

**FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS - FACSETE**

**MAURICIO ALEJANDRO MELGAR NOVILLO**

**ÓSSEONECROSE NO MAXILAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**São Paulo  
2019**

FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS - FACSETE

**MAURICIO ALEJANDRO MELGAR NOVILLO**

ÓSSEONECROSE NO MAXILAR: REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Revisão Bibliográfica apresentar ao curso de Especialização de lato sensu da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas – FACSETE como requisito parcial para conclusão fazer curso Implantodontia.

Área de Concentração: Implantodontia  
Orientador: Dr. Eddy Castro Blanco

São Paulo  
2019

FACULDADE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS - FACSETE

Revisão bibliográfica intitulado ÓsseoNecroses em maxilares: de autoria do estudante, Mauricio Melgar Alejandro Novillo aprovado pela banca examinadora constituídos pelos seguintes Professores:

---

---

---

São Paulo, 24 de junho de 2019

Para Deus, minha mãe que me apoia  
a cada passo da vida e da minha família  
graças a eles, estou aqui.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero expressar minha gratidão a todas as pessoas que me acompanharam neste caminho tão transcendental para minha vida.

Em primeiro lugar ao Professor: Dr. Eddy Castro Blanco, por nos dar as chaves para novas portas do conhecimento científico, por seu trabalho desinteressado e duro na formação de novos especialistas que contribuem para a nossa sociedade.

Para todos os nossos professores que nos deram o melhor de seu conhecimento.

Ao Instituto de Odontologia de Braga e Pesquisa (IBOP), que nos acolheu muito cordialmente em suas instalações.

Para minha querida mãe por todo amor e apoio.

Para todos os meus parentes que me deram aquela voz de encorajamento que é tão necessária.

Aos meus colegas e agora amigos para todas as experiências agradáveis.

## **RESUMO**

Como resultado de quais pacientes sofrem osteoporose, osteoporoses ou algum tipo de tratamento de câncer com certos medicamentos; A osteonecrose tornou-se um pato logístico frequente na área da odontologia. Hoje osteonecrose é definida como a perda de suprimento sanguíneo ao osso devido ao excesso de mineralização e subsequente degeneração do tecido. Diversos estudos têm proposto medidas preventivas para prevenir o estabelecimento de osteonecrose nos maxilares, além de terapias alternativas que poderiam impedir seu desenvolvimento. Uma vez que dificultaria todos os tipos de tratamentos na área odontológica; mais ainda em procedimentos que exigem invasão cirúrgica para a reabilitação de pacientes. Foi realizada uma revisão bibliográfica de 40 artigos incluídos em um período de 6 anos de revistas médicas digitais. Atualmente existem estudos que propõem diferentes tipos de tratamentos; desde a substituição de terapias medicamentosas, tratamentos não invasivos baseados em laser e ressecção cirúrgica invasiva, consistindo na remoção parcial do tecido afetado com margens de segurança e ressecção total do tecido ósseo com reposição de materiais sintéticos. Como terapias que têm bons resultados.

### **Palavras – chave:**

Osteonecrose, maxilares, medicação.

**ABSTRACT:**

As a consequence of the patients being subjected to treatments of osteoporosis, osteoarthritis or some type of cancer with certain medications; Osteonecrosis has become a frequent pathology in dentistry area. Today, osteonecrosis is defined as the loss of blood supply to bone due to excess mineralization and subsequent tissue degeneration. Several studies have proposed preventive measures to avoid the establishment of osteonecrosis in the jaws, in addition to alternative therapies that could stop the development of the same. Since it would hinder all types of treatments in the dental area; even more in procedures that require surgical invasion for the rehabilitation of patients. A literature reviews of 40 articles comprised in a period of 6 years of digital medical journals was carried out. At present, there are studies that propose different types of treatments for their resolution; ranging from substitution of drug therapies, treatments based on non-invasive laser and invasive surgical resection that consists of partial removal of affected tissue with safety margins and total resection of bone tissue with replacement of it with synthetic materials.

**Keywords:**

Osteonecrosis, maxilla, medication.

## **SUMARIA**

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVO.....</b>	<b>9</b>
<b>3. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. DISCUSSÃO .....</b>	<b>46</b>
<b>5. CONCLUSÕES .....</b>	<b>49</b>
<b>6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>50</b>



## 1. INTRODUÇÃO

É conhecida como osteonecrose nas mandíbulas do osso necrótico, o que é explicado na região maxilofacial por pelo menos 8 semanas em pacientes que recebem tratamento com anti-molas para tratar doenças ósseas primárias, como osteoporose, câncer ósseo e metástases. Sem uma antecedente radioterapia prévia sólida crânio facial<sup>1</sup>.

Os medicamentos que vêm para tratar doenças ósseas; Além de ser anti-angiogênico e anticâncer (para condições malignas), como alendronatos e bisfosfonatos, que têm um efeito significativo sobre o turnover ósseo, inibindo a reabsorção óssea pela supressão da atividade osteoclástica<sup>2</sup>.

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), em 2009-2014, descreve os estágios da doença, incluindo o estágio 0, onde não há exposição franca de osso necrótico ou inflamação. Além disso, o inchaço, a dor e alterações radiográficas são considerados fenômenos clínicos osteonecrose mais frequente nos maxilares. Outras etapas presentes: osso exposto sem dor ou sinais de infecção (estágio 1), osso exposto com infecção associada, dor ou inchaço (estágio 2) e doença extensa que se forma em grandes segmentos da maxila ou mandíbula com manifestação extra oral com fístulas, envolvimento de Estruturas vitais e fratura patológica. (Etapa 3)<sup>1,2</sup>.

Diferentes tipos de tratamento foram propostos para a resolução da osteonecrose nas mandíbulas, incluindo; terapia de reposição antimicrobiana para os estágios 0 e 1, para os procedimentos cirúrgicos dos estágios 2 e 3, é acrescentada com o uso de equipamentos de alta tecnologia, como peças elétricas, laser e outros. Levando em consideração que a resolução dessa condição óssea depende da gravidade da lesão e do tempo de início do tratamento<sup>3</sup>.

O presente trabalho faz uma revisão da literatura sobre osteonecrose nos maxilares nos últimos seis anos de artigos científicos de bibliotecas digitais.

## **2. OBJETIVO**

Descrever a presença da osteonecrose e seu impacto sobre as mandíbulas.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

Kwon, et al (2014), o autor deste artigo tenta explicar o desenvolvimento da osteonecrose nas mandíbulas relacionadas à terapia com bi fosfonatos associada a implantes dentários; desde que é uma complicação rara, mas é continuamente relatada. Verificar as características clínicas e patológicas da osteonecrose nas mandíbulas ao redor dos implantes dentários; sua revisão retrospectiva analisou os achados clínicos, radiográficos e histopatológicos dessas lesões. Para este fim, incluiu: 19 pacientes com diagnóstico de osteonecrose na região mandibular associada a implantes dentários e estes foram tratados entre 2008 e 2011. A compilação completa de: história clínica, características demográficas, radiográficas e histopatológicas dos pacientes, juntamente com informações sobre a administração de bi fosfonatos foi essencial para o estudo. Ilustrando os resultados em que a maioria dos pacientes com osteonecrose maxilar relacionada ao bi fosfonato associada a implantes dentários foram tratados oralmente para a osteoporose. Os pacientes foram divididos em dois grupos: 1 início do tratamento antes da cirurgia do implante com 16 pacientes e 2 após a cirurgia com 3 pacientes. Os resultados mostraram que apenas 3 pacientes (15,8%) poderiam ser considerados positivos para osteonecrose devido à cirurgia de implante; desde 9 pacientes apresentaram osseointegração bem-sucedida após instalação acessória até uma média de 35 meses (11-82 meses) até o desenvolvimento de osteonecrose. As características histológicas da lesão mostraram que o osso necrótico com lagoas vazias foi infiltrado por células inflamatórias e colônias bacterianas. Os osteócitos viáveis também foram observados em algumas áreas das amostras ósseas. Três tipos de padrões de destruição óssea foram observados: necrose óssea completa ao redor do implante (tipo congelado), osteólise extensa ao redor do implante com ou sem sequestro (tipo osteolítico) e sequestro ósseo com 1 implante que mantém contato direto entre o implante e o osso (tipo de sequestro de bloco). Esses achados podem existir nas mesmas lesões, dependendo do grau de destruição óssea local e da gravidade da infecção. Os autores concluem após este estudo que esses resultados e os de outros sugeriram que os implantes dentários já implantados podem resultar em ostomia ao redor deles após a administração da terapia com bi fosfonatos. Em adição, ele informa que a sequestro óssea do implante pode ser uma das características da osteonecrose relacionadas com implantes dentários, que é diferente da destruição óssea induzida por peri implantitis. No entanto, isso é

possível que a presença de microfissuras promover o desenvolvimento de osteonecrose na região peri implantar.

Aghaloo, et.al. (2015), o autor desta revisão literária define a osteonecrose como uma doença multifatorial em pacientes com neoplasia óssea primária ou metastática ou osteoporose submetidos à terapia anti reabsorção sistêmica, que ainda não foi totalmente determinada. Estudos em humanos e animais apontam para uma combinação de mecanismos que interagem entre si para aumentar o desenvolvimento e a gravidade dessa doença. A necrose óssea histológica seria o resultado da doença. O autor relata que os antidepressivos e a combinação com trauma, inflamação e infecção são os gatilhos do fenômeno. O osso necrótico, por sua vez, pode levar à perda da integridade dos tecidos moles. É por isso que o autor menciona a intervenção cirúrgica como um fator causal de interrupção direta no reparo dos tecidos moles e que poderia complicar ainda mais a doença. É por isso que ele menciona imunomoduladores; tais como os esteroides ou a quimioterapia, bem como pacientes imunocomprometidos como os diabéticos e os doseados com anti-angiogênicos modificadores são significativos que podem aumentar a frequência ou a severidade da doença. O autor enfatiza que até a data distúrbios osso é visto associado a essas drogas. No entanto, ele menciona que a osteonecrose nem sempre leva à exposição óssea progressiva nesses pacientes, por isso ele recomenda fazer um diagnóstico completo do paciente. Finalmente, ele conclui que estudos pré-clínicos e clínicos contínuos são uma parte fundamental do diagnóstico desta condição óssea e salienta que: modificadores significativos no desenvolvimento, gravidade, progressão da osteonecrose dependem do tipo de estímulo recebido para o estabelecimento desta doença.

Junquera, et. al. (2014) O autor e n esta investigação tem como seu objetivo principal a quantificar a densidade mineral do osso trabécula e arquitetura em pacientes com osteonecrose bisfosfonato relacionada mandíbula associada com implantes dentários e avaliar se existem diferenças entre a área do implante de osso trabécula ativada carga progressiva e implante devido à ativação cirúrgica e a relação com osteonecrose bifosfonada. Os métodos utilizados pelo autor neste estudo foram examinar a alteração presente nos ossos de dois pacientes com diagnóstico de osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos associados a implantes dentários utilizando tomografia computadorizada de alta resolução. Os parâmetros morfométricos examinados foram: densidade mineral óssea, razão

volume ósseo, volume tecidual, espessura trabécula, número trabécula, separação trabecular, densidade de conectividade, grau de anisotropia. Uma vez que os estudos foram realizados; os resultados do modelo estrutural, densidade mineral óssea, volume ósseo e volume de tecido foram maiores no sequestro ósseo do que no osso saudável. A espessura trabecular foi menor e os números trabeculares foram maiores no grupo osteonecrose na maxila relacionada aos bisfosfonatos. Os valores de densidade, conectividade e número trabecular foram significativamente elevados no sequestro causado pela cirurgia de implante, mas substancialmente baixo no sequestro causado pela carga progressiva em relação à amostra controle. Em conclusão, o autor indica que o uso de micro tomografia computadorizada é útil para avaliar a abdução óssea da osteonecrose na maxila relacionada aos bisfosfonatos associados a implantes dentários e que o osso necrótico é semelhante ao descrito na osteonecrose convencional devido a qualquer intervenção cirúrgica.

Giovannacci, et. al. (2016) segundo o autor, em sua revisão retrospectiva, ele mencionou a cirurgia alveolar amassada como o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose no maxilar relacionado à medicação que alguns pacientes carregam; extrações dentárias e instalação de implantes dentários são considerados procedimento desencadeante desta afecção óssea. Neste estudo, uma série de pacientes foi submetida à instalação do implante, analisando cuidadosamente o procedimento para descrever os achados e avaliar possíveis fatores de risco. O autor selecionou o universo detalhadamente ilustrando 15 (6%) pacientes com osteonecrose região peri implante em um grupo de 250 pacientes. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com a relação temporal; Grupo 1: necrose imediatamente após a colocação do implante (2 a 10 meses) e definida como medicação relacionada à osteonecrose na mandíbula implantada por cirurgia de implante, grupo 2: necrose distante (1 a 15 anos) da colocação do implante e definido como implantado pela presença de um implante. Além disso, registro de variáveis epidemiológicas e farmacológicas, além de dados específicos sobre osteonecrose e implantes dentários. Para obter resultados confiáveis. O grupo 1 incluiu 6 pacientes: 5 (83,4%) tratados com bifosfonatos orais para osteoporose e 1 (16,6%) por via intravenosa para tratamento de câncer. O grupo 2 incluiu 9 pacientes: 8 pacientes (88,89%) tratados com bifosfonatos intravenosos para doença maligna e 1 (11,11%) por via oral para osteoporose. Em conclusão, os autores indicam que os dados confirmam que não apenas a inserção cirúrgica dos

implantes dentários é um fator de risco potencial para o desenvolvimento da osteonecrose, mas também a presença do implante no osso pode estar associada a esta doença. Portanto, é necessário relatar o aumento do risco associado ao desenvolvimento de osteonecrose relacionada à medicação, bem como sensibilizar os pacientes que já possuem implantes ósseo integráveis e iniciar o tratamento com bifostonatos.

Bugueno, et. al. (2017) O objetivo do autor nesta revisão bibliográfica é definir o uso do soro telopeptídico de ligação cruzada C-terminal (CTX); tendo em conta que este é utilizado em testes para prever resultados em procedimentos cirúrgicos odontológicos gerais e sua susceptibilidade para desenvolver osteonecrose na região mandibular. A CTX é atualmente considerada um marcador de reabsorção óssea de alta sensibilidade e especificidade de acordo com a International Osteoporosis Foundation (IOF). Por esse motivo, o autor realizou o teste laboratorial CTX em mulheres de 18 a 49 anos sem terapia; obtenção de resultados com valores entre 40 e 650 pg/ml (picograma/mililitro) levando em conta que os valores estabelecidos de CTX abaixo de 100pg/ml representam um alto risco de osteonecrose, que são de 100 a 150 pg/ml representam um risco moderado e acima de 150pg/ml um risco mínimo; segundo a Federação Internacional de Química Clínica (IFCC). Por esse motivo, ele realizou o mesmo teste em pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos. Evidência de uma redução de 25% na CTX sérica em pacientes que receberam terapia com bifosfonatos por 3 e 6 meses; por outro lado, o autor informa que também observo osteonecrose após cirurgias orais, pois estas invadem o osso e exigem um reparo correto, guiado por um estado sistêmico sem alteração no paciente. Além disso, ele menciona outro estudo realizado em 2007 avaliando CTX em 30 pacientes, dos quais 17 foram submetidos à terapia com bisfosfonatos orais até o dia do teste e os 13 restantes não realizaram nenhum tipo de terapia; Tendo como resultado valores de 72 pg/ml de CTX em pacientes com terapia com bifosfonatos. Para um estudo comparativo subsequente, indiquei aos pacientes que interromperam o tratamento por 6 meses, para realizar outro teste laboratorial com CTX. Nesta evidência, um valor de 228,2 pg/ml, ao contrário do estudo anterior. Em resumo, o autor sugere que pacientes com valores de CTX de 150 pg/ml ou mais teriam menor risco de desenvolver osteonecrose nos maxilares e aqueles com valores abaixo de 100 pg/ml teriam alto risco.

Ogura, et. al. (2017). O autor tem como objetivo avaliar as características em imagens multimodais de ósseo necrose desenvolvidas no maxilar e a relação que possui com a medicação prescrita em pacientes, além de analisar as diferenças entre suas vias de administração; sendo a via oral e parenteral. Esta é uma revisão retrospectiva de radiografias panorâmicas, tomografia computadorizada, ressonância magnética e cintilografia óssea de pacientes com osteonecrose. Para isso, foi realizado um estudo retrospectivo em 16 pacientes submetidos aos estudos supracitados. A análise estatística para comparação entre as vias de administração da medicação e as características das imagens multimodais foi realizada com o teste denominado X<sup>2</sup> de Pearson. Mostrando resultados com porcentagem de casos que apresentaram um sequestro ósseo de cerca de 25% (4/16 casos) na radiografia panorâmica e 81,3% (13/16 casos) na tomografia computadorizada. Por outro lado, a porcentagem de casos com proliferação óssea e periosteio na tomografia foi de 41% (5/12 casos). Deve-se notar que, de acordo com a via de administração desses medicamentos, eles mostraram comprometimento de nível ósseo com valores de 100% (4/4 casos) na via parenteral, enquanto que, via oral, apenas 20% (1,5 / 4 casos)). Sem desconsiderar que a porcentagem de casos com disseminação de inflamação em tecidos moles e espaços orais teve dados de tomografia e ressonância magnética de 33,3% (4/12 casos). Desta forma, o autor conclui que a separação do sequestro em radiografia panorâmica em pacientes com osteonecrose relacionada à medicação não foi claro em comparação com o apresentado na tomografia computadorizada; E ele recomenda que, os achados característicos neste teste indicassem proliferação de osso e periosteio, acompanhados pela disseminação da inflamação em tecidos moles e nos espaços da boca.

Schiodt, et. al. (2017). Este estudo observacional de registro de casos desenvolvido pelo autor foi projetado para descrever a história natural de pacientes com câncer de osteonecrose associada à medicação. Para o qual ele avaliou adultos com um diagnóstico de câncer e um novo diagnóstico de osteonecrose na mandíbula; eles foram avaliados por um dentista especialista no início do estudo e a cada 3 meses por 2 anos e depois a cada 6 meses por 3 anos até a morte do paciente. O objetivo primário foi obter a taxa e o tempo para a resolução da osteonecrose na mandíbula; Ele também avaliou a frequência de fatores de risco para osteonecrose. O número de pacientes para estudo foi de 327; onde 207 deles igual a (63%) continuaram com o seguimento após o estudo; Cerca de 69% dos pacientes avaliados com

osteonecrose na mandíbula tiveram melhora durante a investigação. A resolução da osteonecrose de acordo com os critérios de estadiamento da AAOMS foi observada em 114 pacientes, perfazendo 35%; O tempo médio desde o início da osteonecrose até a resolução foi de 7,3 meses (4,5-11,4 meses normais). Relata também que a maioria dos pacientes (97%) recebeu medicação antirreabsortiva antes do desenvolvimento de osteonecrose e 9 pacientes (3%) não receberam medicação. Descrevendo que 68% receberam ácido zoledrônico, 38% receberam denosumabe e 10% receberam pamidronato: em resumo, 56% receberam apenas bifosfonatos, 18% receberam apenas denosumabe e 21% foram expostos a ambos. Assim, o autor indica que esses resultados são consistentes com aqueles observados em ensaios clínicos que avaliam eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com tumores malignos avançados que envolvem osso. E recomenda um acompanhamento mais longo para fornecer mais informações sobre as taxas de recorrência e resolução da osteonecrose na mandíbula em pacientes com tratamento médico e cirúrgico.

Yamachika, et. al. (2017). O autor em seu estudo experimental afirma que há poucos estudos sobre o desenvolvimento de osteonecrose na mandíbula relacionada à terapia com bifosfonatos devido a uma resposta imune; no entanto, as células T gamma delta mostraram diminuir significativamente no sangue de pacientes com osteonecrose. Além disso, menciona relatos com o uso de teriparatida (forma sintética do hormônio da paratireóide) para o tratamento da osteonecrose. Neste estudo, o autor compara os efeitos do zoledronato e da teriparatida nas populações de linfócitos e na produção de citocinas inflamatórias em camundongos. O seu estudo centrou-se em 30 ratinhos fêmeas divididas em 3 grupos de 10 cada, o primeiro grupo foi administrado com apenas um veículo para fins comparativos, o segundo grupo recebeu o zoledronato e o terceiro grupo teriparatida; Estes foram administrados durante 8 semanas. Posteriormente analisou linfócitos no sangue e no timo dos três grupos, realizou também estudos histológicos do fêmur e análise linfócitos da medula óssea. Finalmente, ele mediu as citocinas em soro separado com análise de imunoenensaio multiplexado Milliplex®. Manifestando resultados em que o zoledronato diminuiu o número de células T na medula óssea e um menor número de interleucinas (IL) 2, 7, 12, 15 que afetam a diferenciação de ativação e proliferação de células T; por outro lado, a terapia com teriparatida induziu um aumento nas células T da gama Delta no sangue periférico. Enquanto o grupo



tratado apenas com veículo serviu para verificar a mudança nos valores sanguíneos. Assim, o autor conclui que as células T gama delta na medula óssea diminuem com o tratamento com zoledronato e aumentam com o tratamento com teriparatida. Além disso, indica que a osteonecrose nos maxilares realizada com terapia com zoledronato implicaria uma perda de células T gama delta na circulação ou na medula óssea, ao contrário do aumento que resultaria em células T gama delta com terapias de teriparatida, explicando assim a capacidade de resolver osteonecrose nas mandíbulas.

Mauceri R, et. al. (2018) O autor tenta descrever um tratamento para osteonecrose no maxilar relacionado à terapia com bisfosfonatos; que consiste no uso de plasma rico em plaquetas e no laser Er, Cr: YSGG (laser de Erbium, cromo: ítrio-escândio-gálio-granete). Como o manejo da nefrose óssea na mandíbula relacionada aos bisfosfonatos não apresenta evidências suficientes, por esse motivo permanece uma questão controversa. O objetivo deste trabalho foi avaliar a eficácia de um tratamento cirúrgico conservador que combina o laser Er, Cr: YSGG e plasma rico em plaquetas para o tratamento da osteonecrose em pacientes com câncer. Por essa razão, ele realizou um estudo longitudinal onde os critérios de inclusão foram: paciente com idade  $\geq 18$  anos, com diagnóstico de câncer, em tratamento com bisfosfonatos. Para este fim, eu recrutei consecutivamente 10 pacientes diagnosticados com osteonecrose nas mandíbulas em diferentes estágios; o mesmo que foi submetido a tratamento cirúrgico assistido por laser juntamente com plasma rico em plaquetas autólogo; Antes do tratamento, estes eram medicados com drogas à base de ampicilina e sulbactam administradas em: 1 g por 2 dias, começando no dia anterior à operação e durante o período pós-operatório, também foi prescrito: 1 g a cada 12 horas por 7 dias e a combinação com Metronidazol em doses de: 500 mg a cada 8 horas a partir de 1 dia no pré-operatório e no pós-operatório: 500 mg a cada 8 horas por 7 dias. Após o tratamento cirúrgico, a cicatrização da ferida foi evidente ao remover a sutura em 30% dos pacientes; melhora clínica também foi observada em 80% dos pacientes após a terapia cirúrgica confirmada pelo teste de Wilcoxon. Em particular, 6 pacientes com osso não exposto (60%), incluindo 3 (30%), não apresentavam sinais clínicos ou radiológicos de osteonecrose; Significado sua cura completa. Por outro lado, 5 pacientes apresentaram melhora clínica dos sintomas (50%), enquanto 2 não apresentaram melhora clínica (20%). Este estudo monitorou esses pacientes aos 12 meses; onde ele poderia concluir que

há uma melhora clínica em 8 pacientes, para que pudéssemos tratar a osteonecrose nas mandíbulas devido aos bisfosfonatos usando este protocolo combinado para curar essas condições; no entanto, não obtendo a cura completa para todos os pacientes recomenda novos estudos, sugere que uma abordagem cirúrgica combinada com o laser Er, Cr: YSGG e PRP beneficiaria pacientes com câncer em problemas gerais de saúde.

Assaf AT, et. al. (2018) neste, o autor pretende avaliar uma possível ampliação do espaço periodontal como critério de imagem mensurável em radiografias panorâmicas; em pacientes com diagnóstico de osteonecrose mandibular relacionada a drogas anti-mola. Para o seguinte propósito, ele conduziu um estudo retrospectivo das radiografias panorâmicas de 16 pacientes, incluindo 12 mulheres e 4 homens; com uma média de idade de 70 anos, onde o desvio padrão foi de 14 anos, durante um período de 12 meses em que monitorei pacientes diagnosticados. As radiografias panorâmicas a serem comparadas foram obtidas de forma semelhante em 16 pacientes saudáveis, sem envolvimento ósseo, distribuídos igualmente por sexo; Estes estudos serviram como referência para tecidos saudáveis. Da mesma forma para evitar erros no estudo, todas as imagens foram tiradas com o mesmo dispositivo e foram avaliadas por dois cirurgiões maxilofaciais experientes e um dentista. Mostrando resultados na comparação de ambos os grupos de pacientes; um aumento médio do espaço periodontal de 0,06 mm (milímetros, faixa padrão de 0,05-0,17 mm) foi encontrado no grupo de estudo. No entanto, essa diferença não foi estatisticamente significativa, embora uma comparação interindividual muito extensa e sofisticada tenha sido feita para avaliar as pequenas alterações no espaço periodontal de pacientes com tratamento medicamentoso anti-primavera, encontrando nada mais do que uma variação de 0,25 mm no espaço periodontal de esses pacientes Desta forma, o autor conclui que os resultados mostram que a ampliação do espaço periodontal não é um parâmetro preditivo para o desenvolvimento da osteonecrose. Portanto, indica que as radiografias panorâmicas não são suficientes para permitir a avaliação das etapas e do progresso da doença em pacientes com osteonecrose em relação ao alargamento do espaço periodontal.

Altay MA, et. al. (2018) O autor realizou um estudo retrospectivo que objetivou avaliar os resultados associados ao tratamento cirúrgico em pacientes com osteonecrose na mandíbula e o papel da medicação nestes. Este estudo foi

realizado no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial da Reserva Oeste da Universidade de Medicina (Cleveland, OH, EUA) entre março de 2008 e janeiro de 2015. Para esse fim; criou perfis demográficos e médicos para pacientes diagnosticados com osteonecrose. O que tenta identificar o tipo de tratamento cirúrgico, as complicações e os resultados obtidos. Para o estudo, incluí 21 pacientes com idade média de 40 a 90 anos, dos quais 17 eram mulheres, dentro dos quais 5 apresentavam osteoporose e 12 apresentavam algum tipo de metástase tratada com bifosfonatos por via intravenosa. Além disso, 4 homens, dos quais 2 tinham mieloma múltiplo e 2 cânceres de próstata com metástases tratadas com bifosfosatos por via intravenosa. O mesmo que havia sido diagnosticado com osteonecrose nas mandíbulas e que apresentava sinais clínicos de osteomielite, por receber terapia com bifosfonatos e anti-angiogênicos. Os resultados mostraram uma prevalência no sexo feminino. Desde 19 pacientes mostraram um compromisso mandibular, um paciente com envolvimento maxilar e um paciente tinha ambos os maxilares afetados. Para a resolução dessas condições; 13 pacientes foram submetidos a ressecções marginais em áreas mandibulares. Estes foram descritos como ressecções segmentares da mandíbula com reconstrução imediata. Como o número total de pacientes afetados apresentou diferentes estágios de doença óssea, sendo eles: 13 pacientes com estágio II e III e 6 pacientes com osteonecrose mandibular no estágio I. Para complementar o estudo, foram realizadas culturas de microrganismos presentes em lesões ósseas: encontrando tipos de actinomyces, estreptococos e, em menor grau, famílias de *Clepsielas*, *Escherichia*, *candida*, entre outros. Após as cirurgias, ficou evidente que 19 pacientes apresentavam cicatrização sem complicações; com a exceção de dois pacientes submetidos à ressecção segmentar da mandíbula, eles experimentaram complicações pós-operatórias que exigiram uma segunda cirurgia para atingir o fechamento primário da ferida. Desta forma, o autor conclui que, para tratar eficazmente as lesões de osteonecrose, cirurgias de ressecção são necessárias em combinação com o tratamento com um médico apropriado.

Sacco, et. al. (2018) o autor menciona que a osteonecrose da mandíbula está associada a pacientes que recebem principalmente terapia com bifosfonatos (BP). Entretanto, ultimamente tem sido documentado que outros medicamentos, como o inibidor do ligante de RANK (denosumabe) e a droga anti-angiogênica, podem causá-lo. A reconstrução micro-óssea-vascular das mandíbulas em pacientes

afetados por osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação representa uma opção de tratamento viável para pacientes afetados pela doença em estágio III. No entanto, ainda há dúvidas consideráveis sobre o sucesso deste procedimento a curto, médio e longo prazo. Por essa razão, o autor fez uma revisão sistemática das bases de dados (PubMed/MEDLINE, EMBASE e CENTRAL). Nele, incluiu qualquer tipo de estudo que considere pacientes humanos tratados com drogas antirreabsortivas e anti-angiogênicas. O objetivo da pesquisa foi principalmente compreender a taxa de sucesso da reconstrução micro-óssea-vascular em um curto, médio e longo período de tempo; Além de conhecer melhor as complicações pré-operatórias e pós-operatórias decorrentes do uso dessas técnicas de reconstrução. Onde dezoito estudos foram ótimos para o estudo; mostrando que o retalho livre de fíbula é a técnica de reconstrução do retalho vascular mais utilizada com 80%; destinado a reconstrução mandibular. Dez dos dezoito estudos não relataram complicações. A recidiva da osteonecrose foi registrada em cinco casos, cerca de 6% após a reconstrução do retalho livre. A taxa global de sucesso do retalho livre foi de 96%. Dando bons valores de sucesso a curto e médio prazo. Por esse motivo, o autor indica que, apesar dos dados limitados em um nível 4 da escala de Oxford com base em evidências, a reconstrução micro-óssea-vascular das mandíbulas representa um tratamento válido em pacientes com osteonecrose relacionada a bisfosfonato no estágio III da doença. No entanto, dados adicionais baseados em um número maior de pacientes são necessários para justificar esse tipo de intervenção em pacientes afetados pela osteonecrose mandibular devido à medicação com bisfosfonatos.

Merigo E, et. al. (2018) neste estudo experimental, o autor tentou fazer um plano terapêutico adequado para o tratamento da osteonecrose na mandíbula relacionada à medicação, uma vez que ainda carece de dados de longo prazo no momento. Para tanto, foram propostos vários dispositivos de alta tecnologia para as diferentes intervenções cirúrgicas, além de promotores de reparo tecidual. Considerando que a histologia de tecidos moles intra orais nestas condições parecer normal. Além disso, ele menciona que 12 desses medicamentos também criam algumas alterações epiteliais, determinando, assim, uma deterioração de sua qualidade. Dessa forma, a literatura propõe, como terapia adjunta para diferentes doenças ósseas: o plasma rico em plaquetas (PRP), amplamente utilizado na cirurgia maxilofacial e em muitos outros campos da medicina. A razão para seu uso é a adição de fatores de

crescimento para ambientes de reparo, tais como: fator de crescimento fibroblástico, fator de crescimento epidermal, fator de crescimento de queratinócitos, fator de crescimento derivado de plaquetas, fator de crescimento semelhante à insulina, fator de crescimento endotelial vascular, que também transforma o fator de crescimento  $\beta$ , que pode modular e prevenir o recrutamento excessivo de leucócitos inflamatórios. O procedimento cirúrgico que o autor menciona aqui é a peça elétrica ultrassônica, que consiste em vibrações para o corte de estruturas utilizadas com sucesso. Atualmente, diferentes procedimentos cirúrgicos ósseos são utilizados na cavidade bucal e no campo maxilofacial, com ótimos resultados, a fim de reduzir as complicações relacionadas aos protocolos cirúrgicos. Além disso, menciona dispositivos de laser que são descritos como ferramentas úteis para diferentes tratamentos de osteonecrose, uma vez que está realiza a extração do osso necrótico por vaporização como biomodulação de tecidos moles e duros; isto graças à afinidade do comprimento de onda do laser de Erbium, granito de ítrio-escândio-gálio (Er: YAG), oculto entre 2940 nm (nanômetros) em água e hidroxiapatita. Esta tecnologia laser permite a ablação eficiente de tecidos duros sem risco de aumento térmico e efeitos necróticos nos tecidos. O seguinte estudo foi realizado na Unidade Pediátrica de Estomatologia e Cirurgia Buco-Maxilo-Facial do Hospital de Piacenza, onde foram reconhecidos critérios em 21 pacientes; dos quais 16 eram mulheres e 5 homens; com uma idade média de 72 anos (intervalo de 60-85 anos) que foram tratados com uma abordagem cirúrgica combinada após assinar o consentimento informado. Os resultados mostraram que 11 pacientes (52,4%) foram positivos para tratamento com zoledronato e 7 para tumores sólidos para tratamento com sunitinib, enquanto 10 pacientes (47,6%) foram positivos para doenças osteometabólicas como: (8 Osteoporose, 1 artrite reumatoide e 1 osteoporose e artrite reumatoide). Onde cada paciente teve tratamento com bisfosfonatos por via oral; com uma frequência variada entre 5 e 164 meses. Após a terapia cirúrgica, o estudo seguiu por 9 meses: Portanto, o autor concluiu que todos os 21 pacientes (100%). Eles apresentaram uma melhora significativa na osteonecrose. Além disso, o autor justificou o motivo de propor uma técnica integrada, pois os pacientes apresentavam redução da dor e inflamação e controle do sangramento, além de melhor cicatrização dos tecidos duros e moles dos pacientes.

Gelazius, et. al. (2018) O autor foca seu estudo sobre a evolução de pacientes que se submetem a implantes dentários e recebem terapia com bifosfonatos; A ligação

desta terapia com o desenvolvimento da osteonecrose nas mandíbulas é um problema de ontem e hoje, pois representa um fator de risco para falha na implantologia oral. Por esse motivo, o autor realizou uma revisão bibliográfica, utilizando como banco de dados eletrônico: MEDLINE, PubMed e Central e ResearchGate: Cobrindo publicações de 2006 a 2017. Este estudo seguiu critérios de inclusão como: pacientes tratados com bisfosfonatos via oral ou intravenosa com pelo menos um implante dentário (relato de caso), que deve ser acompanhado por pelo menos 12 meses e mostrar resultados com ou sem sobrevivência do implante dentário. Uma vez que os dados foram coletados, decidiu-se selecionar 32 artigos científicos em sua totalidade; dos quais 9 foram os mais relevantes para o conteúdo que atendeu aos critérios de inclusão já mencionados. Como resultado final, mostra casos em que a falha de implantes dentários em percentual maior ocorre naqueles pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos intravenosos, tendo um valor de 4% do total de acordo com Rugani et al. Isso naqueles que receberam terapia oral; desde que estes apresentassem um valor de 2% sobre o total. Desta forma, o autor conclui que os pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos parecem ser mais propensos a desenvolver osteonecrose na mandíbula relacionada aos implantes dentários. No entanto, o grupo de pacientes tratados por via oral parece ter resultados mais bem-sucedidos. Portanto, recomenda-se a colocação de implantes dentários em pacientes tratados com bisfosfonatos intra orais com uma suspensão prévia do mesmo para uma reabilitação correta com implantes nos pacientes.

Voss, et. al. (2018) segundo o autor no estudo experimental, ele tenta explicar o desenvolvimento da osteonecrose na mandíbula devido à transição da terapia com bifosfonatos para a terapia com denosumabe. Atualmente, sabe-se que a osteonecrose nas mandíbulas está relacionada ao tratamento com bisfosfonatos; que é considerada um efeito secundário rara, mais grave do tratamento com estas drogas; uma vez que estes têm anticorpos contra o receptor ativador para K e B nuclear; benéfico para pacientes com doenças malignas e osteoporose. Em sua pesquisa, ele tenta esclarecer a relação entre a osteonecrose na mandíbula e a administração de bifosfonatos. Até agora, estudos foram realizados por mais de uma década; no entanto, há poucos dados disponíveis sobre a osteonecrose em mandíbulas relacionadas a medicamentos como o denosumabe. Por essa razão, a pesquisa que realizei teve um período de 2008 a 2016; foi destinado a 52 pacientes com osteoporose tratados com terapia com bifosfonatos no Departamento de

Cirurgia Bucomaxilofacial do Centro Médico da Universidade de Freiburg, na Alemanha. Nos casos em que todos os pacientes seguiram um regime cirúrgico que consistiu na remoção completa do osso necrótico, seguido de fechamento primário da ferida e tratamento peri-operatório. Depois disso, o tratamento com antibiótico foi aplicado. Mostrando resultados em 52 pacientes em estudo; onde 38 desenvolveram osteonecrose na maxila relacionada aos bisfosfonatos após monoterapia com esses medicamentos. Por outro lado, em 11 pacientes a terapia foi substituída por bisfosfonatos pelo denosumabe e 3 pacientes que receberam apenas monoterapia com denosumabe. O autor também indicou que, a partir de julho de 2013, quando o primeiro paciente com ósseo necrose até outubro de 2016, encontrou recorrências em 17,6% dos pacientes em monoterapia com bifosfonatos e em 45,5% dos pacientes com transição de bifosfonatos para denosumabe. Desta forma, o autor indica que as terapias de transição de bifosfonatos para denosumabe podem ser um fator de risco adicional para desenvolver osteonecrose nesses pacientes, por isso é recomendado que, para o tratamento de lesões, um exame dental adicional seja realizado antes da transição. Para outro medicamento. No entanto, mais estudos são necessários para avaliar se um tratamento de primeira linha com denosumabe diminui a incidência de osteonecrose em pacientes com osteoporose e se pode simplificar seu tratamento.

Bräuer, et. al. (2018) no estudo comparativo a seguir, o autor afirma que os procedimentos cirúrgicos são necessários para a solução de ósseo necrose no maxilar relacionada a medicamentos; como reconstrução com materiais aloplásticos. Estes procedimentos incluem uma remoção óssea do osso afetado para mandilectomia subtotal para tratar os casos mais graves; Ele também menciona que a reabilitação desses pacientes com enxertos autólogos implica a necessidade de uma área doadora, levando a um pós-operatório muito doloroso para o paciente. Por este motivo, faço um relato de caso sugerindo o uso de materiais aloplásticos para a reabilitação de um paciente com mandilectomia subtotal, devido à ósseo necrose. Este relato de caso foi realizado em 13 pacientes durante um período de 7 a 18 meses, no qual duas minis placas de titânio Pape Gerlach de 2,0 mm foram combinadas (Gebrüder Martin GmbH & Co. KG, KL SMartin Group, Tuttlingen) e cimento ósseo PALACOS® LV + G (Heraeus Medical GmbH, Wehrheim). Antes deste procedimento, ele realizou uma tomografia computadorizada, além de uma reconstrução tridimensional da mandíbula do paciente para adaptar as minis placas

de titânio no modelo. De acordo com o protocolo cirúrgico, o paciente deve estar sob anestesia geral para o procedimento; uma vez realizada a mandilectomia subtotal, as mini placas de titânio foram fixadas à superfície óssea com parafusos de titânio para fixação das placas de titânio; Em seguida, a aplicação do cimento ósseo PALACOS® LV + G foi continuada; que é um tipo de osso que serve como cimentação e proteção para a placa de titânio. No final do procedimento cirúrgico, a preservação do nervo mento do queixo foi verificada em ambos os lados e eu fecho a ferida seguindo cuidadosamente os planos musculares e respeitando as estruturas anatômicas. Uma vez concluído o processo de reparo, ficou evidente que nenhuma placa de titânio apresentava qualquer inconveniente, uma vez que o paciente poderia se alimentar normalmente, com exceção de dois que sofreram fraturas da placa de titânio sem apresentar qualquer manifestação clínica e outro que teve a inconveniência de exposição da placa de titânio por fatores locais; além disso, não houve complicação que alterasse o processo de reparo do paciente. Dessa forma, o autor concluiu que esses produtos têm um melhor resultado na reabilitação de pacientes com osteonecrose devido à medicação contra patologias metastáticas.

Nisi M, et. al. (2018) O objetivo do autor foi realizar um estudo comparativo para avaliar a eficácia do tratamento cirúrgico conservador para osteonecrose da mandíbula em pacientes afetados pela osteoporose e medicado com bisfosfonatos por via oral. Para tanto, foram incluídos indivíduos com diagnóstico de osteonecrose e osteoporose que já haviam sido submetidos à cirurgia conservadora e com pelo menos 24 meses de seguimento. Neste estudo, todos os pacientes receberam tratamento médico com bifosfonatos e, em seguida, foram submetidos a um tratamento cirúrgico conservador que consistiu de uma sequestratômia, consistindo em desbravamento de tecidos moles e curetagem óssea com extensão limitada ou nenhuma extensão; O número total de pacientes a estudar foi 53, com uma idade média de 40 e 87 anos; onde 2 anos após a terapia cirúrgica conservadora: 45 pacientes (91%) apresentaram cura completa. Enquanto outros 3 tiveram a presença de artrite reumatoide e 2 em um estágio de osteonecrose na maxila inicial mais grave induzida por bifosfonatos. Estes foram associados com um resultado cirúrgico negativo, enquanto a presença de sequestro ósseo foi fortemente associada com um resultado positivo, uma vez que cerca de 6 pacientes não tinham sinais de ósseo necrose. O tratamento cirúrgico conservador de lesões em pacientes afetados por osteoporose que receberam apenas terapia oral com bifosfonatos poderia



representar uma abordagem terapêutica válida que determinaria um alto número de casos de cura completa. Desta forma, o autor conclui que a cirurgia conservadora deve ser incentivada nos estágios iniciais durante o desenvolvimento da osteoporose relacionada à necrose óssea, com experiência de insucesso na terapia medicamentosa expulsiva.

Statkiewicz, et. al. (2018) O objetivo do autor neste estudo experimental foi avaliar os efeitos da foto de bio modulação em múltiplas sessões com laser de baixa intensidade em processos de reparo alveolar; realizada em ratos com fatores de risco para desenvolver osteonecrose na mandíbula. Além disso, a relação que existe com medicamentos pós-extração. Para este propósito eu uso ratos senis que receberam 0,45 ml (mililitros) de veículo fotográfico de bio modulação e 0,45 ml de 100 µg/kg (micrograma/quilograma) de zoledronato; este medicamento foi administrado por via intraperitoneal a cada dois dias durante sete semanas. Após três semanas do início do tratamento medicamentoso, o primeiro molar inferior esquerdo foi continuado. Após isso, 2 a 4 dias depois foram irradiados com laser de bio modulação ( $660 \pm 10\text{nm}$ ;  $0,035\text{W}$ ;  $2,1\text{J}$ ;  $60\text{s}$ ) em áreas de extração. Por essa razão, a morte dos ratos ocorreu 28 dias após a extração dentária; para realizar cortes histológicos de hemi maxilares submetidos a análises histopatológicas e histomórficas métricas; Assim como histoquímica para a maturação de fibras colágenas e Imunohistoquímica para citocinas pró-inflamatórias. É importante mencionar que houve resultados que mostram: uma deterioração geral no reparo tecidual devido ao zoledronato, áreas de osteonecrose com tecido ósseo neoformado na porção inferior, menor quantidade de fibras colágenas maduras e aumento da imunoatividade para fator de necrose tumoral alfa, interleucina 1 beta e interleucina 6 ( $\text{TNF}\alpha$ ,  $\text{IL-1}\beta$  e  $\text{IL-6}$ ). Mostrou também: melhora significativa no reparo de tecido em áreas irradiadas com foto bio modulação com maior quantidade de fibras colágenas maduras, bem como diminuição da imunoatividade com  $\text{TNF}\alpha$  e  $\text{IL-1}\beta$ . Por outro lado, o tratamento com zoledronato comprometeu gravemente o processo de reparo tecidual da área de extração dentária em ratos com fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose mandibular. Por esse motivo, o autor concluiu que, de acordo com os parâmetros utilizados na presente investigação, a foto de biomodulação em múltiplas sessões pode melhorar o processo de reparo alveolar, uma vez que constitui uma terapia preventiva promissora para evitar o aparecimento de osteonecrose após extração dentária em pacientes medicados.

Jung S, et. al. (2018) neste estudo retrospectivo, o autor pretende examinar as taxas de incidência e a associação entre a intensidade da dose, estratificada pela duração da exposição, dos bisfosfonatos e o risco de osteonecrose da mandíbula no Pacientes osteoporóticos coreanos com mais de 50 anos. Para este fim, utilizo dados de pedidos de seguro nacional de saúde com base na população da Coreia desde 1 de janeiro de 2006 até 3 de dezembro de 2012, mas também menciona que 13.730 novos usuários de bisfosfonatos foram identificados a partir de 2006 E ele fez uma estimativa da taxa de incidência padronizada truncada por idade e análise de regressão logística multivariada. Seus resultados mostraram taxas de incidência de osteonecrose na mandíbula: dependendo da idade atribuída à exposição aos bisfosfonatos em indivíduos com menos de 1 ano igual a 14%, 1-2 anos em torno de 19% e por 2 anos de 38 % de doses diárias definidas (DDD) de exposição ao fármaco usando uma população padrão de 2000. Além disso, menciona que mais de 2 anos de DDD com bifosfonato foi associado a um risco aumentado de desenvolver osteonecrose com probabilidade de 1,51 (variação de 95% de confiança igual a 1,31-1,75), em comparação com indivíduos com menos de 1 ano de exposição ao bisfosfonato. Assim, o autor conclui que os dados forneceram evidências para apoiar a associação entre o risco de osteonecrose na mandíbula e a duração da exposição aos bisfosfonatos usados no tratamento ou prevenção da osteoporose.

Pispati A, et. al. (E2018) O autor descreve um relato de caso de um paciente com fratura de fêmur e mandíbula na região posterior devido à terapia com bisfosfonatos; atualmente, estes são conhecidos por serem prescritos para tratamentos de osteoporose; com o objetivo de parar a perda óssea e preservar a densidade óssea do paciente. No entanto, complicações como fraturas femorais atípicas e osteonecrose da mandíbula foram relatadas devido a essas terapias. Com o objetivo de ter uma ideia mais clara, o autor descreve o caso de um paciente de 60 anos tratado com bisfosfonato por via oral por 7 anos com o objetivo de parar a osteoporose; onde ao exame clínico e imagem; evidenciou-se que o paciente apresentava osteonecrose em nível mandibular, predispondo ao desenvolvimento de osteonecrose na região femoral. Estes estudos refletiram a falta de tecido ósseo presente na mandíbula do lado direito e no nível do fêmur. No entanto, o fator determinante no desenvolvimento da osteonecrose foi visto como um atraso na união das fraturas do fêmur atípicas e mandibulares; tendo em conta que este paciente veio referindo uma dor intensa no nível mandibular e nas coxas. O autor

registrou este caso, porque é muito original e extremamente raro. Dessa forma, ele decidiu que o paciente deveria suspender a terapia com bifosfonatos, além disso, se fosse submetido a múltiplas cirurgias como: sequectomia mandibular com fixação de placa, pregar femoral proximal para a fratura do fêmur. Após as cirurgias, o paciente foi acompanhado por 1 ano; os mesmos que refletiram que o paciente possuía uma união radiológica completa onde estava a fratura do fêmur, como na região mandibular. Até o momento, os controles do paciente continuam em áreas de cirurgia, estes são assintomáticos e sem qualquer anormalidade de imagem. Por este motivo, neste relato de caso, o autor mostra a possibilidade de efeitos adversos extremamente raros ocorrendo sequencialmente em pacientes com terapia oral a longo prazo com bisfosfonato. No entanto, recomenda que os pacientes sejam informados e monitorados regularmente para detectar sintomas como dor na mandíbula e dor nas coxas. Finalmente, ele enfatiza que, se ocorrerem, a medicação deve ser interrompida imediatamente e você deve recorrer ao médico assistente para iniciar outro tratamento alternativo para a osteoporose.

Tamanuki, et. al. (2018) O autor é o primeiro a desenvolver um caso clínico de mediastinite descendente necrosante causada por osteonecrose maxilar, induzida pela ingestão de bifosfonatos, uma vez que uma prévia nunca foi realizada; este é o primeiro relato de caso em literatura inglesa. Neste, o autor fez um raro relato de caso, em um paciente diagnosticado com metástases ósseas devido ao câncer de mama; Tendo como objeto de estudo uma mulher de 83 anos de idade que realizou mastectomia por câncer de mama em mama direita em 2008. Além de ter sido irradiada e portadora de terapia de reposição hormonal. Inicialmente; o paciente tinha sido prescrito com zoledronato para parar a metástase óssea, que começou 6 meses após a operação. No entanto, após 5 anos da operação, o paciente desenvolveu osteonecrose mandibular, então ele foi submetido a uma sequectomia por causa da dor incontrolável na mandíbula. Após a operação, a paciente visitou o Centro Médico Municipal de Funabashi, no Japão, no departamento de Cirurgia e Cirurgia Bucomaxilofacial, por apresentar sintomas como febre e inchaço facial direito e dor com dados por uma semana. O exame clínico foi capaz de diagnosticar celulite mandibular no lado direito; Apesar da terapia antibiótica que o paciente estava carregando, ele entrou em choque; de tal modo que teve que ser estabilizado e solicitar uma tomografia computadorizada de acompanhamento, que mostrou uma formação prolongada de gás para o mediastino

posterior: compatível com mediastinite descendente necrosante. Posteriormente, o paciente sucumbiu a septicemia no terceiro dia de internação, pois a taxa de mortalidade dessa condição aumenta consideravelmente em pacientes com câncer avançado, pois os médicos não podem realizar tratamentos radicais devido à condição geral deteriorada e à expectativa de vida limitada; em conclusão, o autor refere que a mediastino necrosante descendente avança por hora; Portanto, a tomografia computadorizada repetida é essencial quando a antibioticoterapia não melhora a condição do paciente. Portanto, recomenda-se que seja dada atenção para detectar sinais dessa condição em tais pacientes.

Walton, et. al. (2018) O autor tem como objetivo determinar se há uma diferença na apresentação clínica e radiográfica em pacientes com câncer em comparação com outros que apresentam osteoporose e osteonecrose na mandíbula devido à medicação antidesortiva a que estão sujeitos; por este motivo, realizei um estudo retrospectivo de radiografias panorâmicas e tomografia computadorizada de cerca de 70 pacientes com osteonecrose nos maxilares, incluindo 44 mulheres e 26 homens. Dos quais 44 foram diagnosticados com algum tipo de câncer e 26 com osteoporose, ambos com terapia medicamentosa com antirreabsortivos. Para o estudo, as características radiográficas da osteonecrose foram documentadas e categorizadas de acordo com a gravidade apresentada. Além disso, construir um índice radiográfico composto, que apresentasse um valor de 0 a 8; onde os valores de 0 a 2 foram baixos, 3 a 5 foram moderados e 6 a 8 altos. Isso para levar em conta a heterogeneidade nas manifestações radiográficas da osteonecrose e estratificar ainda mais a extensão das alterações ósseas nesses pacientes. Uma vez que os estudos foram realizados de acordo com parâmetros estabelecidos, os resultados mostraram que os pacientes com osteoporose eram em sua maioria mulheres adultas, que também apresentavam osteonecrose nos maxilares. Enquanto os estudos em pacientes com neoplasia maligna foram distribuídos igualmente entre homens e mulheres; com exceção de que eles apresentaram uma lesão mais leve. No entanto, a maioria das lesões de osteonecrose em pacientes com câncer ocorreu na mandíbula e em menor quantidade na maxila. Por outro lado, aqueles que foram diagnosticados com osteoporose tiveram alterações radiológicas mínimas: mostrando baixos valores de osteonecrose nas áreas dentadas; enquanto a maioria dos pacientes com índice radiográfico composto em valores médios e altos apresentou osteonecrose maxilar após extrações dentárias realizadas recentemente.

Finalmente, outro grupo com baixo índice radiográfico foi formado principalmente por pacientes com câncer. Ser capaz de concluir que os pacientes com osteoporose versus pacientes com câncer foram mais uniformemente divididos em grupos com um índice radiográfico composto. Enquanto os escores dos índices radiográficos compostos aumentaram com a estatificação, o que permitiu prever mudanças ósseas de forma confiável. Dessa forma, o autor conclui que os dados identificam diferenças na aparência da osteonecrose em pacientes com osteoporose e naqueles com condições oncológicas; por isso, recomenda enfatizar a importância da radiografia detalhada, além da avaliação do aspecto clínico, na caracterização das alterações ósseas em um paciente com essas doenças.

Bernardi S, et. al. (2018) O autor desta revisão sistemática coletou dados ligando ósseo necrose na mandíbula associada à medicação com bisfosfonatos. Uma vez que a terapia farmacológica atualmente proporciona benefícios para condições como osteoporose e carcinomas com metástases ósseas; no entanto, expõe os pacientes a importantes efeitos colaterais. O objetivo deste estudo foi investigar a incidência e tratamento cirúrgico adequado de lesões como fraturas ósseas devido à osteonecrose mandibular relacionada à terapia com bisfosfonatos. Os dados obtidos mostraram que os pacientes com lesões necróticas no maxilar foram encaminhados para a unidade maxilofacial da Universidade de L'Aquila, onde foram considerados para a revisão da literatura. Onde o grau de lesão e tratamento para cada paciente foi registrado; De acordo com os dados obtidos, foram calculadas estatísticas descritivas e os dados foram analisados com testes de chi-quadrado. Este estudo incluiu 165 pacientes com lesões osteonecróticas; incluindo 112 mulheres e 53 homens. Para o tratamento dessas lesões, esses pacientes receberam diferentes terapias para avaliar a evolução dos pacientes. Quando 115 pacientes receberam terapia com bisfosfonato intravenoso e 50 receberam tratamento oral. Verificar os resultados em que 5 lesões classificadas no estágio I, 3 lesões no estágio II e 2 lesões no estágio III; enquanto estes não foram uma consequência de procedimentos odontológicos. Além disso, para o tratamento de lesões; O estudo realizou 18 excisões cirúrgicas ósseas com o objetivo de reduzir quatro fraturas patológicas apresentadas pelos pacientes. O autor também menciona que, em apenas um caso, o uso combinado de plasma rico em plaquetas e a abordagem supra periosteal conduzida com um seguimento bem-sucedido de 1 ano. Desta forma, o autor conclui que as lesões ósseas necróticas devido à terapia com

bifosfonatos são um tipo de doença óssea patológica que afeta os ossos da mandíbula. No entanto, ele relata que o caminho da patologia permanece um tema controverso e frequentemente discutido; afirmando que a estratégia cirúrgica conservadora parece ser a melhor maneira de garantir uma qualidade de vida confortável para os pacientes afetados negativamente por essa condição.

Otto S, et. al. (2018) neste, o autor pretende explicar a osteonecrose na mandíbula devido à medicação em pacientes com câncer e metástases ósseas, para isso realizou uma revisão sistêmica; desde que é considerado um efeito colateral principal de drogas anti-primavera, como denosumab e bisfosfonatos (especialmente quando usado em altas doses para prevenir condições causadas por câncer e metástases ósseas). Atualmente, sabe-se que estes também possuem propriedades anti-angiogênicas como mecanismos de ação para o tratamento do câncer. Embora a implementação de medidas preventivas nos últimos anos tenha reduzido o risco desta condição em pacientes com metástases ósseas; é essencial equilibrar o risco de desenvolver osteonecrose contra os efeitos benéficos do tratamento com denosumab ou bisfosfonatos para a saúde do esqueleto dos pacientes; já que faltam estudos clínicos neste campo, devido à rápida evolução de seus efeitos. Assim, o autor enfatiza medidas preventivas para esse grupo de pacientes: implementá-las antes e durante o tratamento com bifosfonatos; essas medidas consistiam em evitar trauma ósseo durante a terapia, incluindo: extrações dentárias, infecções periodontais e o tratamento de infecções dentárias antes e durante a terapia com bifosfonatos. Desta forma, o autor propõe um tratamento conservador (não cirúrgico) que poderia proporcionar alívio dos sintomas desses pacientes. No entanto, o fechamento de feridas continua sendo um desafio para os profissionais de saúde. Por outro lado, o autor menciona que estudos prévios revelaram que tratamentos sem abordagem cirúrgica não solucionam completamente essas lesões, por isso uma abordagem cirúrgica é essencial em casos de maior gravidade. Esta revisão crítica do autor baseia-se na revisão adequada da literatura com evidências atualmente disponíveis; fornece diretrizes práticas claras para ajudar a prevenir, controlar e tratar a osteonecrose. Para especificar essas declarações, eu faço um estudo; que evidenciou peri-implantite por osteonecrose em 93% dos pacientes (14/15); onde quase todos os implantes (95%) foram colocados antes dos pacientes iniciarem o tratamento com bisfosfonatos. Outro estudo também mostrou que um terço dos casos com osteoporose devido à medicação ocorreram espontaneamente

sem nenhum evento desencadeante prévio. Por outro lado, um estudo revelou que doses de ácido zoledrônico ou denosumabe são maiores em pacientes com metástases ósseas quantificadas em 4 mg (miligramas) a cada 3 a 4 semanas e 120mg a cada 4 semanas; já para indivíduos com osteoporose tratados com 5 mg uma vez por ano e 60 mg a cada 6 meses. Portanto, pacientes que foram tratados com bisfosfonatos em altas doses e por longo tempo foram mais suscetíveis a desencadear osteonecrose. Para concluir um estudo prospectivo de 252 pacientes tratados com bisfosfonatos com metástases ósseas identificaram a duração da exposição como o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de osteonecrose; isso refletiu que a incidência foi de 1,5% em pacientes tratados por 4 a 12 meses, em comparação com 7,7% daqueles tratados por 37-48 meses. Além disso, uma extensão do estudo prolongado até 2 anos indicou que 2 estudos em indivíduos diagnosticados com câncer em região mamária e prostática com metástases, por esse motivo continuaram recebendo terapia com denosumabe e ácido zoledrônico evidenciando valores aumentados de: 1,1% durante o primeiro ano com terapia com denosumabe, 3,7% no segundo ano e 4,6% no ano subsequente. Levando em conta que pessoas com câncer de mama foram tratadas por 43 meses e aquelas com câncer de próstata por 36 meses. Finalmente, com toda a coleta de dados, o autor conclui que a terapia com bifosfonatos em pacientes oncológicos representa um gatilho se for realizada por muito tempo. No entanto, nos casos em que estes são administrados por um curto período de tempo, eles não significam um desenvolvimento iminente de osteonecrose na mandíbula.

Nonnenmühlen N, et. al. (2018) o autor tem como objetivo comparar a mucosa oral normal e a mucosa em feridas tratadas por osteonecrose devido à medicação na região mandibular. Já que, na verdade, não há um guia detalhado sobre como tratar o fechamento da ferida após a remoção cirúrgica das lesões afetadas pela terapia antidesportiva na mandíbula. Este estudo tem como objetivo descrever a mucosa bucal normal e a mucosa tratada com retalho mucoperiosteal. Para avaliar as diferenças, foi realizado um estudo monocêntrico retrospectivo, onde foram considerados 61 pacientes: 35 eram mulheres e 26 homens; que sofreu uma condição de nível ósseo. Este estudo foi realizado na Universidade de Aachen entre 2013 e 2015. Nos casos em que os procedimentos cirúrgicos foram realizados sob condições estéreis, os cirurgiões usaram 2 técnicas para resolver as condições ósseas: um retalho mucoperiosteal de espessura total e outro retalho espessura

parcial A seleção da técnica cirúrgica foi aleatória; já que nestas técnicas: uma mantém o periósteo intacto ao redor da lesão e a outra extrai o periósteo com uma margem de segurança. Uma vez que as cirurgias foram realizadas, os resultados mostraram taxas de sucesso entre as diferentes técnicas após 2 anos de acompanhamento. No grupo de técnica de espessura parcial mostrou um fechamento da ferida em 22 dos 29 pacientes (75%) revelando uma integridade da mucosa sem sinais de osteonecrose nos maxilares; enquanto a taxa de sucesso na técnica de espessura total mucoperióstica; o fechamento da ferida foi quase idêntico de 24 a 32 (75%). Em conclusão, o autor não pôde avaliar as diferenças nas taxas de sucesso entre as duas técnicas utilizadas; no entanto, os resultados que este estudo poderia obter são de relevância clínica. Além disso, eles sugerem que a remoção completa do osso necrótico poderia ter um impacto maior nas taxas de sucesso do que a técnica de fechamento parcial da ferida de espessura. Devido ao fato de que a técnica de fechamento de ferida mucoperiosteal total oferece uma melhor visão geral da extensão da lesão para a qual os autores recomendam o uso desta técnica para a resolução da osteonecrose.

Lee CH, et. al. (2018) neste, o autor descreve a prevalência de fraturas do fêmur em pacientes submetidos a osteonecrose mandibular devido à medicação com bisfosfonatos; por essa razão, realizou um estudo retrospectivo; levando em conta que os bisfosfonatos são uma terapia de primeira linha para o tratamento da osteoporose. Ele também menciona que estudos recentes dizem respeito à osteonecrose na mandíbula com a administração de bifosfonatos e fraturas femorais atípicas; isto desenvolvido em pacientes com osteoporose por um tratamento de longo prazo. O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e os fatores de risco da fratura do fêmur na cintilografia óssea em pacientes com osteonecrose na mandíbula. Para o seguinte propósito, 337 pacientes tratados com bifosfonatos foram atendidos entre setembro de 2005 e julho de 2014: entre eles, 220 mulheres e 17 homens, com média de idade de 73 anos. Aqueles que foram submetidos a cintilografia óssea trifásica, que mostrou em fraturas diafisárias das áreas do fêmur da osteonecrose apenas em uma extremidade. Por esse motivo, as características da fratura do fêmur foram avaliadas em cintilografia óssea e fatores clínicos relacionados; que apresentaram dados com áreas de osteonecrose ao nível da diáfise femoral em 237 pacientes com osteonecrose na mandíbula devido aos bisfosfonatos com valores de: 11 (4,6%) com características de fratura do fêmur na



cintilografia óssea. Eu também relaciono a duração da medicação com as características da fratura na cintilografia óssea; essa duração foi de aproximadamente 34 meses. Onde todos os pacientes com osteoporose que tomavam medicamentos orais eram do sexo feminino. Por esse motivo, o autor conclui que a incidência de características atípicas de fratura do fêmur na cintilografia óssea foi relativamente alta em pacientes com osteonecrose mandibular bifosfonato. E recomenda que seja necessária uma observação cuidadosa dos pacientes que apresentem essas características na cintilografia óssea, particularmente em pacientes com osteoporose que estejam tomando medicamentos há muito tempo.

Pichardo S, et. al. (2018) este autor realizou um estudo observacional em pacientes com fratura patológica na região mandibular: estágio III e propõe um tratamento para esse tipo de lesão. Hoje sabe-se que o tratamento das fraturas patológicas estágio III por osteonecrose está relacionado à medicação a que os pacientes são submetidos. O tratamento relatado na literatura é controverso; Estes incluem desde cirurgia extensa e agressiva com ressecções e reconstrução de retalho cutâneo mucoso livre, até tratamento conservador com apenas bochechos e tratamento antimicrobiano. O objetivo deste estudo foi analisar os resultados do protocolo de tratamento no Centro Médico da Universidade de Leiden, na Holanda; realizado entre 2003 e 2017, avaliando um total de 15 pacientes consecutivos. Estes foram tratados por fraturas patológicas em estágio III, como resultado da osteonecrose, onde foi feita uma avaliação das características dos pacientes e do tipo de tratamento que eles estavam dormindo. Os resultados mostraram 7 pacientes dentados que foram tratados cirurgicamente de acordo com o protocolo; que consistia em uma abordagem cirúrgica para a remoção do tecido afetado, seguida de uma completa remoção cirúrgica e saucerização do osso não vital até atingir as margens do osso saudável. No caso dos pacientes dentados, a fixação intermaxilar foi aplicada com barras de arco onde o defeito foi fechado por camadas, das quais: 3 delas foram submetidas a uma fixação intermaxilar. Por outro lado, um grupo de 8 pacientes desdentados foi tratado: 6 cirurgicamente e 2 com óssea síntese, seguido de uma dieta pós-operatória macia por várias semanas. Uma vez concluído o processo de reparo, apenas 1 paciente apresentou cura em um estágio posterior ao esperado e (73%) dos pacientes tratados com antimicrobianos e uma dieta leve mostrou uma cicatrização completa da fratura e uma pseudo-artrose. No entanto,

eles estavam livres de queixas e tinham capacidade funcional normal. Em conclusão, o autor mostra resultados com uma abordagem relativamente simples (cirúrgica e antimicrobiana), além de ser combinada com a fixação intermaxilar. Finalmente, o autor está ciente de que às vezes pode levar à consolidação ou pseudo-osteoartrite com uma função remanescente e aceitável da mandíbula.

Shin WJ, et. al. (2018) O autor indica que o número de pacientes com osteonecrose na mandíbula relacionada à medicação está aumentando nos últimos anos; no entanto, o tratamento permanece controverso. Por esse motivo, realizou uma revisão sistemática: artigos publicados e revisões sistemáticas que sugerem que o tratamento cirúrgico é eficaz em pacientes com osteonecrose. O objetivo do autor para este estudo foi determinar se a Escala Numérica de Osteonecrose da Universidade de Connecticut denota marcadores bio sorológicos no desenvolvimento de necrose; como o prognóstico do tratamento cirúrgico na osteonecrose devido a medicamentos. Desta forma, o estudo foi realizado no período de janeiro de 2008 a dezembro de 2016; investigando um total de 65 pacientes diagnosticados com doença óssea no Departamento de Cirurgia Bucomaxilofacial da Faculdade de Odontologia da Universidade de Bangkok. Neste estudo, os pacientes necessitaram de internação e tratamento cirúrgico para resolução de lesões ósseas; Coleta prévia de informações do paciente, fatores sistêmicos, acompanhados da escala numérica de osteonecrose da Universidade de Connecticut. Além disso, vários valores sorológicos foram analisados por análise de sangue uma semana antes da cirurgia e um estudo de imagem medindo o tamanho da osteólise em radiografia panorâmica e tomografia computadorizada de feixe cônico em todos os pacientes. Após intervenções cirúrgicas, focou-se na sequestrectomia das lesões encontradas. Com todas as informações coletadas, continuamos a usar uma análise de regressão logística multivariável com eliminação para trás para examinar os fatores que afetam o resultado pós-operatório desses pacientes. Essa análise logística mostrou resultados com maior proteína C reativa (PCR), maior Escala Numérica de Osteonecrose da Universidade de Connecticut, maior tamanho de osteólise e menor fosfato alcalino sérico associado a maior incidência de recuperação incompleta após a operação em pacientes. Desta forma, mostra que os dados mencionados anteriormente foram significativamente estabelecidos como fatores para prever o prognóstico pós-operatório dos pacientes do estudo. Em conclusão, o autor demonstrou neste estudo que a proteína C-reativa, a Escala Numérica de

Osteonecrose da Universidade de Connecticut, o fosfato alcalino sérico e o tamanho da osteólise; eles servem como marcadores que iniciam uma lesão osteonecrótica associada a drogas anti-primavera. Por fim, ele recomendou que tratamentos cirúrgicos mais agressivos e margens cirúrgicas mais definidas sejam necessários quando o prognóstico dessas lesões é ruim.

Hadaya, et. al. (2018) no seguinte estudo experimental, o autor tenta esclarecer a relação entre osteonecrose na mandíbula e medicação pós-extração dentária em partes com envolvimento periapical. Eu faço isso em um laboratório; tendo como objetos de estudo ratos, os quais foram administrados com ácido zelandês por uma semana além de serem submetidos a uma abertura da carapaça da polpa para posterior infecção do mesmo deixando-o aberto; nas áreas do primeiro e segundo molar na região mandibular. Posteriormente, ele realizou a remoção de dentes infectados e não infectados após quatro semanas do procedimento. Para este estudo, além do diagnóstico clínico das peças dentárias, ele também realizou exames complementares, tais como: radiografia e estudo histopatológico da área alveolar exposta. Por esse motivo, considerou-se classificá-los segundo o reparo alveolar em: 75% satisfatórios, 25-75% parciais e menos de 25% de alteração de reparo. Além disso, um estudo histopatológico foi realizado com um microscópio de ampliação de 40x (Keyence VHX-1000, Osaka, Japão) com fixação de formaldeído a 4% por 48 horas. Para complementar a pesquisa, eles descalcificaram as mandíbulas em 15% de ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) cortando-as oralmente e lingualmente, na área de exposição óssea. Estas amostras foram incluídas em parafina em secções de 5 µm (mícron). Uma vez que os resultados foram obtidos, a imagem exigida: SkyScan 1172 na resolução de 20 µm (SkyScan, Kontich, Bélgica). Evidência de osteonecrose como uma área de 5 ou mais vazios confluentes entre o epitélio ósseo e o tecido conjuntivo. De acordo com os resultados obtidos, o autor sumariza que os ratos comprometidos com o tratamento com bisfosfonatos são mais predisponentes ao desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares de acordo com o tempo de aplicação desses medicamentos, uma vez que o processo de reparo é alterado: clinicamente, histologicamente e imagiológico.

Jung SY, et. al. (2018) O autor justificou seu estudo devido a evidências limitadas sobre a duração adequada de um intervalo na medicação com bisfosfonatos para reduzir o risco de desenvolvimento de osteonecrose na mandíbula. Neste estudo transversal, eu investigo padrões baseados no número de casos que apresentaram

uma interrupção na terapia com bisfosfonatos e no diagnóstico de osteonecrose nas mandíbulas. Para este estudo, o autor usou um banco de dados de reclamações do Serviço Nacional de Seguro de Saúde na Coréia; onde estudos incluíram pacientes que haviam tomado bisfosfonatos entre 2006 e 2015. Entre os dados curiosos, o estudo identificou casos incidentes de osteonecrose durante 2010 e 2015 sem histórico de ter sido com este tipo de lesão nos últimos 4 anos. Por esse motivo, o intervalo de tempo entre a última administração de bisfosfonatos e a confirmação do diagnóstico com ósseo necrose nas mandíbulas foi avaliado. Uma vez analisada a base de dados, constatou-se que havia 1.569 casos incidentes da doença: onde 836 (53,3%) ocorreram após a descontinuação da terapia com bifosfonatos. Confirmando também que a incidência dessa condição óssea foi desenvolvida em tempos como: 1 mês, 3 meses, 1 ano, 2 anos e 3 anos após a descontinuação dessas drogas; refletindo percentuais de: 58,9%, 70,8%, 87,0%, 93,2% e 96,1%, respectivamente. Dessa forma, ele pôde verificar que a duração dos intervalos para esses medicamentos não mostrou diferenças significativas entre pacientes com doenças de base, como câncer e diabetes mellitus. No entanto, recomenda que o uso de formulações de bifosfonatos injetáveis aumente significativamente a incidência de osteonecrose. Finalmente, o autor conclui que a maioria dos casos de osteonecrose ocorreu dentro de 3 anos da suspensão do bisfosfonato, com maior prevalência entre os pacientes que receberam terapia intravenosa e com 1 ano ou menos em intervalos desses medicamentos.

Di Fede O, et. al. (2018) O autor tenta descrever o tratamento odontológico em pacientes com risco de desenvolver osteonecrose na mandíbula e a relação que tem com medicamentos prescritos. O objetivo do autor na revisão da literatura é descrever um novo paradigma proposto pela Sociedade Italiana de Patologia Oral e Medicina sobre o manejo odontológico preventivo em pacientes com risco de desenvolver osteonecrose, além das diferentes apresentações deste: antes, durante e depois Administração de medicação. Primeiro, o autor define como uma reação adversa grave de agentes anti-mola e anti-angiogênicos; é também uma condição potencialmente dolorosa e debilitante que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes; mesmo que sua epidemiologia e patogênese não tenham sido totalmente esclarecidas. Vários fatores de risco estão relacionados ao desenvolvimento dessa condição; atualmente, protocolos de prevenção têm sido desenvolvidos, ilustrando três principais categorias de risco estabelecidas em:

medicamentos com a principal função anti-primavera (por exemplo, bifosfonatos, denosumabe) e drogas com maior ação anti-angiogênica (por exemplo, Bevacizumab, Sunitinib). Desta forma, categoriza pacientes em risco de desenvolver ósseo necrose relacionada a medicamentos. Por outro lado, compara as diferenças em pacientes com câncer versus pacientes sem câncer; desde pacientes com câncer e terapia anti-primavera são mais suscetíveis a desenvolver essa condição; se não forem tomadas precauções. Além disso, enfatiza os momentos em que recebem terapia anti-primavera: por exemplo, antes, durante ou após um tratamento invasivo. Por esta razão, o autor afirma que os dentistas e higienistas orais são figuras-chave na aplicação de um protocolo correto de prevenção primária para pacientes com tratamento prévio e tratamento com anti-molas ou agentes anti-angiogênicos. No entanto, conclui-se que a necessidade de uma abordagem multidisciplinar padronizada, com um diálogo sustentado entre os especialistas envolvidos, deve sempre ser adotada para melhorar a efetividade das estratégias preventivas e melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

Menapace, et. al. (2018) A seguir, o autor tenta diferenciar os resultados de um implante primário e secundário após a substituição de tecido livre e fibroso para reconstrução da mandíbula posterior, ósseo radio necrose ou osteonecrose. Afirmando Jackson et al. A ósseo radio necrose é uma doença progressiva que se desenvolve com desvitalização dos tecidos moles: cartilagem, dentição e mandíbula. No entanto, também menciona que o trauma local após a radioterapia na forma de extração dentária leva ao desenvolvimento de osteonecrose nos maxilares. Entretanto, possíveis complicações devem ser levadas em conta em outros tipos de procedimentos, como: deiscência e extrusão de placas ou parafusos (em procedimentos de regeneração óssea). Este estudo é uma revisão retrospectiva com base em 23 pacientes em um intervalo de 24 a 81 anos, no qual 121 implantes dentários foram inseridos. Onde ele obteve taxas de sobrevivência de implante de 95% (55 de 58) no grupo de carga primária (entre 19 semanas) e 98% (62 de 63) no grupo de carga secundária (61 semanas). Os mesmos resultados foram evidenciados em um intervalo de tempo que culminou no momento da instalação do abutment ao implante dentário. Interpretando os resultados; O autor foi capaz de concluir que o tratamento cirúrgico do ósseo avançado radio necrose e osteonecrose na mandíbula; exige que o cirurgião considere não apenas a ressecção da região doente e a restauração da estrutura, mas também a restauração da função e

qualidade de vida do paciente; Também recomenda aliviar a dor e a infecção para melhorar a fala, a deglutição e a competência oral; já que são importantes no retorno da qualidade de vida de forma conveniente e custo-efetiva, ressaltando que é de fundamental importância para a reabilitação total desses pacientes.

Zirk, et. al. (2018) O autor enfoca a diversidade microbiana existente em pacientes com infecções que são medicadas e sua relação com osteonecrose nos maxilares; para o seguinte propósito, foi realizado um estudo retrospectivo em 71 pacientes internados entre 49 e 93 anos com diagnóstico de osteonecrose nos maxilares, submetidos a intervenções cirúrgicas e radioterapia em região de cabeça e pescoço, além de tomar medicação com bisfosfonatos. Os dados obtidos mostram que a incidência de ósseo necrose na mandíbula é maior que a da mandíbula superior. Tendo em conta que os gatilhos incluíram: extrações dentárias, doença periodontal, peri-implantite e procedimentos odontológicos minimamente invasivos. Ele também viu relacionado a doenças metastáticas, tais como: câncer de mama, próstata, tipos de mieloma e carcinoma renal. Além disso, ele menciona que em outro grupo de pacientes que foram tratados com bisfosfonatos como: zelodronato, ibandronato, risendronato, pamidronato, alendronato, denosumabe e bevacizumabe, a relação que eles tiveram com osteo necrose na área da mandíbula pôde ser observada. Como o antibiograma mostrou resultados de colonização bacteriana principal, tais como: estreptococo Viridiano, parvimonas Micra, Prebotella e Veillonella a nível ósseo e mucoso; outros microrganismos também foram observados, dentre eles os Actinomyces spp mais no tecido mucoso. Por esse motivo, o autor realizou um estudo histopatológico onde observo: 18 pacientes que compõem cerca de 25,4% com colonização de spin actinimices em lesões de osteonecrose dos maxilares. Por esta razão, faço uma lista dos antibióticos mais utilizados para este tipo de condições, com a ajuda de um antibiograma dos microrganismos presentes na osteonecrose dos maxilares; Para o seguinte propósito, os antibióticos testados dependiam das bactérias de espécies isoladas nas quais todos os tipos de Actinomyces spp. Verificar se não possuíam resistência a antibióticos comumente administrados, como: penicilina, cefalosporinas e doxiciclina; Com a exceção de 2 de um total de 42 tipos de Actinomyces spp. Neste estudo, eles eram resistentes ao metronidazol. Obtidos os estudos histopatológicos, o autor optou pela administração de antibióticos como: vancomicina, imemenina, cefotaxima, cefurocime e piperacilina; para o tratamento da osteonecrose nas mandíbulas. Desta forma,

conclui-se que a condição óssea e mucosa é sensível ao tratamento com antibióticos; no entanto, os agentes causadores no nível ósseo são diferentes daqueles no nível da mucosa, portanto, a área afetada deve ser verificada para o tratamento adequado.

Mendez, et. al. (2018) O autor visa avaliar a influência da medicação com bisfosfonatos em relação aos procedimentos de implante dentário e o risco de desenvolver osteonecrose nos maxilares. Para o qual eu realizo uma revisão de 7 revisões publicadas entre 2009 e 2017, usando como um banco de dados artigos no MEDLINE/PuBmed, Cochrane Central Register de ensaios controlados e Web of Science; onde eu consultar várias revistas relacionadas a: periodontia, implantologia oral e cirurgia maxilofacial. Entre os estudos selecionados, são mencionados pacientes com idade superior a 18 anos, submetidos a implantes dentários; Entre os quais um grupo deles tinha sido medicado com bisfosfonatos por via oral ou intravenosa. Na primeira busca por artigos no MEDLINE/PuBmed, foram encontrados 222 títulos, enquanto no Cochrane Central Register de Trials Controlados apenas 1 título foi encontrado e 28 títulos no Web of Science. Durante a seleção dos artigos, um total de 12 foi escolhido, pois os demais não atenderam aos requisitos desta revisão sistemática. Uma vez que a informação é revista e comparada; os resultados ilustrados pela meta-análise de Ata-Ali et al indicaram que não há diferença relevante em pacientes medicados com bifosfonatos e aqueles que não estão na sobrevida de implantes dentários; No entanto, Chrcanovic e cols. Indicam que pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos apresentam maior sobrevida dos implantes dentários do que aqueles que não realizam nenhuma terapia. No entanto, os resumos dos artigos concordam que os bisfosfonatos que promovem a deposição de cálcio são considerados, por isso inibem a gênese dos osteoclastos e há um maior depósito de minerais, evitando a correta vascularização do osso; dessa forma, pode ser visto relacionado à osteonecrose em procedimentos de implantes dentários, porque eles exigem um processo de reparo normal para a osseointegração correta de um implante. Por esta razão, o autor conclui que, tendo realizado esta revisão, não há evidências científicas suficientes para mostrar que o uso de bifosfonatos por via oral, local ou intravenosa significa um risco para falha do implante dentário, além disso sugere que pacientes com O trauma na região peri-implantar e a realização de uma terapia com bisfosfonatos seriam mais suscetíveis à falha de um implante dentário.

Soutome, et. al. (2018) este autor tem como objetivo descrever os fatores que influenciam o desenvolvimento da osteonecrose na mandíbula e a relação que ela tem em pacientes medicados com altas doses de bisfosfonatos; como é o deszumab para o tratamento do câncer. O objetivo desta pesquisa foi realizar um estudo experimental que incluiu 135 pacientes diagnosticados com tumores malignos, que haviam recebido anteriormente terapias com altas doses de bisfosfonatos; como são (zoledronato 4 mg/4 semanas ou denosumabe 120 mg/4 semanas). Realizado no Hospital da Universidade de Nagasaki. Durante um período estabelecido entre 2011 e julho de 2017. Além disso, outro estudo no Hospital Universitário de Kansai, entre 2014 e julho de 2017. Para iniciar o estudo, envio pacientes para a unidade de odontologia onde realizaram radiografias panorâmica, seguida de reabilitação dentária geral, incluindo extrações dentárias. Sem negligenciar o seguimento por 6 meses dos pacientes. Para obter uma análise estatística confiável; foi utilizado o software SPSS (Statistical Product and Service Solution) (versão 24.0; Japan IBM Co. Tokyo, Japão). O mesmo que ilustrar uma taxa acumulada de osteonecrose nas mandíbulas relacionadas aos bisfosfonatos; esse resultado foi calculado pelo método de Kaplan ± Meier, que foi analisado por análise de regressão de Cox univariada e multivariada; onde o universo a ser avaliado incluiu um total de 64 pacientes masculinos e 71 femininos, com uma idade média de 62 anos. Uma vez que os pacientes foram avaliados, 65% destes foram encaminhados à unidade odontológica antes do início da terapia com bifosfonatos; Entre eles, 39 foram submetidos à extração dentária antes da administração de medicamentos, enquanto 46 deles foram avaliados 286 dias após o início da terapia com bisfosfonatos. Uma vez que o tempo de aplicação do bisfosfonato terminou, achados anormais nos exames radiográficos foram detectados em 56 pacientes. Além de observar sintomas clínicos em 25 pacientes, como: endodontia em 12, periodontal em 10, endodontia combinada com periodontal em 2 e apenas 1 caso com peri-coronarite. Por outro lado, a extração dentária após a administração de bifosfonatos foi realizada em 20 pacientes; antes deles, a penicilina foi prescrita oralmente 1 hora antes da intervenção, que foi prolongada dias após a extração dentária. Em conclusão, o autor indica que é possível que seja a infecção subjacente e não a extração que coloca um paciente em maior risco de desenvolver osteonecrose, por isso ele recomenda um exame odontológico precoce e um tratamento preventivo eficaz, focado no cuidado para evitar infecção após a extração dentária. Enquanto que para



terapias com bisfosfonatos, mais ensaios clínicos são necessários para determinar os fatores que influenciam o desenvolvimento da osteonecrose nas mandíbulas.

Stavropoulos, et. al. (2018) o autor tem como objetivo avaliar possíveis efeitos colaterais em pacientes que estejam em terapia anti reabsorvente em relação à reabilitação de implantes dentários; para o qual realizei uma meta-análise, na qual era essencial determinar a via de administração de antirortivos aos quais os pacientes eram submetidos; Dentro do qual existem 2 vias de administração: oral e intravenosa. Para o seguinte propósito, os pacientes foram submetidos a reabilitação com implantes dentários, incluindo procedimentos de regeneração óssea com enxerto ósseo. Onde o grupo de pacientes com baixa dose de ingestão antirreabsortiva pelo tratamento da osteoporose foi de cerca de 24; dos quais 10 interromperam o tratamento, 7 pacientes foram tratados com terapia de reposição hormonal e, além disso, 7 pacientes estavam com osteonecrose nos maxilares associados aos implantes dentários. Os resultados mostraram que em 70% dos casos, a osteonecrose ocorreu 36 meses após o início do consumo de drogas, manifestando alterações microscópicas no nível do implante peri; enquanto em pacientes com câncer: osteonecrose apareceu em 64% dos casos em menos de 36 meses após a primeira ingestão de antirortivos. Por outro lado, os pacientes submetidos à terapia de reposição hormonal tiveram alguma ação negativa na formação óssea no nível peri-implantar. Assim, o autor conclui que a ingestão desse tipo de medicamento em doses baixas não significa um risco na reabilitação com implantes dentários, mas representa um fator predisponente para a colonização de microrganismos em leitos cirúrgicos; no entanto, recomenda que os pacientes que têm doenças sistêmicas, como câncer e outras doenças de risco, sejam levados em conta; pela predisposição destes para desenvolver osteonecrose.

Schmitt, et. al. (2018) O autor tem como objetivo avaliar a sobrevida dos implantes endógenos e a relação que existe com o desenvolvimento da osteonecrose na mandíbula, bem como a taxa de sucesso dos implantes dentários em pacientes tratados com bifosfonatos e radioterapia. Para tanto, realizei uma revisão bibliográfica eletrônica em: PubMed, Embase e Medline; Inserindo como palavras-chave: "implante dentário", "anti-reabsorção", "bisfosfonato", "irradiação", "radioterapia", "radiação", "necrose" e "sobrevivência". Com prazo de 15 de dezembro de 2016. Durante a coleta de dados determinou-se que as variáveis a serem determinadas seriam: taxa de sobrevida do implante dentário e osteonecrose

desenvolvida no nível mandibular. Entre os estudos que foram avaliados; foram considerados 18 pacientes que realizaram terapia com bifosfonatos e 23 com radioterapia, preenchendo os critérios de inclusão para esta revisão sistemática. Onde a taxa de sobrevivência do implante dentário variou entre 92,86% e 100% em pacientes com terapia com bifosfonatos (devido à osteoporose) e entre 38,5% e 97,9% em pacientes com radioterapia (a razão para uma neoplasia estabelecida). Por esse motivo, em pacientes com osteonecrose em relação aos implantes dentários, a frequência foi maior naqueles que estavam realizando uma terapia com bisfosfonatos (devido a doenças metastáticas malignas) que estavam em andamento; E em pacientes submetidos à radioterapia, ele mostrou uma osteonecrose ativada por um implante representando uma complicação potencial para a reabilitação do paciente. Entretanto, o autor conclui que a falta de dados na literatura atual sobre o assunto não permite uma avaliação correta do risco nesse tipo de paciente; porque os pacientes que tomam bisfosfonatos para uma doença maligna, têm um risco maior de desenvolver osteonecrose na mandíbula; e não recomenda tratamentos com implantes dentários devido ao grande número de complicações relacionadas neste grupo de pacientes. Em qualquer caso, os resultados desta revisão devem ser considerados com cautela devido ao baixo nível de evidência dos dados atuais sobre o assunto.

Yang R, et. al. (2018). O autor menciona que hoje não há um bio marcador definido para o diagnóstico da osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos que tenha desempenho clínico satisfatório. Neste estudo experimental; o autor estabeleceu um modelo de osteonecrose no maxilar e selecionou 7 micronúcleos de ácidos ribonucleicos (RNA's) como possíveis candidatos para o diagnóstico de RNA de micro arranjos de microarray relatados por outras pesquisas; onde os mais utilizados foram: 14 micro-RNAs notavelmente altos em pacientes com doença óssea, incluindo miR-16-1, miR-21, miR-23a, miR-28, miR-101-1, miR-124-1, miR 129-1, miR-139, miR-145, miR-149, miR-202, miR-221, miR-424 e miR-520. Para este fim, realize estudos experimentais em ratos de laboratório com um total de 140 fêmeas; em que administro soro modificado com micro RNA previamente mencionado. Além disso, separo um grupo de controle para evidenciar as alterações. Por outro lado, Micro RNAs irregulares durante o desenvolvimento da osteonecrose foram detectados e validados em duas experiências adicionais com animais independentes usando amostras de soro. Na primeira parte do experimento, miR-21, miR-23a e

miR-145 foram significativamente alterados devido à osteonecrose. Por esta razão, um índice foi construído usando um modelo de regressão logística para melhorar o desempenho diagnóstico desses marcadores, uma vez que eles tinham um certo grau de variação nos resultados. Atingindo um melhor desempenho para diferenciar os sujeitos com osteonecrose daqueles no grupo controle. Analisando um melhor resultado de Micro RNAs circulantes individuais. Além disso, as expressões de micro RNA nos candidatos foram validadas em amostras humanas. Obtenção de 11 controles saudáveis e 6 pacientes com desenvolvimento de ósseo necrose na mandíbula; desta forma, incluiu uma variação mais ampla de expressões de micro RNA em amostras humanas. No entanto, o autor menciona que a diferença individual e o tamanho da amostra em diferentes amostras resultaram em dados insuficientes para uma comparação ideal. Consequentemente, o autor conclui que o experimento forneceu um índice combinado construído com micro-RNAs circulantes que poderiam diagnosticar e prever a ósseo necrose mandibular em pacientes com terapia com bifosfonatos. No entanto, requer mais estudos para suporte total.

Lorenzo-Pouso AI, et. al. (2019) O objetivo do autor neste trabalho foi identificar os bio marcadores disponíveis para prever o aparecimento de osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos. Onde realizar esta revisão sistemática incluiu casos e controles que compararam as diferentes concentrações de moléculas detectadas no soro e na urina como matrizes de pacientes afetados pela osteonecrose em relação aos bisfosfonatos versus aqueles não afetados. As variantes para a revisão sistemática foram: Dois revisores independentemente selecionados no banco de dados eletrônico: Medline, Web of Science e The Cochrane Library; realizando pesquisas manuais. Para ter um backup, a escala Newcastle-Ottawa foi usada; como o estudo identificou um total de 601 artigos, dos quais 7 (4 artigos com alta qualidade metodológica e 3 com qualidade média) foram incluídos. Mostrando valores de pesquisa com um total de 2623 pacientes, dos quais 91 (3,47%) desenvolveram osteonecrose associada aos bisfosfonatos. Além disso, foram identificados 7 marcadores biológicos classificados em 3 grupos: remodelação óssea, angiogênese e marcadores endócrinos. Sendo: fosfatase alcalina óssea (BAP), cross-linking tipo I de telopeptídeo de colágeno C-terminal (CTX), desoxipiridinolina (DPD), N-telopeptídeos de colágeno tipo I (NTX), osteocalcina (OC) os principais biomarcadores. E um grupo de biomarcadores endócrinos, tais como: hormona paratiroideia (PTH) e marcadores de angiogênese (isto é, fator de

crescimento endotelial vascular (VEGF)) demonstrando que estes marcadores representam um fator desencadeador para o desenvolvimento de osteonecrose devida a bisfosfonatos. O autor com a revisão sugere que atualmente não há marcadores úteis disponíveis para avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose em mandíbulas que já estão estabelecidas, mas conclui que esta revisão sistemática indica que uma mudança de paradigma de marcadores biológicos de renovação óssea para angiogênese e os marcadores endócrinos podem ser os mais importantes para o desenvolvimento de osteonecrose.

Nasomyont N, et. al. (2019) o autor descreve os resultados em pacientes pediátricos, após infusão com bisfosfonatos por via intravenosa. Desde que estes foram usados para tratar crianças com osteoporose por muitos anos. É apoiado que os efeitos colaterais e o aumento da densidade mineral óssea tenham sido evidenciados em pacientes com osteogênese imperfeita (forma primária de osteoporose em pacientes pediátricos). Por outro lado, ainda há evidências científicas insuficientes sobre a segurança na terapia com bisfosfonatos administrados por via intravenosa em crianças com osteoporose secundária ou osteoporose induzida por glicocorticoides. O objetivo, segundo o autor, foi determinar a prevalência de efeitos colaterais agudos e de longo prazo e avaliar a eficácia do tratamento por essa via, a fim de aumentar a densidade mineral óssea em pacientes pediátricos com comprometimento das variáveis de saúde óssea. Desta forma, ele realizou uma revisão retrospectiva dos pacientes pediátricos (<21 anos de idade) tratados com pamidronato intravenoso ou ácido zoledrônico no Centro Médico do Hospital Infantil de Cincinnati de 2010 a 2017. Obtenção de dados demográficos de pacientes diagnóstico, tipo de infusão e dose, reações de fase aguda, anormalidades eletrolíticas e medidas de densidade óssea. Tudo isso foi obtido a partir dos prontuários eletrônicos registrados no sistema. Os diagnósticos foram agrupados em 3 categorias: osteoporose primária, osteoporose secundária e osteoporose glicocorticoide. Características descritivas e eventos adversos foram comparados entre as categorias; onde a mudança na densidade mineral óssea ao longo do tempo foi comparada entre os diferentes grupos. O estudo registrou 123 pacientes (56% homens) que receberam 942 infusões (83% de pamidronato e 17% de ácido zoledrônico). Além disso, osteonecrose foi relatada em 7% de todas as infusões; sendo mais comum na osteoporose secundária com 16%. Por outro lado, houve uma maior porcentagem de eventos adversos agudos após a primeira infusão igual a

27%, em comparação com 5% nas infusões subsequentes. Além disso, a presença de hipocalcemia após infusões de bisfosfonatos intravenosos ocorreu em 7% (27/379) e foi significativamente associada ao uso de ácido zolodronico. No entanto, os valores de hipocalcemia foram leves, exigindo cálcio por via intravenosa em 3% (13/379) das infusões. Finalmente, a hipofosfatemia ocorreu com frequência, mas raramente necessitou de suplementação intravenosa. Vendo todos esses valores, os 468 pacientes prescritos por via intravenosa foram trocados por via oral. Uma vez que a via de administração foi substituída, não houve relatos de osteonecrose na mandíbula ou qualquer tipo de lesão no nível do fêmur; embora as reações fossem prováveis em pacientes com osteoporose secundária. Da mesma forma, foi determinado que um grupo pode exigir um acompanhamento mais próximo. Outros dados revelaram que uma maior proporção de hipofosfatemia ocorreu em pacientes com osteonecrose glicocorticoide. O autor conclui, por esse motivo, que eventos adversos graves a longo prazo, como osteonecrose e fratura atípica do fêmur, não foram identificados na população de pacientes. No entanto, a mudança na densidade mineral óssea não foi associada ao risco de fratura durante o intervalo de acompanhamento. Uma vez que esses dados forneceram segurança e o autor sugere que a terapia intravenosa de bisfosfonato pode ser usada com segurança em pacientes pediátricos com osteoporose, seguindo os intervalos necessários ou substituindo a terapia oral.

Muller F. et al. (2019) O objetivo do estudo era para determinar a eficácia e tolerância da dose antirreabsortiva terapêutico diferente para o tratamento, ou lesões sintomáticas em medula óssea (LMB). Este estudo retrospectivo incluiu pacientes de 34 pacientes com lesões sintomáticas de medula óssea que percorrem com dor radiologicamente diagnosticado joelho tratada com um bifosfonato s como (ibandronico ou ácido alendronico) ou anticorpo monoclonal humano (denosumab). E foi avaliada a resposta ao tratamento de doentes como: alteração na dor relatado pelo paciente, por avaliação lesão na medula óssea expansão em MRI utilizando a pontuação órgão inteiro (vermes) e por análise de laboratório Marcadores de substituição óssea: telopeptídeo cross-linking C-terminal (CTX) e propéptido tipo 1 pró-colágeno para amino-terminal (P1NP). Os resultados mostraram que o ácido zolodronico foi mais eficaz do que os outros regimes de tratamento com resposta ao tratamento em 11 dos 12 pacientes (92%). Por outro lado, a maior taxa de eventos adversos foi observada em 4 dos 12 pacientes (33%) tratados com ácido

zoledrônico. Além disso, o CTx e o WORMS diferenciaram-se bem como respondedores e não respondedores, ao contrário do P1NP, que não o fizeram. Concluindo que o ácido zoledrônico é mais eficaz que outros antidepressivos devido a eventos adversos que eles causam. Embora os métodos de avaliação radiológica e laboratorial possam permitir uma monitorização objetiva da terapia, ela parece capturar dados não relacionados à dor relatada pelo paciente.

#### 4. DISCUSSÃO

A osteonecrose é uma doença progressiva que se desenvolve com desvitalização tecidual: macia, cartilaginosa, dentinária e mandibular<sup>1</sup>. Di Fede, Sacco, Altay, define n como um efeito adverso grave de agentes anti reabsorção e anti angiogénico que se manifesta em osso principalmente maxilas. Statkievicz indica que o tratamento com bisfosfonatos aumenta a reatividade imunológica no organismo do fator alfa de crescimento de necrose tumoral, interleucina 1 beta e interleucina 6.

A frequência com que essa condição óssea ocorre nas mandíbulas é alta; associada à terapia medicamentosa com bifosfonatos e alendronatos. Apresentando maior prevalência no maxilar do que na maxila em relação a 70 a 30; d e, portanto, os pacientes tratados durante pelo menos 1 ano, apresentam danos óssea em 14%, aqueles entre 1-2 anos, o tratamento cerca de 19% e de 2 anos a 38%, tendo em conta doses diárias definida<sup>20,16,18,22,23,13,3,2,15</sup>. É por isso que pacientes em tratamento há mais de 2 anos são mais suscetíveis a desenvolver osteonecrose nas mandíbulas em 80% do que aqueles que realizam terapia por menos 1 ano<sup>20, 24,12</sup>. Há maior prevalência naqueles pacientes que recebem medicação por via parenteral do que aqueles que tomam por via oral<sup>25,32,15,6,7,9,8,6,3,12,22</sup>. Da mesma forma, a osteonecrose está ligada ao tratamento de doenças metastáticas por medicamentos anti-mola e anti-angiogénicos que são prescritos e por ações anticâncer dos mesmos. Ácido zoledrónico (dosado a 4mg por 14 semanas) e denosumabe (anticorpo monoclonal AMG 162 - administrado a 120mg por 4 semanas) usado como tratamento para o câncer<sup>8,3,25,32,12</sup>. Yamachica mostrou que as anti- molas diminuem o número de células T (células imunes) e as interleucinas (citosinas que regulam a resposta imune) também consideradas como desencadeadores da osteonecrose. Pelo contrário, Di Fede e Otto indicam que a terapia anti-primavera 3 a 4 vezes por semana e pelo menos 37 a 48 meses são suficientes para o estabelecimento da osteonecrose.

A osteonecrose maxilar pode ser classificada de acordo com sua gravidade no estágio 1 com maior incidência, estágio 2 com incidência moderada e estágio 3 com baixa incidência nos tecidos ósseos<sup>24,32,1,8,3,15,39</sup>. Bernardi classificar as fases: fase osteonecrose 0 (assintomática e sem evidência clínica), fase I (exposto osso necrótica, assintomático sem infecção), a fase 2 (osso exposto necrótica, infecção sintomática e drenagem purulento) e fase 3 (osso exposto necrótico, sintomático,

infecção, drenagem purulenta, extensão sobre a borda mandibular ou assoalho do seio maxilar, fístulas anexas e consequente fratura óssea).

O diagnóstico é confirmado por uma série de testes como: o soro telopeptídico de ligação cruzada C-terminal (CTX) por ser de alta especificidade e sensibilidade com valores considerados normais entre 150 e 100 pg/ml (picograma/mililitro)<sup>6</sup>. Muller, por outro lado, menciona que o soro telopeptídico C-terminal terminal pode não ser tão específico nas fístulas da medula óssea.

Bugueno, Otto, Ogura, Walton e Junquera propõem radiografia panorâmica e tomografia computadorizada de feixe cônico (Cone Beam) para encontrar alterações ósseas; afirmando que a radiografia panorâmica é útil para o diagnóstico de osteonecrose em estágio I; diferentemente da tomografia computadorizada que serviria para identificar os estágios de osteonecrose 2 e 3.

Hadaya, Altay, Yang, Zirk e Lorenzo-Pouz evidenciaram lacunas entre o epitélio do tecido conjuntivo através de estudos histopatológicos em regiões alveolares expostas e antibiogramas evidenciaram a presença de colonização bacteriana como: actinômios, *Streptococcus viridians*, *Parvimonas Micra*, *Prebotella* e *Vieonella* e em menores quantidades Grupos familiares de *Klepsiella*, *Echericha* e *Cándida*.

Evidências científicas mostram que a osteonecrose pode desencadear complicações em pacientes submetidos à reabilitação com implantes dentários; tendo em primeira complicação peri - implantitis e provável perda de implantes dentários, tendo em conta a instalação protocolos: instalação principal com menos peri inflamação implementar em relação à instalação secundária com mais inchaço região peri implante<sup>32,15,33,1,34,5,36,37</sup>. Kwon acrescenta padrões de destruição óssea classificados como: necrose óssea completa ao redor do implante (tipo congelado), osteólise extensa ao redor do implante com ou sem sequestro (tipo osteolítico) e Sequestro ósseo com 1 implante que mantém contato direto entre o implante e o osso (tipo de sequestro de bloco).

Outra consequência importante é o alargamento do ligamento periodontal em dentes saudáveis<sup>11,40</sup>.

Lee e Pistati mencionar desenvolvimento de osteonecrose em outros ossos e Tamanuki indica a possível disseminação da infecção para outras regiões do corpo. Uma série de tratamentos para osteonecrose nas mandíbulas foi proposta de acordo



com a gravidade; para os estágios 0 e 1, recomenda-se a substituição da medicação por denosumabe em períodos com intervalos de 3 anos, a fim de evitar que o desenvolvimento de ósseo necrose seja suficiente para tratar esses estágios.<sup>16,20,31</sup>. A terapia antimicrobiana de ciprofloxacina, metronidazole, ampicilina e sulbactam metronidazol como profiláticos; Além de terapias com penicilinas, cefalosporinas, doxiciclinas são eficazes; Entre as mais recomendadas estão: vancomicina, imemenina, cefotaxima, sefurocime e piperacilina, além do uso do laser de érbio, (cromo: ítrio-escândio-gálio-granita) variando entre 2940 nm - nanômetros de água e hidroxiapatita<sup>10,14,29,26,18,28,34</sup>. Statkiewicz menciona a bio modulação do laser para o tratamento da osteonecrose devido ao aumento da reparação tecidual e do colágeno, na região em que é alveolar o que gera. Por outro lado, Yamachica propõe uma terapia com teriparatide devido ao aumento de células T Gamma Delta Range no sangue periférico que produz; tudo eficaz no tratamento da osteonecrose do estágio 0 e 1.

O tratamento para a Fase 2 e 3 é através de um procedimento invasivo, com a ajuda de plasma rico em plaquetas, fator de crescimento de queratinócito, fator de crescimento derivado de plaquetas semelhante ao crescimento do tipo insulina e fator de crescimento final endotélio vascular; previa a ressecção cirúrgica por retalho de espessura total com piezo elétrico e margens de segurança; além disso, fixação intermaxilar com barras de arco, após substituição de tecido fibroso; e em pacientes com manifestações cutâneas, eles indicam que uma fasciotomia é necessária para evitar a disseminação da infecção para os tecidos vizinhos<sup>12,16,19</sup>.

Por outro lado, Sacco propõe a reconstrução microcirúrgica em retalho de fíbula livre vascularizado para os estágios 2 e 3, devido à alta taxa de sucesso que possui. Outra abordagem proposta por Brauer adicionado material sintético para reparar o tecido ósseo adequado basicamente: alloplast mini placas de titânio má cimento osso G. E Aghaloo menciona que terapias com esteroides ou quimioterapia e imuno moduladores representam um risco vital em pacientes que têm osteonecrose nas mandíbulas.

## 5. CONCLUSÕES

Ósseo necrose é desencadeada por drogas terapêuticas anti molas prolongadas. Diferentes métodos diagnósticos têm sido propostos, como: a tomografia computadorizada e os testes de telopeptídico texto sérico de ligação cruzada C-terminal (CTX) são os mais utilizados. É por isso que a gravidade da lesão deve ser considerada para a escolha de um tratamento eficaz; já que o sucesso depende das condições adequadas das mandíbulas. O tratamento para a osteonecrose resolução varia da suspensão de terapias de drogas anti reabsorções em fases 0 e 1; juntamente com a administração de terapia antimicrobiana seletiva para prevenir a disseminação da infecção nas áreas vizinhas. Ou estágio 2 e 3 | ósseo necroses na ressecção cirúrgica com margens de segurança.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S, et al. Fisiopatología de la osteonecrosis en maxilares. Publicado: Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):489-96.
2. Junquera L, Pelaz A, Gallego L. et al. Osteonecrosis relacionada con bifosfonatos asociada con implantes dentales: un estudio de tomografía microcomputada. Odontología dental: junio de 2014 - Volumen 23 - Número 3 - p 258-263
3. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, et al. Factores que afectan el desarrollo de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación en pacientes con cáncer que reciben altas dosis de bifosfonato o terapia con denosumab: ¿La extracción dental es un factor de riesgo? Clinica de investigación en implantología ora-I 2018 Oct;29 Fuente: 18:54-92.
4. Kwon TG, Lee CO, Park JW, et al. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. Publicado: Clin Oral Implants Res. 2014 May;25(5):632-40.
5. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, et al. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación alrededor de los implantes dentales: ¿Cirugía de implantes activada o presencia de implantes provocada por la osteonecrosis?. J Craniofac Surg. 2016 May;27(3):697-701. The Journal of Craniofacial Surgery Volume 27, Number 3, May 2016.
6. Bugueno J.M. DDS, MSa, Migliorati C, DDS, MS, PhD. El uso de suero telopéptido C terminal de reticulación (CTX) para predecir el riesgo de osteonecrosis del mandíbula (ONJ) AAOM Education Committee. July 22, 2017.
7. Ogura I, Sasaki Y, Kameta A, et al. Característica de Imagen Multimodal en Osteonecrosis relacionada de la mandíbula: comparación entre vías orales y parenterales de la administración de medicamentos. Publicado: Revista Polaca de Radiologia 15/09/2017 ; 82: 551-560.
8. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS et al. Un estudio multicéntrico de registro de casos sobre osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación en pacientes con cáncer avanzado. Support Care Cancer. 2018 Jun;26(6):1905-1915. doi: 10.1007/s00520-017-4003-2. Epub 2017 Dec 23.

9. Yamachika E, Matsui Y, Matsubara M et al. La influencia del zoledronato y la teriparatida en las células T delta gamma en ratones. Publicado: J Dent Sci. 2017 Dec;12(4):333-339.
10. Mauceri R, Panzarella V, Maniscalco L , et al. Tratamiento quirúrgico conservador de Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos con Er, Cr: YSGG Láser y Plasma Rico en Plaquetas: Un estudio longitudinal. Publicado: Hindawi BioMed Research International Volumen 2018, número de artículo 3982540, 10 páginas.
11. Assaf AT, Amberg V, Smeets R, et al. Evaluación del ensanchamiento del espacio periodontal en pacientes con osteonecrosis relacionada con fármacos antirresortivos: Las mandíbulas en radiografías panorámicas. Publicado: Anticancer research 38: 5305-5314 (2018).
12. Altay MA DDS, PhD, Radu A DMD, Pack SE DDS, MD, Yıldırım N DDS, et al. Osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación: una experiencia de la institución. Publicado: ISSN: 0886-9634 (Print) 2151-0903 (Online) Journal homepage 2018.
13. Sacco R, Sacco N, Hamid U et al. Reconstrucción microquirúrgica de las mandíbulas mediante la técnica de colgajo libre vascularizado en pacientes con osteonecrosis relacionada con la medicación: una revisión sistemática. Biomed Res Int. 2018 Jun 7; eCollection 2018.
14. Merigo E, Cella L, Oppici A, et al. Enfoque combinado para tratar la osteonecrosis de las mandíbulas relacionada con la medicación. Publicado: Revista del Laser en Ciencias Medicas Volumen 9, Numero 2, Spring 2018.
15. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, et al. Colocacion de implantes dentales en pacientes en terapia con bifosfonatos: una revisión sistémica. Departamento de Cirugía Maxilofacial. Universidad Lituana de Ciencias de la Salud, Kaunas. vol. 9 | No 3 | e2 | p.
16. Voss PJ, Steybe D, Poxleitner P, et al. Osteonecrosis de mandíbula en pacientes con transición de bifosfonatos al tratamiento con denosumab para la osteoporosis. La Sociedad de la Universidad Dental Nippon. Publicado: 30/04/2018.

17. Bräuer C, Lauer G, Leonhard H. Nuevo método de reconstrucción aloplástica de la mandíbula después de mandibulectomía subtotal para la osteonecrosis mandibular relacionada con la medicación. *Revista Británica de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial, Hospital Universitario de Technische Dresden, Alemania. Disponible en: [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) *Publicado 8 abril 2018.*
18. Nisi M, Karapetsa D, Gennai S, et al. Tratamiento quirúrgico conservador de la osteonecrosis relacionada con medicación; Lesiones en la mandíbula en pacientes afectados por osteoporosis expuesta a Bifosfonatos: 24 meses de seguimiento. *Publicado: revista de cirugía Cráneo Maxilo Facial.* 02/05/2018.
19. Statkiewicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, et al. Sesiones multiples de foto modulación como preventivo para la terapia de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación después de extracción de dientes en ratas. *Revista de fotoquímica y fotobiología, B: biología.* Aceptado mayo 2018.
20. Jung SM, Han S, Kwon HY et al. Dosis-Intensidad de los bifosfonatos y el riesgo de osteonecrosis de la mandíbula en pacientes con osteoporosis. *Front Pharmacol.* 2018 Jul 20; 9:796. eCollection 2018.
21. Pispati A, Pandey V, Patel R. et al. Osteonecrosis recurrente inducida por bisfosfonato oral con fractura femoral atípica y fractura mandibular posterior en el mismo paciente: reporte de un caso. *Publicado: Journal Orthop Case Rep.* 2018 May-Jun;8(3):85-88.
22. Tamanuki T, Aoyagi T, Murano A, et al. Mediastinitis necrotizante descendente después de la secuestrectomía en un paciente con osteonecrosis de la mandíbula inducida por bifosfonatos: reporte de un caso. *Departamentos de Cirugía mamaria y Cirugía oral y maxilofacial, Centro medico municipal de Funabashi, Chiba 273- 8588, Japón.* Aceptado el 11 de junio de 2018.
23. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, et al. Medicación relacionada con la osteonecrosis de la mandíbula en la osteoporosis vs Pacientes oncológicos: cuantificando la apariencia radiográfica y relación con los hallazgos clínicos. *Radiologia Dento Maxilo Facial (2018) 47,* 20180128 The Authors. *Publicado: Publicado por el Instituto Británico de Radiología.* 13/06/2018.

24. Bernardi S, Di Girolamo M, Necozone S, et al. Osteonecrosis de las mandíbulas relacionada con fármacos antirresortivos, literatura.Revisión y 5 años de experiencia. Publicado: *Musculoskeletal surgery*.14/06/2018.
25. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al. Osteonecrosis en mandíbula relacionada con la medicación: prevención, diagnóstico y el manejo en pacientes con cáncer y metástasis óseas. *Cancer Treatment Reviews Cancer Treatment Reviews*. Publicado: 14/06/2018.
26. Nonnenmühlen N, Burnic A, Bartella A, et al. Comparación entre la mucosa y la herida mucoperióstica.; Cubierta para el tratamiento de la osteonecrosis relacionada con la medicación de lesiones de en mandíbula: un estudio de corte retrospectivo. *Clinical Oral Investigations*. Publicado: Springer-Verlag GmbH Alemania, parte de Springer Nature 26/06/2018.
27. Lee CH, Son SH, Hong CM, et al. Prevalencia y Factores De Riesgo en La Fractura Femoral Atípica; Característica de la escintigrafía en pacientes con problemas de bifosfonatos con Osteonecrosis en mandíbula. Publicado: *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*;29/06/2018.
28. Pichardo SEC, Ten Broek FW, Richard van Merkesteyn J. Tratamiento de las fracturas patológicas de la mandíbula en estadio III. De osteonecrosis relacionada con la medicación del estudio observacional. Publicado: *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 46 (07/07/2018) 1241e1246.
29. Shin WJ, Kim CH.et al. Factores pronósticos del resultado del tratamiento quirúrgico en la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con la medicación. Publicado: *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018 Aug;44(4):174-181.
30. Hadaya D, Soundia A, Gkouveris I, et al. Desarrollo de osteonecrosis en mandíbula relacionada con la medicación después de la extracción de dientes con enfermedad periapical experimental, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Surg*. 2019 Jan;77(1):71-86.
31. Jung SY, Suh HS, Park JW, et al. Intervalo de patrones de terapia farmacológica y osteonecrosis de la mandíbula relacionada con el uso de bifosfonatos. Publicado: John Wiley & Sons Ltd, *Oral Dis*. 2018 Aug 28.

32. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, et al. El manejo dental de los pacientes en riesgo de desarrollar Osteonecrosis en Mandíbula Relacionada Con Medicamentos: Nuevo Paradigma De Prevención primaria. Publicado: Hindawi BioMed Research International Volume 01/09/2018, Article ID 2684924, 10 pages.
33. Menapace DC, Van Abel KM, Jackson RS, et al. Implantacion endo osea primaria vs secundaria despues de la reconstruccion de tejido libre y fibroso en mandibula a causa de osteonecrosis. Cirugia plástica facial:JAMA, 2018 Sep 1;20(5):401-408.
34. Zirk M, Wenzel C, Buller J, et.al. Diversidad microbiana en infecciones de pacientes con medicamentos relacionados con osteonecrosis de los maxilares. Revista Clinica de Investigacion Oral Springer-Verlag GmbH Alemania. Publicado online 1 de octubre de 2018.
35. Mendez V, Dos Santos G.O, Calasans M.D, et al: Impacto de la terapia con bifosfonatos en los resultados de los implantes dentales: una visión general de las pruebas de revisión sistemática. Revista Asociación Internacional de Cirujanos Orales y Maxilofaciales, publicado 9 Octubre 2018, Pulbicado por Elsevier Ltd.
36. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, et al. El efecto de los fármacos antirresortivos en la terapia de implantes: revisión sistemática y metaanálisis. Clinical Oral Implants Research Published by John Wiley & Sons Ltd. 2018 Oct;29 Suppl 18:54-92. 1 May 2018.
37. [Schmitt CM](#), [Buchbender M](#), [Lutz R](#), et al. Supervivencia del implante oral en pacientes con bifosfonato (BP) / antirresortiva y radioterapia y su impacto en la osteonecrosis de las mandíbulas. Una revisión sistemática. Revista Europea de Implantologia Oral 2018;11 Suppl 1:S93-S111.
38. Yang R, Tao Y, Wang C, et al. Panel de micro ARN circulante como un nuevo biomarcador para diagnosticar osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos. Publicado: Int J Med Sci. 2018 Nov 22;15(14).
39. Lorenzo-Pouso AI, Pérez-Sayáns M, González-Palanca S, et al. Biomarcadores para predecir la aparición de osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bifosfonatos: una revisión sistemática. Publicado: Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2019 Jan 1;24(1):e26-e36.

40. Nasomyont N, Hornung LN, Gordon CM, et al. Resultados después de la infusión de bifosfonato intravenoso en pacientes pediátricos: una revisión retrospectiva de la gráfica de 7 años. Publicado: Bone. 2019 Jan 4. pii: S8756-3282(19)30003-1, Elsevier Inc.

41. Müller F, Appelt K, Meier C, Suhm N. El ácido zoledrónico es más eficaz que el ácido ibandronico en el tratamiento de las lesiones sintomáticas de la rodilla en la médula ósea. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2019 Jul 4.o.