

Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa

Bone antiresorptive drugs in dental patients: notions of conduct for dentists: an integrative review

DOI:10.34119/bjhrv4n2- 387

Recebimento dos originais: 04/03/2021

Aceitação para publicação: 18/04/2021

Bruno Araujo Lauande Massete Ribeiro

Acadêmico de Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Rua O, Casa 01, Quadra 11, Planalto Anil 3.São Luís – MA CEP: 65050-884

E-mail: brunolauande.m@gmail.com

Danielle Barros de Oliveira

Acadêmica de Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Rua da União, Casa 389, São Francisco.São Luís - MA CEP: 65076-404

E-mail: danibarros58@gmail.com

Mayron Guedes Silva

Acadêmico de Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão.

Endereço: Av. Prof. Carlos Cunha, s/n. Pleno Residencial, T. Bacuri, Ap. 501,

Jaracaty.São Luís - MA CEP: 65076-820

E-mail: mayguedess@gmail.com

Wandersson Ferreira Saraiva

Acadêmico de Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão.

Endereço: Condomínio Buena Vista, Bequimão, Alameda 6, Bloco B, Apartament

401.São Luís – MA CEP: 65061-550

E-mail: wandersonsaraiva@gmail.com

Paulo Maria Santos Rabelo Júnior

Prof. Doutor em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Rua dos Bicudos, n-09, Ed. Roterdan, Apto-302. Ponta do Farol.São Luís –

MA CEP: 65075-090

E-mail: paulo.rabelo@ufma.br

Rosana Costa Casanovas

Profa. Doutora em Odontologia

Instituição: Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Rua dos Rouxinóis, 3574. Bl-2, Ap 404. Cond Alphaville. Jardim

Renascença. São Luís - MA CEP: 65075-630

E-mail: rosana.casanovas@ufma.br

RESUMO

Os antirreabsortivos caracterizam-se por fármacos que atuam inibindo a reabsorção óssea e, em geral, são indicados para tratamento de osteoporose, doença de Paget, prevenção de metástase decorrente de mielomas múltiplos e outros tumores. Entretanto, esses medicamentos têm como efeito colateral a Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos, onde observa-se uma região de osso exposto na maxila ou mandíbula. Objetivou-se analisar a produção científica acerca do assunto e descrever, através de uma revisão integrativa da literatura, as noções de conduta para o cirurgião dentista diante dos efeitos adversos dos antirreabsortivos na cavidade oral. Foi realizada uma busca através das bases de dados PubMed®, MEDLINE®, LILACS® e SciELO® utilizando para a pesquisa os termos “antirreabsortivos”, “osteonecrose”, “Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos” e “OMAM”, sendo incluídos aqueles que foram artigos publicados em um período ilimitado, em português, inglês e espanhol e disponibilizados na íntegra. Nota-se a necessidade de o cirurgião-dentista fazer um bom diagnóstico das lesões em seus diferentes estágios de desenvolvimentos, além da prevenção da osteonecrose com terapias conservadoras.

Palavras-Chave: Osteonecrose, Osteonecrose da Arcada Ósseo Dentária Associada a Bifosfonatos, Assistência odontológica.

ABSTRACT

Antiresorptives are characterized by drugs that act by inhibiting bone resorption and, in general, are indicated for the treatment of osteoporosis, Paget's disease, prevention of metastasis due to multiple myelomas and other tumors. However, these drugs have the side effect of Osteonecrosis of the Jaws Associated with Medicines, where there is a region of exposed bone in the maxilla or mandible. The objective was to analyze the scientific production on the subject and describe, through an integrative literature review, the notions of conduct for the dental surgeon in the face of the adverse effects of anti-resorptives in the oral cavity. A search was carried out through the databases PubMed®, MEDLINE®, LILACS® and SciELO® using the terms “antiresorptive”, “osteonecrosis”, “Osteonecrosis of the Jaws Associated with the use of Medicines” and “OMAM” for the research, including those that were articles published in an unlimited period, in Portuguese, English and Spanish and made available in full. There is a need for the dentist to make a good diagnosis of the lesions in their different stages of development, in addition to preventing osteonecrosis with conservative therapies.

Keywords: Osteonecrosis, Osteonecrosis of the Dental Bone Arcade Associated with Bisphosphonates, Dental assistance.

1 INTRODUÇÃO

Os antirreabsortivos são drogas utilizadas para impedir a ação osteoclástica, reduzindo a remodelação óssea e causando um desequilíbrio nesse processo¹. Dentre esses fármacos estão os bisfosfonatos, os antiangiogênicos e os inibidores de Rank-L². Em geral, são substâncias utilizadas por pacientes em tratamento para osteoporose, osteopenia, doença de Paget, na prevenção de metástases ósseas de mieloma múltiplo, tumores de mama e próstata^{2,3}.

Esses medicamentos estão relacionados com o desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos (OMAM) que é uma séria complicação caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial⁴. Historicamente, a osteonecrose era associada somente ao uso dos bisfosfonatos resultando no termo Osteonecrose dos Maxilares Associada aos Bisfosfonatos (OMAB), entretanto estudos mostraram a sua associação com outras drogas. Apesar de já ser reconhecida por mais de uma década a OMAM, ainda não tem sua fisiopatologia totalmente elucidada⁵.

A OMAM pode se desenvolver em decorrência de traumas na região bucal ou de forma espontânea, além de ter como fator de risco para o seu desdobramento, as cirurgias dentoalveolares, a presença de doença inflamatória na mucosa bucal e o uso de próteses removíveis⁶. Desta forma, a Osteonecrose dos maxilares pode ser classificada em 4 estágios, indo do estágio 0 ao 3, de acordo com a severidade dos sintomas e a extensão dos achados clínicos e radiográficos⁷.

Posto isso, nota-se que o cirurgião-dentista ocupa uma posição fundamental no que diz respeito a prevenção da OMAM, visto que estudos mostram a redução de 50% no risco de desenvolver osteonecrose, naqueles pacientes que receberam tratamento odontológico preventivo, antes de iniciar o esquema terapêutico com drogas antirreabsortivas⁷.

Assim, este artigo tem como objetivo descrever, por meio de uma revisão integrativa de literatura, as noções de conduta para o cirurgião-dentista frente a pacientes que fazem uso de antirreabsortivos e apresentam um risco elevado de desenvolver a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos.

2 MÉTODOS

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa da literatura, onde foi realizada uma busca através das bases de dados PubMed[®], MEDLINE[®], LILACS[®] e

SciELO®. Os termos utilizados foram “antirreabsortivos”, “osteonecrose”, “Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos” e “OMAM” e seus correspondentes em inglês e espanhol. A avaliação para a seleção do artigo foi realizada por quatro avaliadores independentes, em seguida estes se reuniram e conferiram se havia alguma divergência de opiniões, sendo esta sanada por consenso.

A seleção, inicialmente, foi realizada através de títulos, seguida por resumos, e quando selecionados, por leitura completa do artigo. As etapas seguidas para produção desta revisão foram: identificação do tema e seleção da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão, exclusão e busca na literatura, levantamento bibliográfico nas bases de dados, avaliação e análise dos estudos selecionados, interpretação dos resultados e apresentação da revisão e síntese do conhecimento.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados em um período ilimitado, em português, inglês e espanhol e disponibilizados na íntegra. Buscou-se por artigos que abordassem sobre o uso dos antirreabsortivos, seu mecanismo de ação e seus efeitos colaterais na cavidade bucal e a conduta terapêutica do cirurgião-dentista diante de casos de uso desses medicamentos de modo a prevenir seus efeitos adversos. Foram critérios de exclusão artigos com texto de acesso restritos e aqueles que abordavam osteonecrose em outras regiões que não os ossos gnáticos. Sendo assim, dos 345 artigos encontrados nas bases de dados, foram selecionados um total de 48.

3 RESULTADOS

Baseados na revisão da literatura realizada, obtivemos os resultados que se seguem:

Medicamentos Antirreabsortivos

São definidos por conter características que inibem a reabsorção óssea. A sua eficácia na grande maioria é limitada pela intolerância renal ou mesmo por efeitos secundários decorrente do uso contínuo destes compostos, como os bisfosfonatos⁸. Estes agentes têm preferências por áreas de reabsorção óssea, agindo principalmente na inibição da ação dos osteoclastos e sua principal atividade, que em termos moleculares, é a inibição da enzima farnesil difosfato sintase⁹. Esse processo é responsável por causar inúmeras modificações citoesqueléticas das células reabsortivas, diminuindo suas funções e, posteriormente, levando-as à morte por apoptose^{9,10}.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos foram primariamente utilizados na indústria têxtil e de fertilizantes, além do uso como agentes anticorrosivos, sintetizados em 1865 na Alemanha⁶. Somente três décadas depois foram introduzidos no tratamento de doenças em humanos, por exibirem grande capacidade de inibir a precipitação de carbonato de cálcio, sendo o Etidronato o primeiro agente a ser sintetizado e utilizado¹.

BFs são medicamentos análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um composto naturalmente presente no organismo e um regulador fisiológico da calcificação e inibidor da reabsorção óssea. Eles atuam especificamente sobre a atividade dos osteoclastos³. São utilizados em muitas situações clínicas, incluindo a prevenção e o tratamento de osteoporose primária e secundária, doença de Paget, hipercalcemia, mieloma múltiplo e osteólise associada a metástases ósseas de tumores malignos⁶. Atuando através de dois mecanismos de ação relacionados com atividades antiosteoclástica e antiangiogênica. A meia-vida plasmática dos BFs é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto^{1,10}.

Os BFs têm como principal evento adverso a osteonecrose dos maxilares associada ao seu composto, sendo definida por uma área de exposição óssea e necrose tecidual por falta de suprimento sanguíneo adequado no local⁷. Portanto, a relação da ocorrência da osteonecrose relacionada com o uso de BFs, consiste no efeito isquêmico dos compostos sobre os vasos sanguíneos, afetados pela inibição de fator de crescimento endotelial vascular, levando às lesões necróticas nos ossos^{2,7}.

Denosumabe

Denosumabe é um medicamento antirreabsortivo desenvolvido recentemente. É um anticorpo anti-RANKL que possui o mesmo mecanismo de ação do OPG produzido pelos osteoblastos¹¹. Denosumabe é um anticorpo monoclonal humano (IgG2) que se liga ao ativador do receptor para o ligante jB do fator nuclear (RANK-L) com alta afinidade e especificidade¹².

Essa interação, semelhante à do endógeno osteoprotegerina (OPG), impede a interação com RANK na membrana dos osteoclastos. Por esta ação, o denosumabe inibe diferenciação, ativação e sobrevivência de osteoclastos. Formação óssea é, portanto, favorecida sobre a reabsorção óssea, com aumento resultante da massa óssea e risco reduzido de fraturas¹³. Ao bloquear a interação RANK-L, ele interrompe a formação,

diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos, diminuindo assim a reabsorção óssea. Denosumabe é usado no tratamento de osteoporose e outras doenças ósseas malignas^{11,14}.

Ao contrário do bisfosfonato, o denosumabe tem meia-vida curta, pois os inibidores de RANKL não se ligam ao osso; portanto, seus efeitos sobre o osso não duram muito tempo e diminuem principalmente em seis meses após a interrupção do tratamento¹⁵. No entanto, pesquisas confirmaram que o denosumabe pode colocar pacientes em risco para OMAM. Além disso, a troca de pacientes de um BF para denosumabe pode aumentar a rapidez com que OMAM se desenvolve¹².

Medicamentos Antiangiogênicos

Antiangiogênicos representam outra classe de medicamentos associados com a OMAM. Esses produtos biológicos são normalmente utilizados no tratamento de vários cânceres em estágios avançados¹². Medicamentos antiangiogênicos são prescritos em casos de câncer para prevenir metástases no sangue e nódulos linfáticos¹⁶. Essas drogas interferem na formação de novos vasos sanguíneos, resultando em isquemia e eventualmente OMAM¹⁷.

Mecanismos antiangiogênicos demonstraram benefícios ao usar BFs e inibidores vasculares do fator de crescimento endotelial no tratamento do câncer com populações selecionadas¹⁸. Maior uso dessas terapias, requer uma compreensão mais clara dos mecanismos associados ao desenvolvimento do OMAM no contexto de fatores de risco, bem como prevenção e estratégias de tratamento¹².

Tabela 1 – Principais antirreabsortivos utilizados, nome comercial, princípio ativo, via de administração e indicações.

Substâncias	Nome comercial (laboratório)	Princípio ativo	Via de Adm	Indicação
Bisfosfonatos nitrogenados				
Alendronato	Fosamax (Msd), Alendronato de sódio (Legrand, Biosintética, Sandoz, Germed, Nova Química, Brainfarma, Biolan Sanus), Bonalen (União Química), Minusorb (UCI Farma), Cleveron (Trb Pharma), Ostenan (Marjan), Bonagran (Legrand), Ostra T (Teuto), Ossomax (Globo), Alenost (Wyeth), Endrostan (Delta), Ostelox (Melcon), Boneprev (Sandoz), Osteoral (Aché),	Aledronato de sódio	Via oral	Osteoporose Doença de Paget Osteogenese imperfeita da infância

	Osteoform (EMS), Alendil (Farmoquímica), Alendrus (Brainfarma), Alendósseo (EMS), Endronax (Solvay Farm), Terost (Bio Ativus)			
Ibandronato	Boniva/Bonviva (Roche), Ibandronato de sódio (Aché)	Ibandronato de sódio	Via oral	Osteoporose
Pamidronato	Aredia (Novartis)	Pamidronato dissódico	Via intravenosa	Hipercalemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Doença de Paget
Risedronato	Actonel (Aventis), Osteotrat (Aché), Risedronato sódico (Prati, Donaduzzi, Biossintética, EMS, Sigma Pharma, Germed Legrand)	Risedronato sódico	Via oral	Osteoporose Doença de Paget
Zoledronato	Zometa (Novartis), Ácido Zoledrônico (Eurofarma, TKS), Zolibbs (Libbs), Zobone (TKS), Blaztere (Dr. Reddy's), Aclasta (Novartis), Reclast (Novartis)	Ácido zoledronico	Via intravenosa	Hipercalemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Osteoporose Doença de Paget
Bisfosfnatos não nitrogenados				
Etidronato	Didronel (Procter & Gamble)	Etidronato dissódico	Via oral	Osteoporose Doença de Paget
Clodronato	Bonefós (Bayer) Ostac (Asta)	Clodronato dissódico	Via intravenosa	Hipercalemia vinculada a malignidade Mieloma múltiplo
Tiludronato	Skelid (Aventis)	Tiludronato dissódico	Via oral	Doença de Paget
Antiangiogênicos				
Bevacizumab	Avastin (Roche)	Bevacizumabe	Via Intravenosa	Câncer colo-retal, pulmão,, mama e rins metastático Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal.
Sunitinib	Sutent (Pfiser)	Malato de Sunitinibe	Via oral	Carcinoma de células renais avançado Tumores estromais gastrointestinais Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado.
Inibidores de Rank-L				
Denosumab	Prolia (GlaxoSmithKline), Xgeva (Amgen)	Denosumab	Via subcutânea	Osteoporose Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de

				câncer de próstata ou de mama Prevenção de metástase óssea de tumores sólidos Tumor ósseo de células gigantes.
--	--	--	--	--

Fonte: Adaptado pelos autores de Vilela-Carvalho et al (2018)

Osteonecrose Dos Maxilares Associada Ao Uso De Medicamento (OMAM)

Embora o uso desses medicamentos antirreabsortivos traga efeitos benéficos ao paciente, estudos apontam que há um efeito colateral pelo seu uso crônico, denominado OMAM. A osteonecrose apresenta comportamento de difícil controle, definida pela exposição óssea espontânea ou por feridas não cicatrizantes, que podem ou não estar associadas a infecção, fístula ou fratura.⁶

A OMAM pode se desenvolver em decorrência de traumas na região bucal ou espontaneamente. A predisposição para a necrose óssea nos maxilares está relacionada a microtraumas constantes, oriundos dos movimentos mandibulares e da falta da adequada remodelação óssea, decorrente da inibição osteoclástica e da insuficiência vascular, tornando-se incapazes de fazer o osso responder adequadamente às exigências metabólicas⁶.

Entretanto, a ocorrência de osteonecrose associada ao uso de medicamentos está diretamente relacionada à dose, à via de administração e à duração do tratamento. Sendo mais incidente, em pacientes que fazem administração pela via intravenosa mensalmente por um período maior que 3 anos. Entretanto, pacientes com osteoporose que fazem uso de BFS por via oral também estão propensos ao desenvolvimento da OMAM³.

Clinicamente, a osteonecrose pode apresentar um amplo leque de manifestações. Assim, o diagnóstico diferencial é essencial para o manejo da OMAM¹⁹. Nos estágios iniciais, a OMAM pode assemelhar-se a diversas características clínicas e radiográficas de patologias bucais, como periodontite, disfunção temporomandibular, entre outras, ocasionando mobilidade dentária, perda óssea e supuração. Sabendo disso, o cirurgião-dentista deve realizar um correto diagnóstico, pois patologias distintas requerem atenção e manejos terapêuticos específicos²⁰.

4 CONDUITA DO CIRURGIÃO-DENTISTA

A) Anamnese

O cirurgião-dentista deve estar atento aos sinais da OMAM e realizar a anamnese de forma cautelosa, atentando-se aos grupos de risco para o desenvolvimento da mesma. O diagnóstico da OMAM é baseado na história patológica e farmacológica do paciente e nas características clínicas radiográficas da destruição óssea²¹. Ademais, deve-se observar os sintomas relatados pelo paciente, que apesar de poder apresentar um quadro assintomático, em geral, dor e sinais de infecção podem ser observados²².

Os pacientes que apresentam tratamento atual ou prévio com antirreabsortivos ou antiangiogênicos, osso exposto ou osso que pode ser sondado por fístula intra ou extra oral na região maxilofacial que não cicatriza por mais de oito semanas e sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares pode ser considerado como tendo OMAM. A prevalência deste efeito colateral na população é maior no sexo feminino, sendo explicado devido ao reflexo da doença subjacente para qual os agentes estão sendo prescritos (osteoporose e câncer de mama). Deste modo, sexo e idade não são considerados fatores de risco para o desenvolvimento da OMAM. Entretanto, a literatura atual afirma que a terapia antirreabsortiva de pacientes com câncer tenha maior risco de desenvolvimento da OMAM do que o regime de tratamento para osteoporose¹⁵.

B) Exames Complementares - CTX

CTX é um biomarcador que pode ser utilizado para avaliar a reabsorção e remodelação óssea. O colágeno tipo 1 é o principal constituinte da matriz orgânica extracelular do osso e, quando clivados durante a reabsorção óssea, o CTX é liberado. Portanto, os pacientes com supressão da reabsorção óssea apresentam níveis reduzidos de CTX²³.

De acordo com MARX et al (2007), o CTX como biomarcador preditor da OMAM de acordo com os níveis séricos do paciente, onde níveis de CTX abaixo de 100 pg/ml indicam alto risco e acima de 150 pg/ml baixo risco de desenvolvimento do OMAM²⁴. Entretanto, Dal Prá et al (2017), em uma revisão sistemática de 542 artigos incluindo 1442 pacientes, demonstram que não há evidências que apoiem o exame dos níveis de CTX como sendo eficaz na predição de riscos de desenvolvimento de OMAM em pacientes que usam bisfosfonatos²³.

Todavia, destaca-se a importância do CTX em avaliar como o tratamento com BFs pode interferir no metabolismo ósseo e na osteoclastogênese, antes de cirurgias odontológicas invasivas²⁵.

C) Recomendações no atendimento a pacientes com OMAM

Alguns procedimentos odontológicos de caráter mais invasivo, condições anatômicas e quadros infecciosos são considerados fatores de risco local para o desenvolvimento da OMAM (Tabela 2). Desta forma, a relação risco benefício dos procedimentos odontológicos e o risco de OMAM pode ser classificada em três categorias: 1. Os procedimentos indicados, que são necessários na prevenção do desenvolvimento da OMAM; 2. Os procedimentos possíveis, que não apresentam relação no risco de desenvolvimento da OMAM; 3. Os procedimentos contraindicados, que são associados a um risco conhecido de desenvolvimento de OMAM²¹.

Tabela 2 – Fatores de risco local

Fatores de risco bucais
(i) Infecção dentária / periodontal
(ii) Peri-implantite
(iii) Prótese removível inadequada
Cirurgias bucais
(i) Extração dentária
(ii) Cirurgia de implante dentário
(iii) Cirurgia endodôntica
(iv) Cirurgia periodontal
(v) Procedimentos ósseos regenerativos
Condições anatômicas
(i) Tórus e exostose
(ii) Rebordo milo-hióideo pronunciado

Fonte: FEDE et al. (2018)

D) Tratamento

A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons – AAOMS definiu os estágios da OMAM, descrevendo a apresentação da doença. Os estágios vão do 0 ao 3, sendo o 0 aquele em que o paciente que não possui osso necrótico exposto, mas apresenta evidências clínicas inespecíficas, alterações radiográficas e sintomas; o estágio 1, onde o paciente apresenta osso exposto necrótico e/ou fístula podendo ser sondado até osso, entretanto não apresenta sintomas ou evidências de infecção; já o paciente em estágio 2 apresenta osso exposto e necrótico com fístula, que pode ser sondado, associado a infecção; já o paciente no estágio 3 apresenta osso exposto e necrótico com fístula, que pode ser sondado até o osso, associado a infecção e complicações adicionais²².

O objetivo principal do tratamento do paciente com diagnóstico de OMAM confirmado inclui eliminar a dor, controlar a infecção de tecidos duros e moles e diminuir a evolução ou a ocorrência da necrose óssea. E ainda, o cirurgião-dentista deve evitar procedimentos cirúrgicos que possam ser causadores de outras áreas ósseas necróticas¹⁵. A Tabela 3 traz os tratamentos indicados diante de cada estágio de desenvolvimento da OMAM.

Tabela 3 – Tratamento da OMAM de acordo com o estadiamento

Estágios	Tratamento
Estágio 0	Prescrição para uso de analgésicos e antibióticos.
Estágio 1	Prescrição do uso de enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico trimestral e educação do paciente e revisão das indicações para terapia contínua com bisfosfonatos.
Estágio 2	Tratamento sintomático com antibióticos orais, enxaguatório bucal antibacteriano, controle da dor e desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle de infecção.
Estágio 3	Enxaguatório bucal antibacteriano, antibióticos, controle da dor e desbridamento/ressecção cirúrgica para atenuação de longo prazo de infecção e dor.

Fonte: Adaptado pelos autores de RUGGIERO et al., 2014

Tratamento conservador

A fim de prevenir o desenvolvimento da OMAM, o cirurgião-dentista pode fazer uso de terapias conservadoras²⁶. Uma abordagem conservadora parece ter relevância clínica, pois pode evitar o tratamento cirúrgico desnecessário, o que é extremamente importante quando se considera todos os riscos relacionados²⁷.

De acordo com Ruggiero et al (2014), alguns autores consideram tratamentos não cirúrgicos, consistindo em terapia antibiótica e enxágue bucal com antimicrobiano, como o padrão-ouro na gestão da OMAM¹⁵. Entretanto, de acordo com Favia et al. (2018), não foi considerada obrigatória a cura completa das lesões e as condições estáveis da ferida ou estabilização da OMAM, que de acordo com o sistema de estadiamento da AAOMS, são considerados como objetivos do tratamento¹⁴.

Para permitir uma adequada cicatrização óssea ou até que se tenha uma boa adequação de saúde bucal, é recomendável que o início do tratamento com BFS seja suspenso por pelo menos um mês. Entretanto, essa é uma medida que deve sempre ser tomada em conjunto com a equipe médica do paciente, levando em consideração também, suas condições sistêmicas^{28,29}. Essa terapia conservadora deve ser realizada constantemente, sendo recomendado o monitoramento semestral da saúde bucal, cabendo ao cirurgião-dentista o reforço constante das instruções e orientações de higiene, com o objetivo de minimizar o surgimento da OMAM^{12,30}.

Apesar de ser recomendado a suspensão do início do tratamento, geralmente não é necessário interromper o tratamento para a realização de procedimentos odontológicos. Entretanto, deve-se evitar cirurgias traumáticas e lesões de fricção crônicas. O cirurgião-dentista deve sempre alertar o paciente que faz uso de BFS sobre os riscos, diante da realização de procedimentos e os sinais e sintomas decorrentes da OMAM, devendo o mesmo, procurar seu médico e/ou cirurgião-dentista^{30,31,32}.

Em relação à descontinuidade do uso de BFS, dada a longa meia-vida desses fármacos no organismo e sua ativa ligação com estruturas ósseas, sua interrupção não modifica a história da doença e, conseqüentemente, pode não produzir efeitos imediatos na melhoria do quadro clínico^{24,33}. Atualmente, a literatura aponta que a descontinuidade dos BFS deve ser ponderada avaliando individualmente a situação sistêmica de cada paciente e discutindo os riscos e benefícios inerentes dessa tomada de decisão, devendo sempre ser realizada pela equipe médica que os prescreveu ao paciente³¹.

Estudos sugerem fortemente que apenas a remoção cirúrgica de necrose e o osso infectado permitem a resolução completa das lesões¹⁴. Pois, o osso necrótico pode interferir na cicatrização de feridas e impedir a recuperação da mucosa nos locais afetados³⁴. Contudo, mesmo que o tratamento conservador não leve a uma resolução completa do problema, pode melhorar a ferida devido à sua estabilização, possivelmente levando a uma cirurgia menos invasiva, e contribuindo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes^{14,17}.

Tratamentos alternativos

I. L-PRF

Para o tratamento da OMAM, o padrão-ouro ainda é controverso, por isso foram estabelecidas diferentes abordagens de terapias conservadoras, evitando a cirurgia, exceto em casos de extrema necessidade. Novas técnicas foram desenvolvidas entre as quais o uso de membranas de fibrina ricas em plaquetas e leucócitos (L-PRF) têm sido descritas como um promissor tratamento para a OMAM³⁵. L-PRF, uma segunda geração de concentrado de plaquetas para uso tópico, é um produto autólogo derivado do sangue, que pode ser obtido, de forma rápida e com baixo custo³⁶. Os concentrados de plaquetas adicionam fatores de crescimento no local cirúrgico e têm sido usados em um número de estudos para acelerar o osso e cicatrização de tecidos moles³⁷.

Kim et al. (2014) relataram a aplicação de L-PRF no tratamento de 34 pacientes da OMAM relacionada ao uso de bifosfonatos, com resolução completa em 26 (76%)

casos, resolução tardia em 6 (18%) casos e nenhuma resolução em 2 (6%) casos. Maluf et al. (2018) relataram cura completa em dois casos da OMAM associada ao uso do denosumabe, tratados com desbridamento ósseo combinado com a aplicação de L-PRF, porém mais estudos são necessários para avaliar a eficácia desse tratamento quando a patologia for induzida pelo uso do Denosumab^{38,39}. Tenore et al. (2020) mostraram que os resultados significativamente melhores foram obtidos quando o tratamento cirúrgico foi combinado com L-PRF⁴⁰. Pode-se concluir que o uso desse método é eficaz em muitos casos, podendo ser considerado uma alternativa terapêutica viável³⁵.

II. Terapia fotodinâmica

Uma opção de tratamento coadjuvante da osteonecrose vem a ser a terapia fotodinâmica antimicrobiana (Antimicrobial Photodynamic Therapy - aPDT), que utiliza a aplicação de luz laser associada a um corante fotossensibilizador que, por sua vez, é estimulado por esta luz⁴¹. Esta reação produz espécies reativas de oxigênio (Reactive Oxygen Species ROS), ocasionando assim, a diminuição e morte microbiana. Esta terapia tem a vantagem de não provocar resistência bacteriana, sendo indicada quando há infecção ou supuração^{42,43}. A PDT se caracteriza pelo uso de um agente cromóforo (normalmente azul de metileno) no local afetado que atrai para si a luz LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) de baixa potência e inicia a reação fotoquímica que levará à danificação de componentes essenciais das células ou à alteração das atividades metabólicas de maneira irreversível, resultando assim na morte bacteriana⁴³. Tais vantagens da terapia fotodinâmica são derivadas do laser de baixa potência, por fazer uso de uma luz colimada e coerente e possuir mais de 90% de eficiência⁴⁴.

Em relação ao desenvolvimento da OMAM, ainda não é totalmente claro se a necrose precede ou se vem após o processo infeccioso, mas é certo que há a presença de microrganismos do biofilme na superfície do osso necrosado. Nesse contexto, uma vez que várias pesquisas têm demonstrado os efeitos antimicrobianos da PDT⁴⁴, esta pode representar uma terapia adjuvante no tratamento da osteonecrose. Pacientes portadores de osteonecrose da mandíbula tratados unicamente com a PDT⁴² e da PDT associada a fotobiomodulação, apresentaram melhora clínica, com controle de infecção, sem sinal clínico nem radiográfico de osso necrótico, reparo e cicatrização da mucosa que recobre o osso, além de alívio da dor⁴¹. Dessa forma, através da literatura e estudos clínicos, é possível que a terapia fotodinâmica antimicrobiana venha a ser uma forma alternativa

local de tratamento da osteonecrose relacionada a medicamentos. Apresenta as vantagens de não ser invasiva e provocar morte microbiana sem acarretar resistência do microorganismo, nem apresentar efeitos colaterais, em relação à antibioticoterapia sistêmica⁴⁵. Outrossim, tem atividade nas bactérias gram-negativas e gram-positivas, e também nos vírus, parasitas e fungos⁴². A utilização de PDT em várias sessões apresenta um bom resultado, além de uma alternativa eficaz e inócua aos pacientes geriátricos, principalmente aqueles com a saúde mais seriamente comprometida⁴⁵.

III. Oxigenação hiperbárica

Em um ensaio clínico randomizado realizado por Freiburger et al^{46,47}, onde foram avaliados os benefícios da oxigenação hiperbárica (HBO) como um complemento ao tratamento cirúrgico e não cirúrgico e a antibioticoterapia da OMAM demonstrou taxas de melhoras na cicatrização de feridas, escores de dor e qualidade de vida, quando comparada ao grupo que recebeu apenas o tratamento convencional cirúrgico e antibioticoterapia. Entretanto, não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no que diz respeito à cicatrização gengival completa. Assim, a indicação da HBO como único tratamento para OMAM não pode ser sustentada até que haja mais evidências científicas acerca desta terapia.

Isto posto, as evidências a respeito das terapias alternativas, como a oxigenação hiperbárica, fototerapia e fatores de crescimento ricos em plasma ainda são insuficientes, sendo necessário mais estudos para analisar os possíveis benefícios da aplicação na OMAM⁴⁸.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Fica evidente a forte relação dos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos com a osteonecrose dos maxilares, mesmo que a fisiopatologia não seja completamente compreendida. Por isso, não existe ainda um protocolo terapêutico definido para essa doença. No entanto, é imprescindível que o tratamento seja individualizado e discutido de forma multiprofissional entre médicos, cirurgiões-dentistas e farmacêuticos, de maneira que se previna a evolução e desenvolvimento da OMAM. Assumindo assim, os cirurgiões-dentistas, um papel de importantes protagonistas nesse processo.

REFERÊNCIAS

1. STARLING, Isabela Rizel Nogueira. TRATAMENTO DE OSTEONECROSE EXTENSA ASSOCIADA AO USO DE ANTI REABSORTIVOS: RELATO DE CASO E REVISÃO DE LITERATURA. Tese (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 53. 2018.
2. RIBEIRO, Guilherme H.; CHRUN, Emanuely S.; DUTRA, Kamile L.; DANIEL, Filipe I.; GRANDO, Liliane J.. OSTEONECROSIS OF THE JAWS: A REVIEW AND UPDATE IN ETIOLOGY AND TREATMENT. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [S.L.], v. 84, n. 1, p. 102-108, jan. 2018a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>.
3. JESUS, Adriele Pereira de; SOUSA FILHO, Francisnei Santos; CARDOSO, Juliana Andrade; CÂNCIO, Antônio Varela; SIMÕES, Cinthia Coelho; FARIAS, Jener Gonçalves de. TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS: RELATOS DE CASOS. **Revista da Faculdade de Odontologia - Upf**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 22-30, 28 mar. 2019. UPF Editora. <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>.
4. RAMOS, Emilio Andrés; DIAMANTE, Maximiliano; MUIÑO, Juan Manuel; ANTONELLI, Ludmila; GUTIÉRREZ, Josefina; MINIGUTTI, Marcelo; OLIVERA, Brunella; LLEVARÍA, Diego; PUIA, Sebastián Ariel; GUELMAN, Rodolfo; ECHAGUE, Alejo; CARUSO, Diego. PREVENCIÓN DE OSTEONECROSIS ASOCIADA A MEDICAMENTOS Y ENSAYO CLÍNICO MULTICÉNTRICO. *Rev. Fac. Odontol. (B.Aires)*; 34(76): 7-15, 2019
5. CAMINHA, Raquel D'Aquino Garcia; CHICRALA, Gabriela Moura; SOARES, Luiz Alberto Valente; SANTOS, Paulo Sérgio da Silva. RISK PROFILE FOR ANTIANGIOGENIC AGENT-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS. **Einstein (São Paulo)**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 1-9, 2019. Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Hospital Albert Einstein. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rw4628.
6. BARIN, Luisa Machado; PILLUSKY, Fernanda Maia; PASINI, Marcela Mozzaquatro; DANESI, Cristiane Cademartori. OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*. 28(2): 126-34, mai-ago, 2016.
7. Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, LópezOrtega k. OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN. *Rev. CES Odont*. 31(2): 48-63. 2018.
8. GALVÃO, Leticia Gonçalves; DE MOURA, Rafaella Porto. USO DE BISFOSFONATOS E SUA RELAÇÃO COM A OSTEONECROSE DOS MAXILARES: REVISÃO DE LITERATURA. Tese (Apresentado ao Departamento de Odontologia) - Universidade de Taubaté, p. 33. 2019

9. CHUENGUE, Eduardo Kailan Unfried; RODRIGUES, Giovana. OSTEONECROSE DOS MAXILARES EM PACIENTES TRATADOS COM BISFOSFONATOS: UMA PATOLOGIA SECUNDÁRIA Rev. Saberes, Rolim de Moura, vol. 8, n. 2, jul./set, 2018. ISSN: 2358-0909.
10. LUCIANO, Daniella Mayra Azevedo; DOMINGUETE, Matheus Henrique Lopes. OSTEONECROSE DOS OSSOS MAXILARES POR USO DE BIFOSFONATO. Rev da Universidade Vale do Rio Verde | v. 16 | n. 1 | jan./jul. 2018 | p. 1
11. SHIBAHARA T: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019, 247:75-86.
12. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2019 Aug 1;2019(53)
13. Richardson ED, Price DK, Figg WD. Significant addition to treatment options for bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Biol Ther.* 2012;13(2):69–70.
14. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E: Medication-related osteonecrosis of the jaw: surgical or non-surgical treatment?. *Oral Dis.* 2018, 24:238-42.
15. Ruggiero SL, Dodson TB, 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. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014, 72:1938-56.
16. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S: Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. *Stem Cells Int.* 2016, 2016:8768162.
17. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, et al.: Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017, 20:8-24
18. Moschetta M, Di Pietro G, Ria R, et al. Bortezomib and zoledronic acid on angiogenic and vasculogenic activities of bone marrow macrophages in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer.* 2010;46(2):420–429.
19. Carvalho A, Mendes RA, Carvalho DCJ. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Port* 2008 21(5):505-10.
20. Silverman SL, Landesberg R. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med* 2009 Feb;122(2 Suppl):S33-45.
21. FEDE, Olga di; PANZARELLA, Vera; MAUCERI, Rodolfo; FUSCO, Vittorio; BEDOGNI, Alberto; LOMUZIO, Lorenzo; BOARD, Sipmo Onj; CAMPISI, Giuseppina. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: new paradigm of primary prevention. **Biomed Research International**, [S.L.], v. 2018, p. 1-10, 16 set. 2018.

22. NICOLATOU-GALITIS, Ourania; SCHIØDT, Morten; MENDES, Rui Amaral; RIPAMONTI, Carla; HOPE, Sally; DRUDGE-COATES, Lawrence; NIEPEL, Daniela; WYNGAERT, Tim van Den. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [S.L.], v. 127, n. 2, p. 117-135, fev. 2019.
23. Dal Prá KJ, Lemos CA, Okamoto R, Soubhia AM, Pellizzer EP. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017 Feb;46(2):151-156.
24. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(12):2397- 410.
25. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of Cterminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(6):1167-73.
26. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.
27. RAMAGLIA, Luca et al. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 2, p. 597-615, 2018.
28. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Rev Bras Pesqui Saude* 2010 12(1):86-92.
29. Silva AS, Conceição TS, Veloso KMM, Cartágenes MSS. Análise de prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento com bisfosfonatos: fator de risco para manifestações orais e osteonecrose induzida. *Rev Soc Bras Clín Méd* 2013 jul-set;11(3):242-5.
30. Santos PSS, Gambirazi LM, Felix VB, Magalhães MHCG. Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2008 dez;30(6):501-4.
31. Ferreira Junior CD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *Rev Periodontia* 2007 dez;17(24-30):4.
32. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
33. Gomez-Moreno G, Arribas-Fernandez MC, Fernandez-Guerrero M, Boquete-Castro A, Aguilar-Salvatierra A, Guardia J, et al. Bisphosphonate-associated

osteonecrosis of the jaw 2 years after teeth extractions: a case report solved with non-invasive treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014 18(9):1391-7.

34. RUGANI, P., ACHAM, S., KIRNBAUER, B., TRUSCHNEGG, A., OBERMAYER-PIETSCH, B., & Jakse, N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clinical oral investigations*, 19(6), 1329–1338. (2015).

35. CANO-DURÁN, Jorge A. et al. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **Journal of clinical and experimental dentistry**, v. 9, n. 8, p. e1051, 2017.

36. PINTO, Nelson R. et al. Leucocyte-and platelet-rich fibrin (L-PRF) as a regenerative medicine strategy for the treatment of refractory leg ulcers: a prospective cohort study. *Platelets*, v. 29, n. 5, p. 468-475, 2018.

37. NØRHOLT, S. E.; HARTLEV, J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 45, n. 10, p. 1256-1260, 2016.

38. KIM, Jin-Woo; KIM, Sun-Jong; KIM, Myung-Rae. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. **British journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 52, n. 9, p. 854-859, 2014.

39. MALUF, Gustavo; CALDAS, Rogério Jardim; SANTOS, Paulo Sérgio Silva. Use of leukocyte-and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 76, n. 1, p. 88-96, 2018.

40. TENORE, Gianluca et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) Using Leukocyte-and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) and Photobiomodulation: A Retrospective Study. **Journal of Clinical Medicine**, v. 9, n. 11, p. 3505, 2020.

41. MINAMISAKO, M. C. et al. Medication-related osteonecrosis of jaws: A low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy case approach. **Case Rep Dent**, v. 2016, 6267406, 2016. doi: 10.1155/2016/6267406.

42. MENEZES, I. L. et al. Photodynamic therapy in the treatment of mandibular osteonecrosis by bisphosphonates: a review. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v.4, n.1, p 2652-2665 jan./feb. 2021

43. SOUZA, Smyrna Luiza Ximenes de et al. Photodynamic therapy as a coadjuvant in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) SALUSVITA, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.

44. PRAZMO, E. J.; KWASNY, M.; LAPINSKI, A. M. Photodynamic therapy as a promising method used in the treatment of oral diseases. **Adv Clin Exp Med**, Wroclaw, v. 25, n. 4, p. 799-807, 2016.

45. RIBEIRO, G. H. et al. Osteoradionecrosis of the jaws: case series treated with adjuvant low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy. **J Appl Oral Sci**, v. 26, p. e20170172, 2018b. doi: 10.1590/1678-7757-2017-0172.
46. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al: What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 70:1573, 2012.
47. Freiburger JJ: Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 67:96, 2009.
48. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, Migliorati CA, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy BA, Alston-Johnson D, Mendes RA, Beadle BM, Jensen SB, Saunders DP. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 1;37(25):2270-2290.