (P-C-P), o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática, aumentando sua meia vida e tornando-se eficaz no metabolismo ósseo. Desse modo, a longa disponibilidade metabólica dos Bfs deve-se ao fato de não haver uma enzima capaz de romper a ligação. As variações na estrutura molecular de suas cadeias laterais, diferencia a potência dos bifosfonatos, podendo ser dividido em nitrogenados e não nitrogenados.(CHAVES *et al.*, 2018).

Devida a sua elevada afinidade pelo mineral ósseo, os bifosfonatos ligam-se ao cálcio nos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na matriz óssea, se mineralizando por longos períodos de tempo. Isso explica a específica ação farmacológica desses compostos sobre os tecidos minerais (SAMPAIO., VELOSO., BARBOSA., 2011).

Os compostos que não contêm nitrogênio se ligam aos minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido, tornando citotóxicos à medida que se acumulam, o que leva à diminuição da função celular e à apoptose, causando diminuição da capacidade de remodelamento ósseo, propiciando o desenvolvimento da necrose numa situação em que haja trauma na região óssea (CHAVES *et al.*, 2018).

Em bifosfonatos que contêm nitrogênio, sua potência é aumentada. Ele atua sobre os osteoblastos inibindo o recrutamento dos osteoclastos, que são responsáveis pela reabsorção óssea, através da inibição da enzima farnesil difosfato sintase, levando a apoptose. Quando atuam nos osteócitos, os Bfs previnem sua morte, inibindo a reabsorção do tecido ósseo por osteoclastos que seriam recrutados para a fagocitose dos osteócitos mortos (SAMPAIO., VELOSO., BARBOSA., 2011).

Os Bfs também possuem atividade antiangiogênica, que diminui o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia e, conseqüentemente, necrose tecidual (CHAVES., QUEIROZ., FALONI.,2018).

4.3 OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATO

Os bifosfonatos são medicamentos utilizados no tratamento de patologias malignas metastáticas e ósseas. Foi identificado clinicamente uma complicação intitulada de osteonecrose dos maxilares em pacientes que fazem o uso crônico de bisfosfonatos, caracterizando as lesões em exposições ósseas na região de mandíbula e maxila, acompanhadas de osteomielite e hipovascularização, geralmente sintomáticas e cujo tratamento é complexo (BROZOSKI *et al.*, 2012. MARTINS *et al.*, 2009).

Assim, a necrose óssea seria o resultado da incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico, mastigação, exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal (MARTINS *et al.*, 2009).

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, Osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos MRONJ se caracteriza clinicamente por exposições ósseas na região maxilofacial persistentes por mais de oito semanas, com história médica de uso de bisfosfonatos e sem história de radioterapia nos maxilares (NEVILLE *et al.*, 2016).

Em alguns casos a sintomatologia da MRONJ pode ser assintomática por até anos. Alguns sinais e sintomas podem ser identificados antes do desenvolvimento clínico da osteonecrose tais como: dor, mobilidade dental, aumento de volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreção em boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica (MARTINS *et al.*, 2009).

De acordo com Neville *et al.* (2016), o osso em risco, apresenta uma radiopacidade mais evidente antes da evidência clínica da necrose. Em casos mais graves, a osteonecrose gera uma imagem radiolúcida mal definida com

aspecto de roído por traça, com ou sem sequestro ósseo radiopaco central. Além de que as radiografias panorâmicas evidenciam uma intensa radiopacidade nas porções das cristas alveolares dos ossos gnáticos. Fig.1

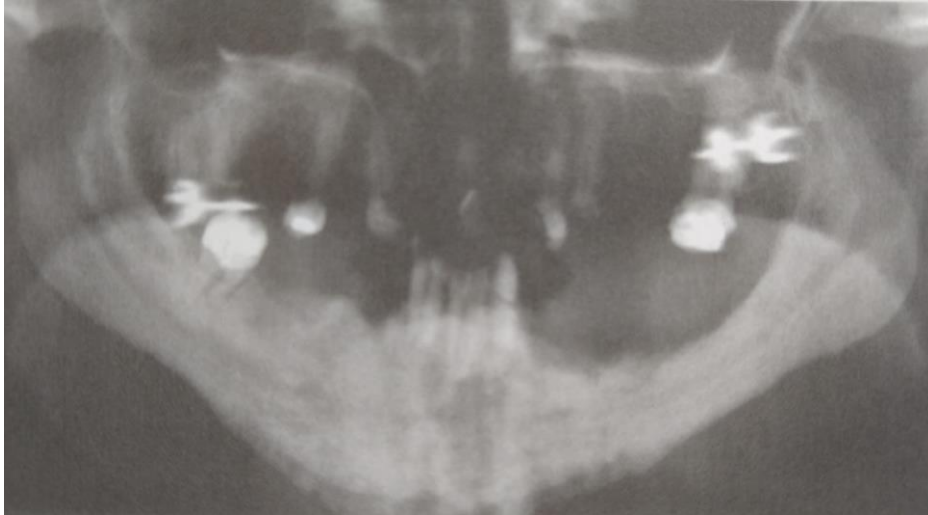


Fig.1 Observam-se escleroses nas áreas ao redor dos dentes junto a múltiplas radiolucências e hiperplasia periosteal da borda inferior da mandíbula. (NEVILLE *et al.*, 2016).

Em alguns casos a necrose pode levar ao desenvolvimento de fístulas cutâneas. Fig.2



Fig. 2 Paciente com múltiplas fístulas cutâneas associadas a extensa necrose no lado esquerdo da mandíbula. O paciente estava utilizando Ácido Zoledrônico para mieloma múltiplo. (NEVILLE *et al.*, 2016).

Na revisão de literatura, a mandíbula estava envolvida em 65% dos casos, a maxila em 27% e ambos os osso gnáticos em 8%.Fig.3 (NEVILLE *et al.*, 2016).



Fig. 3 Osteorradiionecrose relacionada a medicamentos, osso necrótico exposto bilateralmente na mandíbula de uma paciente em uso de ácido zoledrônico para câncer de mama metastático. (NEVILLE *et al.*, 2016).

Em 67% desses pacientes a necrose ocorreu após a exodontia, em outros 26% surgindo espontaneamente. Em 7% dos casos estava associado a fatores desencadeantes como a pressão da prótese removível ou a um pequeno trauma de um tórus Fig.4(NEVILLE *et al.*, 2016).



Fig. 4 Osteorradiationecrose relacionada a medicamentos. Tórus palatino lobulado com uma área de osso necrótico exposto em um paciente em uso de alendronato para osteoporose. (NEVILLE *et al.*, 2016).



Fig. 5 Osteorradiationecrose relacionada a medicamentos. Áreas multifocais de osso necrótico exposto na mandíbula de um paciente em uso de ácido zoledrônico para câncer que faz uso e prótese removível. (NEVILLE *et al.*, 2016).

Em pacientes com exposição óssea, 16% eram assintomáticos, 66% relataram dor e outros 18% demonstraram envolvimento extenso, nos quais a dor associada não era responsiva a antibióticos. Fig.5 (NEVILLE *et al.*, 2016).

Tabela 1: Principais tipos de bifosfonatos nitrogenados.

Bifosfanatos	Nome Comercial	Via de Administração	Indicações
Ácido Zoledrônico	(Zometa®)	Intravenosa	Osteoporose
	(Aclasta®)		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas.
Alendronato de sódio	(Fosamax®)	Oral	Osteoporose
Ibandronato de sódio	(Boniva®)	Oral	Osteoporose
Pamidronato de sódio	(Aredia®)	Intravenosa	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão.
Risedronato de sódio	(Actonel®)	Oral	Osteoporose

Adaptado de: Scarpa *et al.*, 2010. Ruggiero *et al.*, 2014

Tabela 2: Definição do estágio clínico da MRONJ e tratamento proposto pela AAOMS para cada estágio.

Estágios de MRONJ e seus tratamentos	
Estágio da MRONJ	Tratamento
Estágio 0: Sem exposição óssea	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações de higiene oral e esclarecer os riscos devem ser passados ao paciente.
Estágio 1: Exposição óssea assintomática com pequena inflamação de tecido mole.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações de higiene oral • Bochechos com soluções antibacterianas • Controle da dor com analgésicos • Acompanhamento criterioso • Revisão das indicações de uso contínuo de Bfs
Estágio 2: Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações de higiene oral • Bochechos com soluções antibacterianas • Controle da dor com analgésicos • Antibioticoterapia • Debridamento ósseo superficial • Acompanhamento criterioso.
Estágio 3: Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar osteólise estendendo até a borda inferior da mandíbula, fraturas patológicas ou fistulas extra-orais.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações de higiene oral • Bochechos com soluções antibacterianas • Controle da dor com analgésicos • Antibioticoterapia • Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção . • Acompanhamento criterioso.
Estágio 3: Osso exposto com dor, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, podendo apresentar ósteolite estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou fraturas patológicas.	<ul style="list-style-type: none"> • Orientações de higiene oral • Bochechos com soluções antibacterianas • Controle da dor com analgésicos • Antibioticoterapia • Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção . • Acompanhamento criterioso.

Adaptado de: Ruggiero *et al.*, 2014

4.3 PREVENÇÃO

O protocolo preventivo deve incluir: Constantes consultas ao dentista para uma boa avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BFs. Controle da higienização e aplicação de flúor tópico. Remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral, como adaptação de antes de iniciar o tratamento com BFs. Após o tratamento, continuar com um rígido controle de higiene oral, para evitar infecções e complicações dentárias que possam ocasionar a osteonecrose. Esclarecer o paciente quanto aos fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose. Monitorar o tecido ósseo através do nível de CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP), que é um teste sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de MRONJ (BROZOSKI *et al.*, 2012. MARTINS *et al.*, 2009).

Para pacientes com câncer em tratamento com terapia antirreabsortiva, a manipulação do osso deve ser evitada, se possível. Se um dente não vital não for restaurável, a melhor opção é o tratamento endodôntico do que extração, seguida pela amputação da coroa dental (NEVILLE *et al.*, 2016).

5. DISCURSSÃO

Diante do grande aumento da expectativa de vida da população, o número de pacientes idosos com patologias ósseas que fazem o uso de Bfs, veem sendo conseqüentemente crescente uso do fármaco. Portanto, a grande maioria dos casos de osteonecrose ocorre em pacientes que recebem os bifosfanatos endovenosos como parte do tratamento do câncer (MARTINS *et al.*, 2009).

A comunicação entre médico e cirurgião-dentista, é de fundamental importância para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a MRONJ antes do início da terapia medicamentosa (BROZOSKI *et al.*, 2012).

O efeito da medicação no osso vai ser diversificada de acordo com a concentração. A sua meia vida é de aproximadamente 10 anos. Em caso de haver necessidade do tratamento odontológico, durante o uso dos Bfs ou recente pós tratamento do mesmo, o recomendado é que somente procedimentos não invasivos sejam realizados. Entretanto, diante da inevitabilidade de uma exodontia, a melhor opção é o tratamento endodôntico, seguida pela amputação da coroa dental. (NEVILLE *et al.*, 2016).

De acordo com a literatura, a MRONJ é desencadeada frente a quadros inflamatórios provenientes de estresse mecânico, mastigação, exodontias, irritações por próteses ou infecção dental e periodontal. A casos onde seu acometimento é espontâneo (MARTINS *et al.*, 2009).

Vale ressaltar que o paciente deve ser orientado quanto ao risco do desenvolvimento da MRONJ, a importância de uma excelente higienização oral e acompanhamento periódico para avaliação clínica e radiográfica (BROZOSKI *et al.*, 2012. NEVILLE *et al.*, 2016).

Convém frisar que seria relevante no futuro, fossem realizadas pesquisas de grande estudos, relacionadas ao tratamento da MRONJ associadas a laserterapia e câmara hiperbárica devem ser expandidas.

6. TRATAMENTO

Segundo a AAOMS, o tratamento das lesões de ONMB, vai de acordo com o estágio de risco em que o paciente se encontra. No estágio 0: orientações de higiene oral e esclarecer os riscos deve ser passados ao paciente. No estágio 1: Orientações de higiene oral, bochechos com soluções antibacterianas, controle da dor com analgésicos, acompanhamento criterioso e revisão das indicações de uso contínuo de Bfs. No estágio 2: Orientações de higiene oral, bochechos com soluções antibacterianas, controle da dor com analgésicos, antibioticoterapia, debridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso. No estágio 3: Orientações de higiene oral, bochechos com soluções antibacterianas, controle da dor com analgésicos, antibioticoterapia, debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de

dor e infecção e acompanhamento criterioso. Tabela 2 (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Passeri *et al.* (2011), sugere em seus estudos que a terapia em câmara hiperbárica e laserterapia é indicada no tratamento da MRONJ. Entre tanto, esses tratamentos nem sempre alcançam a resolução do quadro clínico, a prevenção é, sempre, a melhor opção.

7. CONCLUSÃO

A maior parte dos poucos estudos publicados são relatos de casos e revisão bibliográfica, o que gera várias limitações na obtenção de informações nos trabalhos. São necessários grandes estudos para que se possa compreender melhor o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares relacionado a medicamentos.

A comunicação do médico que realiza a prescrição da medicação com o cirurgião-dentista do paciente é fundamental para se tentar estabelecer um tratamento preventivo para a MRONJ antes do início da terapia medicamentosa.

A prevenção é a melhor abordagem terapêutica. Avaliação odontológica (exame clínico e radiográfico) antes ou logo após iniciar o tratamento com os BFs deve ser feita. Remoção de focos de infecção e fatores traumáticos para a mucosa oral antes de iniciar o tratamento com BFs devem ser realizados, e um rígido controle de higiene oral para evitar infecções e complicações orais que possam gerar a osteonecrose.

REFERÊNCIAS

SVEJDA, B., MUSCHITZ, C., GRUBER, R. *et al.* Positionspapier zeur medikamentenassoziierten Osteonekrose des Kiefers (MRONJ). **Wien Med Wochenschr** 166, 68-74 (2016).

Disponível: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10354-016-0437-2>

Acesso: Setembro 2021.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA.

Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: **INCA**, 2019.

Disponível: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>

Acesso: Maio 2022

BAHIA, M., HECKE, M., MERCURI, E. Remodelamento Ósseo baseado na dinâmica de populações celulares com ação de agente antirreabsortivo. (2017).

Disponível: <https://eventos.ufpr.br/smne/SMNE2017/paper/viewFile/639/264>

Acesso: Maio 2022

BROZOSKI, M., TRAINA, A., DEBONI, M., MARQUES, M., HOMEM, M.

Osteonecrose Maxilar Associada ao uso de Bisfosfonatos. **Rev Bras Reumatol** 2012; 52(2): 260-270.

MARTINS, M., GIGLIO, A., PAVESI, V., LASCALA, C. *et al.* Bisphosphonate-associated jaws osteonecrosis: an important complication of oncology treatment. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2009; 31(1): 41-46

NEVILLE, W. *et al.* **Patologia oral e maxilofacial**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 912p.

Tasdogan, N., mayer, B. *et al.* Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. **Cochrane Database Syst Rev.** (2017).

Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983908/>

Acesso: Setembro 2021.

GIL, A.C. Métodos e Técnicas de Pesquisa Social. 6. ed. São Paulo: **Atlas**, 2009. 50 p.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. **J Oral Maxillofac Surg** 2014;72(10):1938-1956

Poubel, V., Cruz, D., Gil, L., JÚNIOR, N., CLAUS, j., GIL, J. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. **Rev. cir. traumatol. buco-maxilo-fac.** vol.12 no.1 Camaragibe Jan./Mar. 2012.
Disponível:http://revodontobvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-52102012000100005
Acesso: Maio 2022

FERNANDES, C., LEITE, R., LANÇAS, F. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Quim. Nova**, Vol. 28, No. 2, 274-280. (2005).
Disponível:<https://www.scielo.br/j/qn/a/jrh8QkGjYcWh6ZdPvjzT7gx/?format=pdf&lang=pt>
Acesso: Maio 2022