

FACULDADE SETE LAGOAS

LUIS AMÉRICO DE JESUS BAPTISTA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES PELO USO DE BISFOSFONATOS:
ETIOLOGIA E CONTRAINDICAÇÕES - REVISÃO DA LITERATURA**

OSASCO

2019

LUIS AMÉRICO DE JESUS BAPTISTA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES PELO USO DE BISFOSFONATOS:
ETIOLOGIA E CONTRAINDICAÇÕES - REVISÃO DA LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização da Faculdade Sete Lagoas, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial

Orientador: Prof. Luis Gustavo Tramontin

**OSASCO
2019**

BAPTISTA, LUIS AMÉRICO DE JESUS
Osteonecrose dos maxilares pelo uso de
bisfosfonatos: Etiologia e contra-indicações – Revisão da
Literatura -2019.
30 f.

Orientador: Prof. Luis Gustavo Tramontin
Monografia (especialização) – Faculdade Sete
Lagoas, 2019.

1. Osteonecrose dos maxilares. 2. Reabsorção
óssea. 3. Necrose óssea.

I.Título. II. Luis Gustavo Tramontin

FACULDADE DE SETE LAGOAS

Monografia intitulada “**Osteonecrose dos maxilares pelo uso de bisfosfonatos: Etiologia e contraindicações – Revisão da Literatura**”, autoria do aluno Luis Américo de Jesus Bap, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Luis Gustavo Tramontin – ABO Regional Osasco - Orientador

Prof. Sérgio Eduardo Migliorini – ABO Regional Osasco – Examinador

Prof. Nelson Masanobu Sato – ABO Regional Osasco - Examinador

Osasco, 22 de fevereiro de 2019.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino.

Ao meu pai, Jose de Jesus Baptista, minha mãe Gertrudes Furlan Baptista, *In Memoriam*, e aos meus irmãos.

À minha esposa e minhas filhas, que com muito carinho e apoio, não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa de minha vida.

Dedico este trabalho aos meus avós paternos e maternos, *In Memoriam*, pela existência de meus pais, pois sem eles, este trabalho e muitos dos meus sonhos não teriam se realizado.

Ao Curso de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial da Faculdade de Sete Lagoas e às pessoas com quem convivi nesses espaços ao longo desses anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Professor Luiz Gustavo Tramontin pela orientação, seu grande desprendimento em ajudar e amizade sincera.

Agradeço aos amigos pelo incentivo e grande ajuda com o fornecimento de material para a realização deste trabalho.

Agradeço em especial meu fiel amigo Mario Rubens Barnabé.

Agradeço à Equipe de Professores e Coordenação do Curso.

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são fármacos com potenciais de inibição da reabsorção óssea e são muito utilizados no tratamento de doenças ósseas ou no controle do metabolismo das mesmas, como no caso da osteoporose, da doença de *Paget*, das metástases ósseas e no caso de lesões líticas causadas pelo mieloma múltiplo. A utilização destas medicações juntamente com vários fatores, locais e sistêmicos, podem ocasionar uma doença patológica óssea terrível para o paciente e de difícil controle, denominada osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ). A condição causada pelo uso de BF foi primeiramente definida em 2003 e mesmo que os relatos dos estudos demonstram baixos índices da patologia (de 0,8 a 12%), esta porcentagem varia de acordo com o tipo de droga utilizada, o tempo de uso, a via de administração, a condição sistêmica do paciente, a condição local e de a saúde bucal em que se encontra, além de procedimentos invasivos e cirúrgicos com manipulações ósseas realizados nos pacientes. A principal explicação da fisiopatogenia seria a diminuição da vascularização local e o favorecimento da invasão de microorganismos que podem infectar e estabelecer uma condição de necrose óssea irreversível. Sendo assim, os pacientes que fazem uso ou irão utilizar BFs, principalmente por via intravenosa (IV) por longos períodos, devem ser cuidadosamente avaliados pelo médico e pelo cirurgião-dentista com o objetivo de prevenir esta complicação em cavidade oral de difícil tratamento e controle ainda nos dias atuais.

Palavras-Chave: Osteonecrose dos maxilares, Reabsorção óssea, Necrose óssea, Bisfosfonatos, Cirurgia Maxilo-facial.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) are drugs with potentials for inhibiting bone resorption and are widely used in the treatment of bone diseases or in the control of bone metabolism, such as osteoporosis, Paget's disease, bone metastases and lesions multiple myeloma. The use of these medications together with several factors, local and systemic, can cause a bone disease pathology that is terrible for the patient and difficult to control, called MRONJ. The condition caused by the use of BP was first defined in 2003 and even though the reports of the studies show low rates of pathology (from 0.8 to 12%), this percentage varies according to the type of drug used, the time of use, the route of administration, the systemic condition of the patient, the local condition and the oral health in which it is found, as well as invasive and surgical procedures with bone manipulations performed on the patients. The main explanation of the pathophysiology is the reduction of the local vascularization and favoring the invasion of microorganisms that can infect and establish a condition of irreversible bone necrosis. Therefore, patients who use or will use BFs, mainly intravenously (IV) for long periods, should be carefully evaluated by the physician and the dental surgeon in order to prevent this complication in an oral cavity of difficult treatment and control still in the present day.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws, Bone resorption, Bone necrosis, Bisphosphonates, Maxillofacial surgery.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figuras

Figura 1 - Estruturas dos BFs e do pirofosfato endógeno.....Pág. 15

Figura 2 - Osteonecrose por bisfosfonatos em maxila.....Pág. 17

Figura 3 - Osteonecroses por BFs em mandíbula.....Pág. 17

Figura 4 - Sequência de tratamento da MRONJ em mandíbula.....Pág. 22

Figura 5 - Osteonecrose por ácido zoledrônico com 5 aplicações em mandíbula
.....Pág. 23

Figura 6 - Sequência de tratamento da MRONJ em mandíbula.....Pág. 24

Esquemas, Tabelas e Quadros

Tabela 1 - Tipos de BFs, nome comercial, geração, vias de administração e potência de cada fármaco.....Pág. 14

Tabela 2 - Vias de administração dos BFs de acordo com a doença para qual foram indicados.....Pág. 16

Tabela 3 - Classificação dos estágios das MRONJs e tratamentos estipulados.....Pág. 19

Gráfico 1 - Prevalência em porcentagem de sinais e sintomas presentes na MRONJ.....Pág. 19

Esquema 1 -Fatores de riscos para a MRONJ.....Pág. 20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla BFs - bisfosfonatos.

Sigla MRONJ - osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (Medication-related osteonecrosis of the jaw).

Sigla IV - via intravenosa

Sigla BPs - bisphosphonates

Sigla IV - intravenously

Sigla AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

Sigla BRONJ - Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Sigla O - oxigênio

Sigla C - carbono

Sigla IO - implantes osseointegrados

Sigla VO - via oral

Sigla VI - via intravenosa

Sigla mg - miligrama

Sigla aPDT - terapia fotodinâmica antimicrobiana

Sigla PRP - plasma rico em plaquetas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	Pág.12
2 OBJETIVO	Pág.13
3 REVISÃO DA LITERATURA	Pág.14
3.1 Bisfosfonatos	Pág.14
3.1.1 Definição e mecanismos de ação	Pág.15
3.1.2 Vias de administração.....	Pág.15
3.2. Osteonecrose dos maxilares por BFs	Pág.16
3.2.1 Fatores de riscos.....	Pág.20
3.2.2 Prevenção para Implantodontia	Pág.21
3.2.3 Tratamentos.....	Pág.23
5 DISCUSSÃO	Pág.25
6 CONCLUSÃO	Pág.28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág.29

1- INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ – *Medication-related osteonecrosis of the jaw*) é o termo mais correto estabelecido pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2014 para descrever uma condição clínica caracterizada como um efeito secundário da terapêutica com alguns fármacos, dentre eles os bisfosfonatos (BFs), o Denosumab (inibidores do RANK-L) e alguns antiangiogênicos (Allen e Ruggiero, 2014, Ruggiero *et al.*, 2014). Na literatura mais antiga a esta data, os autores encontram muitos estudos com a sigla BRONJ (*Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*) já que Marx *et al.* (2003), descreveram lesões maxilares em alguns doentes tratados com BFs e Ruggiero *et al.* (2004) desenvolveram o sistema de estadiamento da BRONJ (Kuhl *et al.*, 2012, Saldanha *et al.*, 2012). Porém, utilizaremos a definição MRONJ que é tida como a mais correta atualmente (Allen e Ruggiero, 2014).

A MRONJ caracteriza-se como lesão necrótica óssea presente nos ossos maxilares, podendo ser em mandíbula ou em maxila, ou até mesmo acometendo os ambos, e que podem ou não apresentar exposição em cavidade oral e infecções. Porém, algumas condições foram impostas para a sua caracterização como MRONJ, dentre elas a presença de exposição óssea ou de fístula intra ou extraoral, com duração superior a oito semanas e ausência de história de radioterapia na região da cabeça e pescoço, assim como de metástases ósseas que atinjam os maxilares (Ruggiero *et al.*, 2014).

Dessa forma, em função da importância do tema e da sua atualidade, o objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento de dados da literatura sobre as MRONJs causadas pelo uso de BFs, descrever as características das medicações incluindo os fatores de riscos para a Implantodontia, relatar as taxas de sucesso deste tipo de tratamento nos pacientes que utilizam ou utilizaram a droga e explicitar as intervenções para esta patologia, já que investir na investigação desta patologia é importante no quesito de prevenção da necrose que é devastadora para a qualidade de vida dos pacientes.

2- OBJETIVO

Descrever dados da literatura sobre as necroses ósseas dos maxilares causadas por BFs. Descrever as características das medicações incluindo os fatores de riscos para a Implantodontia vias, de administração da droga e frequência de uso. Descrever a etiologia e o diagnóstico da patologia e descrever os tipos de tratamentos e intervenções deste tipo de lesão óssea.

3- REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Bisfosfonatos

Os BFs pertencem ao grupo de medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio que auxiliam no controle e tratamento de doenças ósseas metabólicas já que uma das suas principais função é inibir a atividade osteoclástica (Bagan *et al.*, 2009). Dentes as patologias para as quais estes fármacos são mais indicados atualmente estão a osteopenia, a osteoporose, a doença de *Paget* do osso, o mieloma múltiplo, a hipercalcemia maligna e para controle de metástases ósseas (Allen e Ruggiero, 2014).

Atualmente são oito os tipos de BFs disponíveis para uso no Brasil e na tabela abaixo se pode avaliar seu nome comercial, geração à qual pertence, via de administração e a potência de ação do fármaco (Tabela 1).

Medicamentos	Nome Comercial	Geração	Administração	Potência
Etidronato	Didronel	1ª	VO	1X
Tiludronato	Skelid	2ª	Oral, IV	10X
Clodronato	Bonefos, Laron	2ª	VO	10X
Pamidronato	Aredia	2ª	IV	100X
Alendronato	Fosamax Alendil Recalfe Endrox Cleviron Osteoral Osteoform Osteonan Osteotrat Bonalen Endronax Minusorb	3ª	VO	500X
Ibandronato	Bondronati, Bonviva	3ª	VO	1000X
Residronato	Risedross, Actonel	3ª	VO	2000X
Zoledronato	Zometa	3ª	IV	10000X

Tabela 1. Tipos de BFs, nome comercial, geração, vias de administração e potência de cada fármaco

Fonte: Poubel *et al.* (2011).

3.1.1 Definição e mecanismos de ação

Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (P-C-P e P-O-P, respectivamente), um potente inibidor natural da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos presentes no nosso organismo (Izzotti *et al.*, 2013). A diferença entre a composição da duas moléculas é a troca do átomo central de oxigênio (O) por um átomo de carbono (C) (Figura 1).

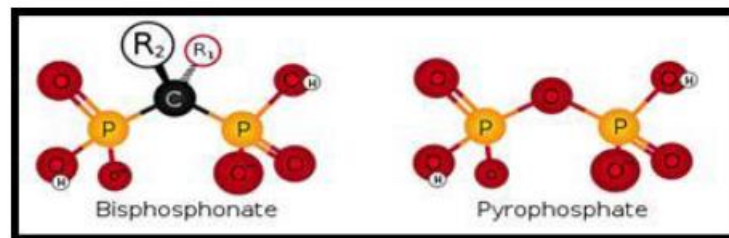


Figura 1. Estruturas dos BFs e do pirofosfato endógeno

Fonte: Kamel (2015).

Esta característica fornece ao análogo BF uma maior resistência à sua destruição e se liga fortemente ao osso por meio dos cristais de hidroxiapatita (HA) que é fornecido pela presença da cadeia R1 (Bagan *et al.*, 2009). Essa cadeia aumenta em muito a semi-vida do BF que dura aproximadamente 10 anos no osso (Saldanha *et al.*, 2012). Conhecendo ainda mais sobre as características, a cadeia R2 determina a potência antireabsortiva e o mecanismo de ação do fármaco (Braun e Lacono, 2005). As informações sobre a geração do fármaco podem ser reavaliadas na tabela 1, e estão intimamente ligados à sua potência. Estas classificações também nos ajudam a selecionar o paciente mais indicado à terapia com implantes osseointegrados (IO), já que os BFs de primeira e segunda gerações são mais seguros e possuem menores riscos de desenvolver MRONJ quando da reabilitação com IOs e dos procedimentos cirúrgicos de uma forma geral.

3.1.2 Vias de administração

Os BFs podem ser administrados por via oral (VO) e a via intravenosa (VI). Quando indicado para patologia osteoporótica, a VO é a mais utilizada e para a patologia maligna, a VI (Tabela 2).

Na medicação administrada por VO ocorre menos de 1% da reabsorção da dose administrada e muitos pacientes possuem vários efeitos colaterais como desarranjos intestinais e também se deve ter alguns cuidados previamente ao seu uso, como o jejum 2 horas antes e 30 minutos após, ingerir muita água (Bagan *et al.*, 2009). Os de VI quando utilizado para controle e tratamento de doenças malignas atuam na redução da dor, da hipercalemia e das complicações ósseas, como as metástases (Yamashita e McCauley, 2012). Diferentemente dos administrados por VO, estes fármacos atingem uma absorção de cerca de 60% da dose ministrada. Dentre os efeitos colaterais, encontram-se relatos de febre, cefaléias, mialgias, artralgias e náuseas.

Via oral	Via endovenosa
Osteoporose	Hipercalemia Maligna
Doença de Paget	Adenocarcinoma Mamário
Osteogênese Imperfeita	Adenocarcinoma Prostático
	Câncer Pulmonar
	Mieloma Múltiplo

Tabela 2. Vias de administração dos BFs de acordo com a doença para qual foram indicados
Fonte: Poubel *et al.* (2011).

3.2 Osteonecrose dos maxilares por BFs

A MRONJ é uma patologia rara, porém muito importante que seja diagnosticada precocemente para melhor prognóstico e qualidade de vida do paciente. Mais de 190 milhões de prescrições de BFs são realizadas por ano mundialmente, o que nos dá um alerta em relação ao aumento das necroses ósseas relacionadas principalmente com procedimentos odontológicos cirúrgicos, dentes e a Implantodontia (Izzotti *et al.*, 2013, Uyanne *et al.*, 2014).

De acordo com vários estudos a incidência da MRONJ depende da patologia a ser tratada, já que pacientes tratados para a osteoporose/osteopenia com BFs IV têm uma menor incidência de MRONJ quando comparados àqueles que recebem esta medicação para o tratamento de patologia maligna (incidência estimada entre 1% e 12%). Isso provavelmente se deve à frequência do uso das medicações, pois

para lesões osteoporóticas a frequência é bem menor podendo ser mensal ou semestral, em alguns casos até anual. Para os outros pacientes com doenças malignas, a frequência pode ser até semanal (Izzotti *et al.*, 2013). Muito menor é a incidência de MRONJ nos que utilizam o BF por VO, variando de 0.001% e 0.01%. (Yamashita e McCauley, 2012). Estes pacientes são bem mais comuns que os que utilizam para a doença maligna, sendo assim, a incidência da MRONJ ainda é considerada baixa de uma forma geral (Izzotti *et al.*, 2013, Uyanne *et al.*, 2014) (Figuras 2 e 3).



Fig. 2 - Osteonecrose por bisfosfonatos em maxila

Site: <http://www.anatomiafacial.com>. Apresenta informações sobre Anatomia da Face.

Disponível e acesso em fev. 2018.



Figura 3. Osteonecroses por BFs em mandíbula

A. Osteonecrose no estágio 3, mostrando múltiplas áreas de exposição osso na mandíbula.

B. Osteonecrose mostrando osso exposto correspondente a exostose na mandíbula.

Fonte: Otto (2016).

O diagnóstico da lesão é dado pela presença de exposição óssea no osso alveolar com duração maior do que 8 semanas, histórico ou uso de fármacos antirreabsortivos ou antiangiogênicos e sem histórico de radiação na região da cabeça e pescoço (Allen e Ruggiero, 2014). A conduta inicial recomendada para o

tratamento do paciente com MRONJ é o estadiamento da lesão de osteonecrose como apresentado pela Associação Americana de Cirurgia Maxilofacial (Kuhl *et al.*, 2012) (Tabela 3). O gráfico abaixo nos fornece dados sobre os sinais e sintomas mais comuns encontrados clinicamente nestes pacientes (Gráfico 1.)

Estágio da MRONJ	Tratamentos
Em risco - nenhum osso necrótico aparente em pacientes que tratado com BFs orais ou intravenosos	Nenhum tratamento indicado, educação paciente
Estágio 0 - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos não específicos, como alterações radiográficas e sintomas	Gerenciamento sistêmico, incluindo o uso de medicação para dor e antibióticos
Fase 1 - Osso exposto e necrótico ou fístulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção	Enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral, educação do paciente e revisão das indicações para continuação da terapia com BFs
Fase 2 - Osso exposto e necrótico ou fístulas associado à infecção, evidenciado pela dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta	Enxaguatório bucal, tratamento sintomático com antibióticos orais, controle da dor, desbridamento para aliviar a irritação e infecção dos tecidos moles e controle
Fase 3 - Osso exposto e necrótico ou uma fístula em pacientes com dor, infecção e mais de um achado do que segue: osso exposto e necrótico estendendo-se além região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático) resultando em	Enxaguatório bucal, antibioticoterapia e controle da dor, desbridamento cirúrgico ou ressecção. Além disso, em alguns casos paliativos, dar sequência ao controle da infecção e da dor.

fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação nasal antral ou oral, ou osteólise estendendo-se para borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar	
---	--

Tabela 3. Classificação dos estágios das MRONJs e tratamentos estipulados

Fonte: Ruggiero *et al.* (2014).

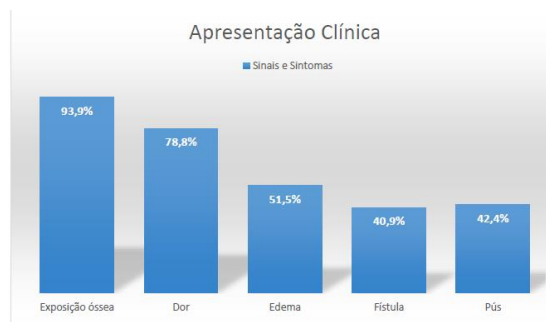


Gráfico 1. Prevalência em porcentagem de sinais e sintomas presentes na MRONJ

Fonte: Otto *et al.* (2012).

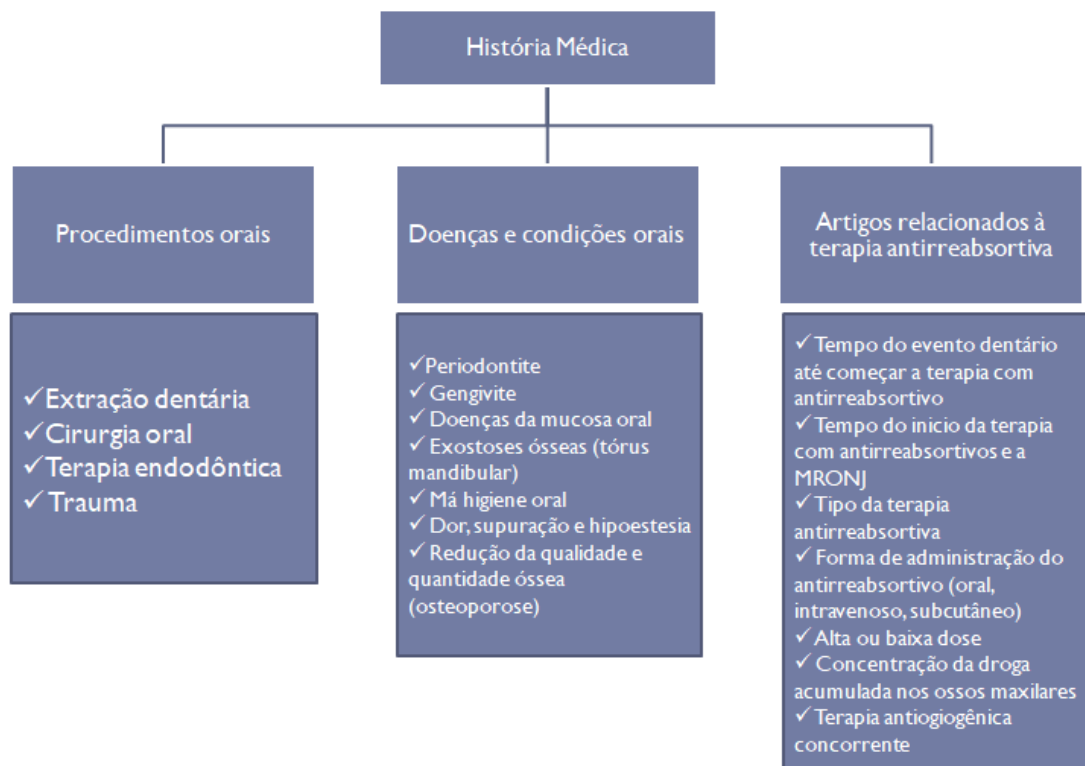
Muito se estuda sobre a prevenção da MRONJ, porém, a fisiopatologia é carente de conhecimentos, se baseando em dados ainda limitados já estudados que incluem quatro mecanismos essenciais (Yamashita e McCauley, 2012, Ruggiero *et al.*, 2014, Uyanne *et al.*, 2014):

- Inibição da atividade osteoclástica e conseqüentemente da reabsorção e remodelação/*turnover* ósseos,
- Inflamação/infecção,
- Disfunção imune inata ou adquirida,
- Inibição da angiogênese.

3.2.1 Fatores de riscos

As exodontias ou traumatismos na mucosa parecem ser o evento principal dentre os procedimentos Odontológicos que leva ao aparecimento das lesões necróticas nos maxilares em pacientes que utilizam BF (Allen e Ruggiero, 2014). Procedimentos como a instalação da IO também deve ser avaliados com cautela e em muitos casos são contraindicados para este tipo de reabilitação.

Para além do tratamento com fármacos antirreabsortivos, existem outros fatores de risco associados como fatores de risco locais, demográficos, associados a outros fármacos, sistêmicos e genéticos, que podem influenciar e determinar o risco de vir a ter a MRONJ (Saldanha *et al.*, 2012, Ruggiero *et al.*, 2014). Alguns autores ainda comprovaram em seus estudos uma maior incidência em pacientes com morbidades, como hipertensos e diabéticos, além de pacientes tabagistas (Yamashita e McCauley, 2012). (Esquema 1).



Esquema 1. Fatores de riscos para a MRONJ

Fonte: Adaptado de Otto (2016).

3.2.2 Prevenção para Implantodontia

Os profissionais devem sempre conversar com o paciente e realizar instruções da forma mais clara possível sobre o risco do desenvolvimento da MRONJ em quem faz uso de BF. A instrução sobre a sua higiene oral é essencial para a prevenção da necrose (Furtado *et al.*, 2012). O ideal seria o paciente ser submetido à uma avaliação odontológica pré uso de tais medicações, porém, sabe-se que isto ainda não é possível levando-se em conta a cultura e as políticas públicas no Brasil. Cuidados com a higiene e condição periodontal são fundamentais, além de cuidados endodônticos e cirúrgicos. Nas consultas iniciais também deve-se avaliar possíveis focos infecciosos, traumas por próteses.

Caso o paciente necessite de intervenção odontológica, seja ela qual for o profissional deve escolher sempre o mais conservador e alertar ao paciente desde o início sobre os riscos do desenvolvimento da MRONJ. A opção será realizar o tratamento endodôntico sempre que possível e caso o paciente necessite de intervenção cirúrgica, os seguintes passos devem ser seguidos:

- Drug Holiday – controverso. Segundo a AAOMS o paciente que utiliza BF VO para osteoporose deve fazer uma pausa de 6 meses, 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia, porém, não existe evidência de diminuição do risco de desenvolver MRONJ. (Figura 4),
- Realizar terapêutica antibiótica profilática (Furtado *et al.*, 2012),
- Realizar desinfecção diária com antisséptico até remoção de suturas (Furtado *et al.*, 2012).

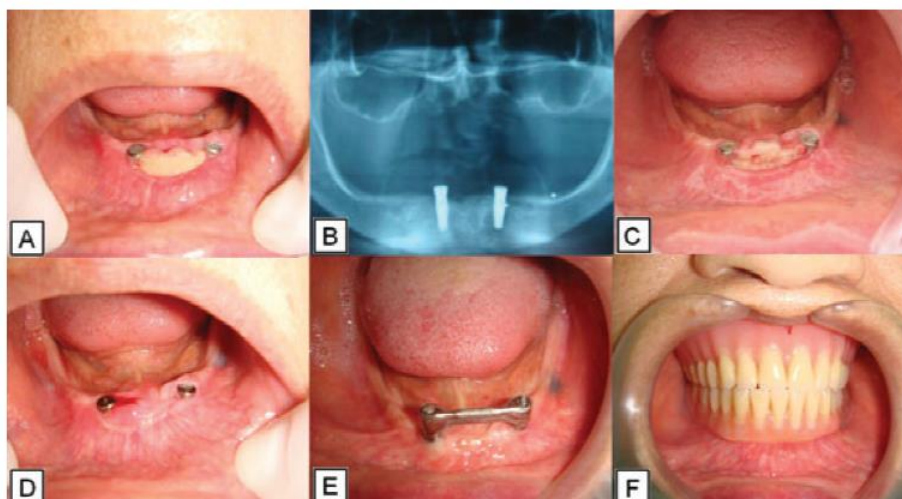


Figura 4. Sequência de tratamento da MRONJ em mandíbula

A. Exposição óssea por 3 meses após a instalação do IO. B. Imagem sugestiva de ausência de sinais de lise óssea. C. Quatro meses após a suspensão da droga e irrigação com terapia antisséptica e antibiótica, a cicatrização inicial é notada. D. Cicatrização total da área exposta após 6 meses de tratamento. E. Fixação de uma barra entre os implantes 10 meses após a instalação dos implantes. F. Prótese *overdenture* em posição.

Fonte: Duarte *et al.* (2013).

Mesmo com estes cuidados o profissional e o paciente devem estar cientes que o mínimo de dose acumulada no organismo já é o suficiente para que o paciente desenvolva a necrose. No estudo de Miniello *et al.* (2015) os autores relataram um caso clínico de uma paciente de 79 anos que utilizou ácido zoledrônico 5 miligrama (mg) administrado uma vez por ano para tratar a osteoporose. A paciente havia sido submetida à colocação de IOs e não houve osseointegração. No momento do diagnóstico da MRONJ ela já havia recebido 5 aplicações de ácido zoledrônico e ao exame clínico, pode-se perceber supuração e osso exposto no rebordo alveolar onde os IOs foram instalados e ao exame radiográfico notou-se uma área osteolítica e sequestro ósseo. O tratamento consistiu em cirurgia de desbridamento para remover completamente o osso afetado, sem intercorrências. Os autores chamam a atenção para que cirurgiões dentistas devam estar atentos para a possibilidade de osteonecrose relacionada ao uso de injeções anuais do ácido zoledrônico para o tratamento da osteoporose pós-menopáusia, mesmo que a dose geral injetada ou o número de aplicações pareça não ser suficientes para estimular o início da MRONJ. Além disso, enfatizam que o melhor tratamento para estes pacientes é a prevenção,

visto que muitas vezes as infecções são de difícil controle e a necrose se comporta de maneira progressiva se não receber intervenção o quanto antes (Figura 5).

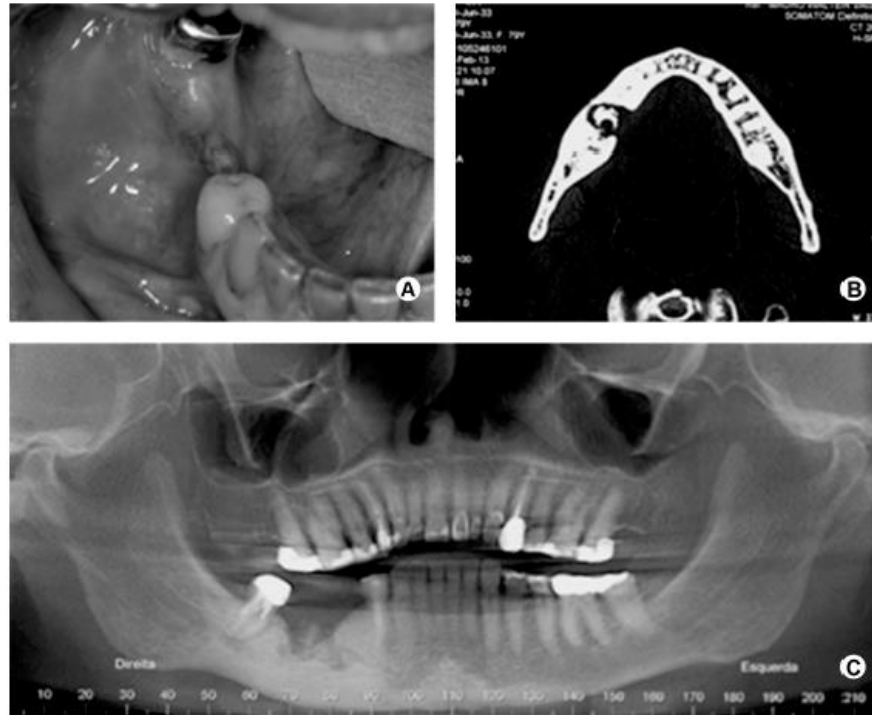


Figura 5. Osteonecrose por ácido zoledrônico com 5 aplicações em mandíbula
 A. Exposição óssea em cavidade oral. B. Tomografia Computadorizada demonstrando sequestro ósseo em mandíbula. C. Radiografia Panorâmica onde evidencia-se uma área radiolúcida em mandíbula a direita, com imagens sugestivas de desorganização óssea na região onde anteriormente haviam sido instalados IOs.

Fonte: Miniello *et al.* (2015).

3.2.3 Tratamentos

A literatura propõe tratamentos desde não invasivos a desbridamento cirúrgico das lesões, em alguns casos até mesmo a ressecções. Tudo depende do estadiamento da necrose e das condições clínicas do paciente {Rosella, 2016, Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines}. A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) está sendo utilizada por muitos profissionais como um tratamento conservador, o objetivo principal é promover antissepsia da ferida e favorecer o reparo tecidual local. Porém, ainda não existem comprovações científicas suficientes para seu uso.

O profissional deve sempre ter em mente que a abordagem inicial deve ser a mais conservadora possível e o objetivo mais importante do tratamento é o controle da infecção, da dor e da progressão da lesão (Uyenne *et al.*, 2014). Os pacientes devem ser mantidos em acompanhamento clínico e radiográfico por um longo período.

Duarte *et al.* (2013) realizaram um estudo retrospectivo que avaliou características clínicas e evolução da MRONJ de uma escola de Odontologia no período de 2004 a 2011. Dos 2.342 pacientes avaliados, 13 pacientes fizeram uso de BFs intravenosos. O tratamento cirúrgico foi realizado em 10 pacientes, e em seis casos, o plasma rico em plaquetas (PRP) foi associado. Como resultado, os autores perceberam que em 50% dos pacientes a MRONJ regrediu ao estágio I e em 33,3% dos pacientes houve a cura total da necrose. Os autores enfatizam que escolas de Odontologia devem atuar como centros de referência e participar no cuidado multidisciplinar de MRONJs, além da prevenção (Figura 6)

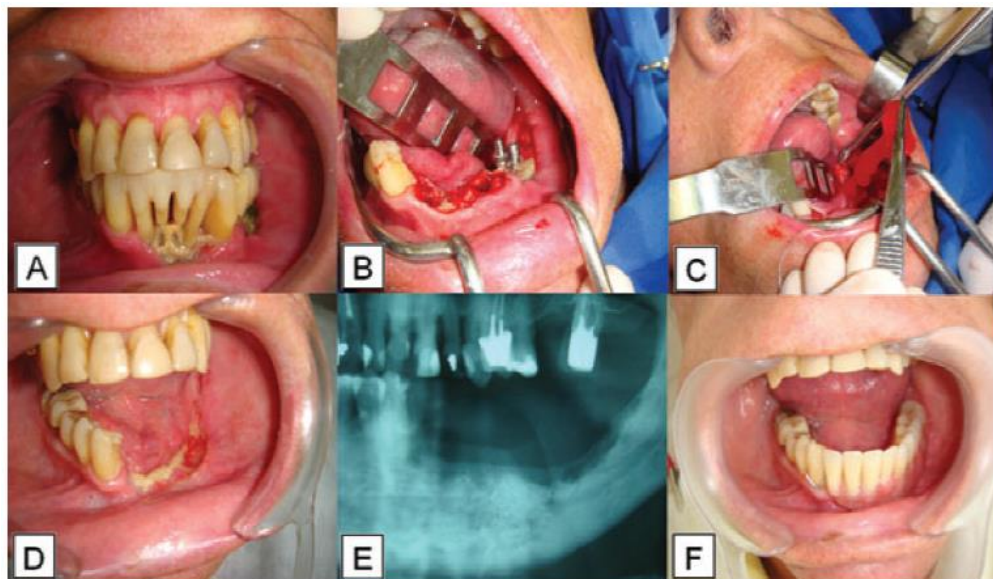


Figura 6. Sequência de tratamento da MRONJ em mandíbula

A. Doença periodontal grave com exposição de osso necrótico alveolar. B. Extração dentária, implantes e osteotomia de necrose. C. Enchimento do defeito ósseo com plasma rico em plaqueta. D.

Após 3 semanas, a doença regrediu para o Estágio I. E. Imagem da crista óssea com aspecto irregular após tratamento. F. Reabilitação com prótese removível parcial com mínimo de trauma aos tecidos.

Fonte: Duarte *et al.* (2013).

4- DISCUSSÃO

O osso é um tecido dinâmico que está em constante remodelação, é continuamente reabsorvido pela atividade osteoclástica e substituído pela atividade osteoblástica, reguladas por fatores sistêmicos e locais (Castro *et al.*, 2004). Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato endógeno que possuem alta afinidade ao tecido ósseo e devido a esta característica, não se sabe ao certo estimar quanto da droga circulante no organismo o paciente possui caso necessite alguma intervenção cirúrgica em cavidade oral. Alguns estudos garantem que eles podem durar de meses a anos (Castro *et al.*, 2004).

A maioria dos estudos descreve como causas da MRONJ uma interação entre o metabolismo ósseo, trauma local, infecção, hipovascularização e o uso de BFs. Migliorati *et al.* (2006) garantem que os pacientes que possuem riscos aumentados de desenvolver a MRONJ são aqueles que utilizam as medicações VI, pois geralmente estas drogas são mais potentes e na maioria das vezes, a dose total calculada ultrapassa em muito à dos pacientes que utilizam os fármacos por VO. Os autores ainda lembram que fatores sistêmicos como diabetes, hipertensão, imunossupressão, uso de outras medicações concomitantes, como agentes quimioterápicos e corticosteroides também parecem ter relação com aumento das chances do paciente desenvolver necrose (Migliorati *et al.*, 2006, Scully *et al.*, 2006). Scully *et al.* (2006) demonstrou que mesmo os pacientes que utilizam os BFs para tratamento e/ou controle das doenças malignas ou metastáticas terem maiores chances de desenvolver a MRONJ, existem relatos de acontecimento da necrose óssea em pacientes que fazem uso de BF por VO, como os que utilizam o alendronato e o ibandronato utilizados nos casos de osteoporose.

A principal teoria sobre as causas da MRONJ é o fato de os BFs causarem processos anti osteoclásticas e anti angiogênicas, alterando a capacidade de regeneração óssea do tecido manipulado e favorecendo, posteriormente, a infecção por microorganismos da própria cavidade oral do indivíduo (Migliorati *et al.*, 2006). Além disso, o tipo de BF, sua geração, sua potência, método de administração, dose e tempo de uso podem favorecer ao aparecimento da necrose em cavidade oral.

Segundo a AAOMS (2007) pacientes que fazem uso de BFs e que são submetidos a cirurgias de extrações dentárias apresentam sete vezes mais risco de desenvolver MRONJ. As condições bucais dos pacientes também contam muito para este risco aumentar, como no caso de doenças periodontais, problemas endodônticos, má higiene oral, entre outros fatores.

Desde a AAOMS (2007) muito se tem discutido sobre os tratamentos mais eficazes, porém, o que se sabe atualmente é que a prevenção ainda é a melhor opção. Em caso da doença já estabelecida, estabeleceu-se a utilização de antissépticos bucais (clorexidina a 0,12%), antibioticoterapia sistêmica nos casos de infecções e supurações locais, procedimentos cirúrgicos como desbridamentos ou ressecções ósseas com reconstruções e controle da dor do paciente. O profissional deve ter em mente priorizar a qualidade de vida do paciente, oferecendo-lhe as melhores condições de controle da MRONJ com a terapêutica mais conservadora possível.

Em casos em que não pode ser tão conservador ou de a cirurgia deixar sequelas, o profissional deve escolher um plano de tratamento eficaz, como fizeram Duarte *et al.* (2015). Após o tratamento cirúrgico da paciente, houve deformidade óssea local e comunicação buco sinusal. Os autores então descrevem o uso do tecido adiposo bucal como uma alternativa importante para o recobrimento da comunicação oro nasal e justificaram seu uso devido ao seu grande suprimento sanguíneo e elasticidade tecidual. O caso em questão obteve sucesso e o relato nos mostra um possível método de técnica cirúrgica para driblar eventuais defeitos causados pela cirurgia de remoção da MRONJ estabelecida anteriormente.

Profissionais devem estar atentos aos fatores de risco da MRONJ e trabalhar com equipes multiprofissionais para que os pacientes possam ser beneficiados em relação a esta associação. Médicos endocrinologistas, ginecologistas e oncologistas devem entender a gravidade da patologia óssea e tentar estabelecer um protocolo de prevenção, encaminhando os pacientes para avaliação odontológica completa previamente à prescrição dos BFs. Caso não seja possível, alertar ao paciente ao máximo e com detalhes sobre a possibilidade do surgimento da MRONJ e manter

contato multiprofissional com os profissionais da Odontologia para que o risco da necrose diminua drasticamente e favoreça a qualidade de vida do paciente.

5- CONCLUSÃO

Vários medicamentos podem causar a MRONJ, dentre eles os chamados antirreabsortivos, dos quais se incluem os BFs.

Os BFs são medicações utilizadas para controle de alterações metabólicas ósseas e até mesmo para revertê-las.

Quando utilizadas para o tratamento de osteopenias/osteoporose geralmente são administradas por VO e quando para controle de doenças malignas por VI (maior risco de MRONJ).

Ainda não se sabe ao certo a etiologia e a fisiopatologia da MRONJ, muitos estudos têm defendido o tempo de uso da droga, as condições sistêmicas dos pacientes, as condições de higiene oral, entre outros.

Alguns tipos de tratamentos e intervenções foram estabelecidos para controle da progressão da necrose. Porém, o profissional deve sempre priorizar intervenções menos invasivas.

Esta patologia requer a atenção da classe Odontológica, principalmente na Implantodontia devido à morbidade que esta patologia apresenta.

A prevenção ainda é a melhor opção.

REFERÊNCIAS

AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillo Fac Surg.**, v. 65, p. 369-376. 2007.

ALLEN, M.R.; RUGGIERO, S.L. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. **Int J Oral Maxillofac Implants.**, v. 29, n.1, p. e45-57. 2014.

BAGAN, J.; SCULLY, C.; SABATER, V.; JIMENEZ, Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. **Oral Oncol.**, v.45, n. 7, p. 551-554. 2009.

BRAUN, E.; IACONO, V.J. Bisphosphonates: A review of pharmacology and implications for patient management. **Perio Clin Investig.**, v. 1, n. 1, p. 1-20, 2005.

CASTRO, L.F.; FERREIRA, A.G.; FERREIRA, E.I. Bifosfonatos como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos; **Quim. Nova.**, v. 27, p.456-460. 2004.

DUARTE, L.F.M.; ALONSO, K.; BASSO, E.C.; DIB, L.L. Surgical treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws with the use of buccal fat pad: case report. **Brazilian dental journal.**, v. 26, n. 3, p. 317-320. 2015.

DUARTE, L.F.S.M.; DOS REIS, H.B.; TUCCI, R.; DIB, L.L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. **Special Care in Dentistry.**, v. 34, n. 2, p.77-83. 2013.

FURTADO, I.Á.; CALDAS, C.F., LANÇA, F.; E SILVA, F.S. Anatomic Factors related to bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: a Portuguese retrospective study. **Acta medica portuguesa.**, v. 25, n. 2, p. 106-110. 2012.

<http://www.anatomiafacial.com>. Apresenta informações sobre Anatomia da Face. Disponível e acesso em fev. 2018.

IZZOTTI, A.M.M.; PULLIERO, A.; DINI, G.; CARTIGLIA, C.; PERA, P.; BALDI, D. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw. the role of gene-environment interaction. **J Prev Med Hyg.**, v. 54, n. 3, p.138- 145. 2013.

KAMEL, A. Phosphorus Compounds in Pharmaceutical Drugs and Their Rising Role as Antioxidants and Antidiabetics. **International Journal of Chemical and Biomedical Science.**, v. 1, p. 56-69. 2015.

KUHL, S.; WALTER, C.; ACHAM, S.; PFEFFER, R.; LAMBRECHT, J.T. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. **Oral Oncol.**, v. 48, n. 10, p. 938-947. 2012.

MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117. 2003.

MIGLIORATI, C.A.; CASIGLIA, J.; EPSTEIN, J.; JACOBSEN, P.L.; SIEGEL, M.; WOO, S.B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc.**, v. 136, n. 12, p. 1658-1668. 2006.

MINIELLO, T.G.; ARAÚJO, J.P.; LOPES, R.N.; ALVES, F.A. Osteonecrosis Related to Once-Yearly Zoledronic Acid Treatment in an Osteoporotic Patient after Dental Implant. **Brazilian dental journal.**, v. 26, n.1, p. 86-88. 2015.

OTTO, S.; SCHREYER, C.; HAFNER, S.; MAST, G.; EHRENFELD, M.; STURZENBAUM, S.; *et al.* Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **J Cranio maxillofac Surg.**, v. 40, n. 4, p. 303-309. 2012.

OTTO, S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ)-a guide to research. **K. E. Fleisher, & R. Kontio (Eds.). Thieme.** 2016.

POUBEL, V.L.N.; CRUZ, D.S.M.; GIL, L.F.; LIMA JÚNIOR, N.; CLAUS, J.D.P.; GIL, J.N. Maxillomandibular osteonecrosis induced by bisphosphonate: a literature review. **Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac.**, v. 1, n. 12, p. 33-42. 2011.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; O'RYAN, F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956. 2014.

SALDANHA, S.; SHENOY, V.K.; EACHAMPATI, P.; UPPAL, N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Gerodontology.**, v. 29, n. 3, p. 177-187. 2012.

SCULLY, C.; MADRID, C.; BAGAN, J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy, **Implant Dentistry.**, v.15, p. 212-215. 2006.

UYANNE, J.; CALHOUN, C.C.; LE, A.D. Antiresorptive Drug–Related Osteonecrosis of the Jaw. **Dental Clinics.**, v. 58, n. 2, p. 369-384. 2014.

YAMASHITA, J.; MCCAULEY, L.K. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of Evidence Based Dental Practice.**, v. 12, n. 3, p. 233-247. 2012.