

## Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática

Osteonecrosis of the jaws related to medicinal use: systematic review

Osteonecrosis de los maxilares relacionada com el uso de medicamentos: revisión sistemática

Recebido: 06/04/2021 | Revisado: 13/04/2021 | Aceito: 17/04/2021 | Publicado: 27/04/2021

### **Calebe Lamonier de Oliveira Costa Paiva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4167-914X>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: calebelamonier@hotmail.com

### **Ninive Maria Matos Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0390-2272>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: ninivematos14@hotmail.com

### **Tayannah Alves de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8721-3604>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: tayannah.a@hotmail.com

### **Juliana Augusta Nascimento de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3025-8091>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: julianasouzaodontologia@gmail.com

### **Gênissa Medeiros de Araújo Pereira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2859-3031>

Universidade Potiguar, Brasil

Email: gennissamedeiros@hotmail.com

### **Francisco de Assis de Souza Junior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3834-2690>

Universidade Potiguar, Brasil

E-mail: souzajuniorfa@hotmail.com

### **Resumo**

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (OMRM) é uma situação clínica proveniente de efeitos secundários da terapêutica com alguns fármacos, como os bifosfonatos, os inibidores do RANK-L e alguns antiangiogênicos. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre OMRM. As pesquisas realizadas permitiram a seleção de 9 artigos, a partir de 759 artigos encontrados. Os resultados do presente estudo mostram que a doença subjacente mais comum foi o câncer de mama, a via de administração mais prevalente foi a intravenosa, extração dentária foi o principal procedimento odontológico desencadeador e a região mais acometida pela alteração foi a mandíbula. O atendimento pelo cirurgião-dentista se torna fundamental antes e durante a terapia com os medicamentos estudados, no intuito de promover saúde ao sistema estomatognático e diminuir os riscos de complicações maxilofaciais.

**Palavras-chave:** Osteonecrose; Bifosfonatos; Mandíbula; Procedimentos Cirúrgicos Bucais; Maxila.

### **Abstract**

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a clinical situation resulting from side effects of therapy with some drugs, such as bisphosphonates, RANK-L inhibitors and some antiangiogenics. The objective of the present work was to carry out a systematic review on OMRM. The research carried out allowed the selection of 9 articles, from 759 articles found. The results of the present study show that the most common underlying disease was breast cancer, the most prevalent route of administration was intravenous, tooth extraction was the main triggering dental procedure and the region most affected by the change was the mandible. The attendance by the dentist becomes essential before and during the therapy with the studied drugs, in order to promote health to the stomatognathic system and to reduce the risks of maxillofacial complications.

**Keywords:** Osteonecrosis; Diphosphonates; Mandible; Oral Surgical Procedures; Maxilla.

### **Resumen**

La osteonecrosis de los maxilares relacionada con el uso de medicamentos (OMRM) es una situación clínica resultante de los efectos secundarios de la terapia con algunos medicamentos, como los bisfosfonatos, los inhibidores de RANK-L y algunos antiangiogénicos. El objetivo del presente trabajo fue realizar una revisión sistemática sobre OMRM. La investigación realizada permitió la selección de 9 artículos, de 759 artículos encontrados. Los resultados del presente estudio muestran que la enfermedad subyacente más común fue el cáncer de mama, la vía de

administración más prevalente fue la intravenosa, la extracción dentaria fue el principal procedimiento desencadenante y la región más afectada por el cambio fue la mandíbula. La asistencia del odontólogo se vuelve imprescindible antes y durante la terapia con los fármacos estudiados, con el fin de promover la salud del sistema estomatognático y reducir los riesgos de complicaciones maxilofaciales.

**Palabras clave:** Osteonecrosis; Difosfonatos; Mandíbula; Procedimientos Quirúrgicos Orales; Maxilar.

## 1. Introdução

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (OMRM) é uma situação clínica relativamente rara, mas potencialmente grave e debilitante, proveniente de efeitos secundários da terapêutica com alguns fármacos, sendo eles os bifosfonatos, os inibidores do RANK-L como o denosumab, e alguns antiangiogênicos como o bevacizumabe. Os bifosfonatos são medicamentos análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico, um composto naturalmente presente no organismo e um regulador fisiológico da calcificação e inibidor da reabsorção óssea (Eid, & Atlas, 2014). Os bifosfonatos são drogas que suprimem a reabsorção óssea, sendo a terapia de primeira escolha no tratamento de doenças do metabolismo dos ossos (osteoporose e doença de paget) e malignidades envolvendo osso. Eles diminuem a função dos osteoclastos e, portanto, a reabsorção óssea, estabilizando o processo osteoporótico, o crescimento adicional e formação de metástases no osso, assim melhorando queixas, tais como dor (Di Fede et al., 2018; Pichardo, Kuypers, & van Merkesteyn, 2013).

Desde 1977 os bifosfonatos têm sido utilizados como tratamento para a osteoporose nos Estados Unidos. Entretanto, somente em 2003 que Marx fez a primeiro relato do termo “osteonecrose dos maxilares” (do inglês “osteonecrosis of the jaws” ou ONJ) apresentando 36 casos de exposições ósseas dolorosas, em mandíbula e/ou maxila, que pouco responsivo ao tratamento médico ou cirúrgico, em pacientes que utilizavam pamidronato e ácido zolendrônico (Wilkinson, Kuo, Freeman, & Goodwin, 2007; Louraço, 2012; Vilela-Carvalho, Tuany-Duarte, Andrade-Figueiredo, & López-Ortega, 2018).

O denosumab é um inibidor de RANK-L que é usado no tratamento de distúrbios ósseos, como a osteoporose e a metástase óssea de tumores malignos. Ao impedir a ligação do RANKL com o RANK, inibe a atividade osteoclástica e, consequentemente, dificulta a reabsorção óssea, aumenta a densidade óssea e redução do risco de fratura. (Ribeiro et al., 2018). O receptor ativador nuclear kappa B (RANK), ligante do receptor ativador nuclear kappa B (RANKL) e osteoprotegerina (OPG) são membros da família do fator de necrose tumoral relacionados com o metabolismo ósseo. A formação, diferenciação e atividade dos osteoclastos são reguladas por estas três proteínas. RANK é um receptor presente em vários tipos celulares, principalmente em células de linhagem macrófágica, linfócitos, células dendríticas e fibroblastos, que quando ativado pelo seu ligante, RANKL, promove a ativação de células osteoclásticas (Moraes, 2010). Os fármacos antiangiogênicos podem comprometer a integridade de microvasos por dificultar a ação do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), o que pode ter efeitos deletérios sobre a diferenciação celular e a função óssea e, dessa forma, induzir a OMRM (Ribeiro et al., 2018).

Há muitas hipóteses sobre patogênese OMRM, mas nenhuma delas é completamente aceita (Zhang et al., 2013). O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão sistemática sobre OMRM em busca de elucidar quais procedimentos desencadeadores estariam relacionados com o surgimento da alteração e quais tratamentos poderiam ser realizados nesses casos, bem como identificação de medidas de prevenção para esta condição.

## 2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática de literatura. A revisão sistemática consiste em uma revisão planejada para responder a uma pergunta, utilizando métodos acessíveis e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar de forma crítica os estudos, coletando e analisando os dados oriundos dos estudos existentes na revisão (Castro, A. A., 2001).

### 2.1 Critérios de elegibilidade

A questão focal foi estabelecida de acordo com o formato PICO (população, intervenção, comparação, desfecho): Em pacientes com neoplasias malignas ou doenças ósseas (P), submetidos a terapia com bifosfonato, antiangiogênicos ou inibidores RANK-L (I), que desenvolveram osteonecrose dos maxilares (C), tiveram qual evento desencadeador e tratamento realizado (O)?

- **P (População):** pacientes com neoplasias malignas ou doenças ósseas;
- **I (Intervenção):** submetidos a terapia com bifosfonato, antiangiogênicos ou inibidores RANK-L
- **C (Comparação):** desenvolveram osteonecrose dos maxilares;
- **O (Desfecho):** evento desencadeador e tratamento realizado.

Os critérios de inclusão e exclusão estão listados no quadro 1.

**Quadro 1:** Fatores de inclusão e exclusão.

Fatores de Inclusão	Fatores de Exclusão
a. Ensaio clínico randomizado, ensaio clínico controlado e estudos de coorte prospectivos, estudos prospectivos e retrospectivos com ou sem grupo controle.	1. Revisões da literatura
b. Amostra com, no mínimo, 10 pacientes.	2. Estudo in vitro
c. Estudos publicados nos últimos 10 anos.	3. Carta ao editor (crítica do leitor).
d. Estudos em inglês, espanhol e português	4. Artigos que não abordem a temática proposta.

Fonte: Autores, (2021).

## 2.2 Fontes de informação

Foram utilizados 07 (sete) bases de dados, sendo elas a PubMed, ScienteDirect, Scopus, Biblioteca Virtual em Saúde-BVS, Hindawi, Cochrane e Google Acadêmico, para realizar as buscas bibliográficas. A última busca realizada foi em 15 de abril de 2021.

## 2.3 Busca

Foram criados 04 (quatro) grupos de palavras com os descritores para busca, sendo o grupo 01 relacionado ao nome da patologia, o 02 e 03 envolvendo as medicações que possivelmente desencadeiam a alteração e o grupo 04 com as áreas da odontologia que atuam realizando procedimentos que tem forte potencial de desenvolvimento da OMRM. Os operadores booleanos utilizados estão descritos no quadro 2. Todos os descritores utilizados foram pesquisados em três idiomas, sendo eles inglês, espanhol e português. Os descritores utilizados nas buscas se encontram cadastrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde). O refinamento da busca foi realizado através da limitação em “últimos 10 anos”, baseado no critério de inclusão C, quadro 1.

**Quadro 2:** Grupos de descritores. Os mesmos descritores também foram utilizados em espanhol e português.

Grupos	Descritores
01	(Osteonecrosis) AND (Mandible) AND (Maxilla) AND ("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw") AND (Diphosphonates OR Bisphosphonates)
02	(Bevacizumab) AND (Denosumab) AND (Osteonecrosis) AND (jaw)
03	(Osteonecrosis) AND (Diphosphonates OR Bisphosphonates) AND (EtidronicAcid) AND

	(Alendronate) AND (“RisedronicAcid”) AND (“IbandronicAcid”) AND (“ZoledronicAcid”)
<b>04</b>	(Osteonecrosis) AND (“Dental Implants”) AND (Endodontics) AND (Periodontics) AND (“Dental Prosthesis”) AND (“Oral Surgical Procedures”)

Fonte: Autores, (2021).

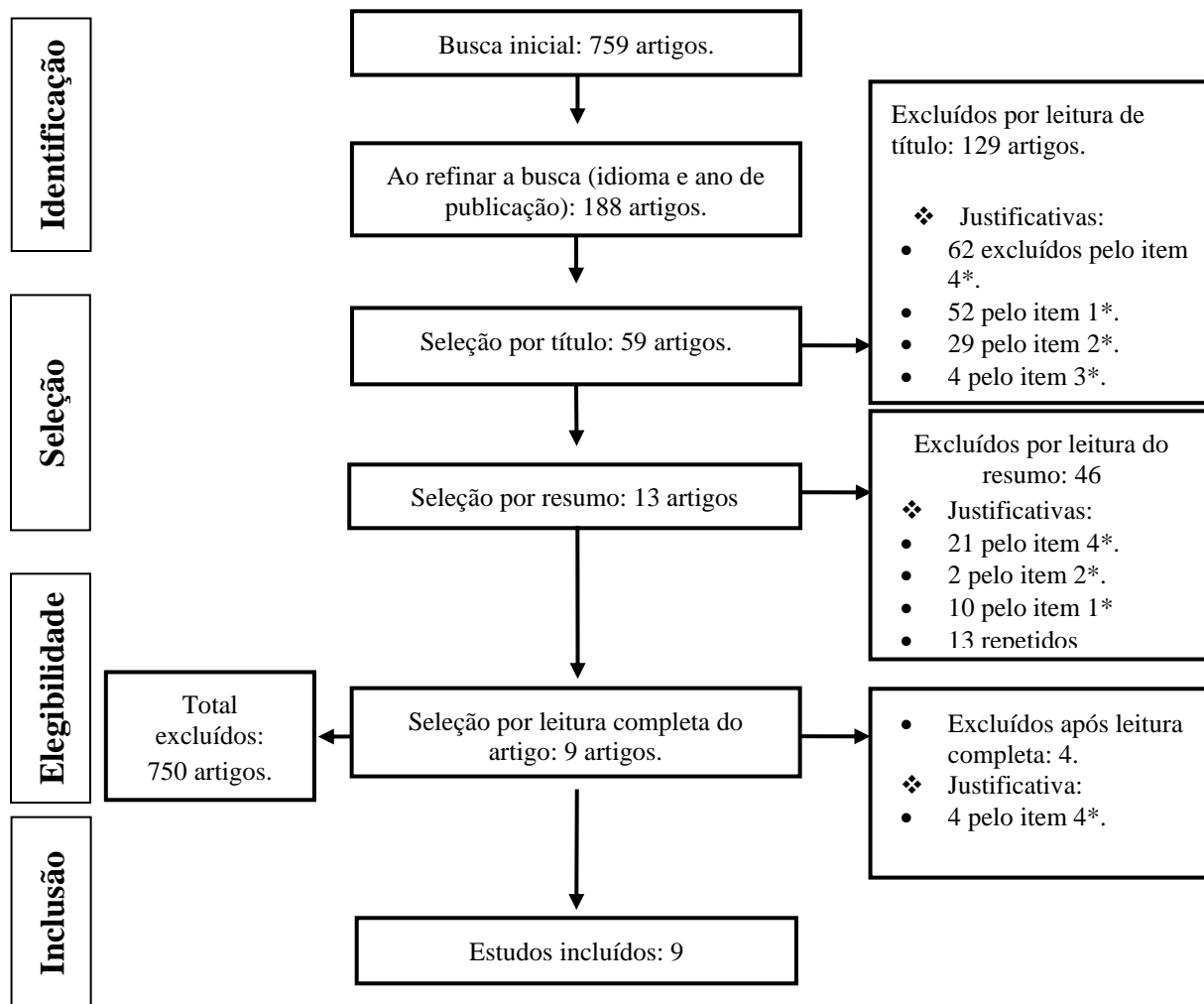
## 2.4 Processo de coleta de dados

As buscas pelos estudos foram realizadas independentemente por dois revisores previamente calibrados por um terceiro revisor. Todos os títulos e resumos de trabalhos avaliados como elegíveis foram separados e analisados completamente. A seleção dos artigos ocorreu inicialmente pela leitura de títulos, depois leitura de resumos e leitura completa de artigos, aplicando os critérios de inclusão e exclusão (Quadro 1).

## 2.5 Lista dos dados

As informações extraídas inicialmente de cada estudo foram organizadas em uma tabela do programa Excel 2012, obtendo e registrando as seguintes informações para organização e exploração pelos autores: Título; Ano de publicação, Autor(es); Base de dados e Link de acesso.

**Fluxograma 1:** Fluxograma da revisão sistemática.



\* Conferir o item no Quadro 1 de critérios de inclusão e exclusão.

Fonte: Autores, (2021).

### 3. Resultados

#### 3.1 Seleção de estudos

As pesquisas realizadas nas bases de dados com a metodologia já descrita, resultou no encontro de 759 artigos. Estratégias de busca, refinamento e uma revisão detalhada dos títulos, resumos e leitura completa dos artigos, utilizando critérios de inclusão e exclusão (Quadro 1) permitiu a seleção de 9 artigos, com um total de 750 artigos excluídos (Fluxograma 1).

**Figura 1:** Ano de publicação dos estudos elegíveis.



Fonte: Autores, (2021).

#### 3.2 Informações dos estudos e doença subjacente

O ano de publicação mais frequente entre os estudos selecionados foi 2013 (Figura 1). A doença subjacente mais relacionada ao surgimento da OMRM foi o câncer de mama, presente em 7 dos 9 estudos avaliados.

**Quadro 3:** Informações dos estudos e doença subjacente.

AUTORES	ANO	TIPO DE ESTUDO / AMOSTRA (Nº CASOS)	DOENÇA SUBJACENTE
01. Qizhang Wang, et al.	2018	Estudos de casos / 201 casos.	Câncer de mama
02. Al-Rabadi H, et al.	2018	Estudo retrospectivo / 12 casos.	Mieloma múltiplo, câncer de mama, câncer de próstata e osteoporose
03. Leticia Bagan, et al.	2017	Estudos de casos / 183 casos.	Câncer de mama, mieloma múltiplo
04. Gianfranco Favia, et al.	2016	Estudo coorte / 244 casos.	Osteoporose, câncer de mama e mieloma
05. Carmen Vidal-Real, et al.	2015	Relatos de casos / 194 casos.	Câncer de próstata, câncer de mama e mieloma
06. Bedogni Alberto, et al.	2014	Estudos de casos / 545 casos.	Câncer de mama e Mieloma

07. E. Mercer, et al.	2013	Relatos de casos / 91 casos.	Osteoporose
08. Olga Di Fede, et al.	2013	Estudos de casos / 87 casos.	Osteoporose
09. Daniel Holzinger, et al.	2013	Estudos de casos / 108 casos.	Mieloma múltiplo, câncer de mama e osteoporose.

Fonte: Autores, (2021).

### 3.3 Medicamento, via de administração, dose, duração e procedimento desencadeador

A medicação mais utilizada conforme os estudos foi o ácido zoledrônico, tendo como via de administração a via Intravenosa. Em segundo lugar vem o aledronato, tendo como via de administração utilizada a via oral. O tempo de uso do medicamento não foi informado pela maioria dos estudos. O procedimento desencadeador da OMRM mais comum foi a extração dentária.

**Quadro 4:** Medicamento, via de administração, dose, duração e procedimento desencadeador.

ESTUDO	MEDICAMENTO / VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE / TEMPO DE USO	DESENCADEADOR
01. Qizhang Wang, et al. (2018)	Ácido Zoledrônico / Intravenoso	Não informado	Extração dentária
02. Al-Rabadi H, et al. (2018)	Pamidronato e Ácido Zoledrônico / Intravenoso	Não informado / 34 meses	Extração dentária
03. Leticia Bagan, et al. (2017)	Ácido Zoledrônico / Intravenoso	Não informado	Extração dentária
04. Gianfranco Favia, et al. (2016)	Ácido Zoledrônico / Intravenoso	Não informado	Não informado
05. Carmen Vidal-Real, et al. (2015)	Ácido Zoledrônico / Intravenoso	Doses de 4mg com intervalos mensais / 7 anos	Extração dentária
06. Bedogni Alberto, et al. (2014)	Pamidronato / Intravenoso	Não informado	Extração dentária
07. E. Mercer, et al. (2013)	Alendronato / Via oral	Não informado / 5 anos	Extração dentária e implante dentário
08. Olga Di Fede, et al. (2013)	Alendronato / Via oral	Não informado / 2 meses a 16 anos	Extração dentária
09. Daniel Holzinger, et al. (2013)	Aledronato / Via oral	Não informado	Espontâneo

Fonte: Autores, (2021).

### 3.4 Localização da lesão, tratamento e tempo de tratamento

A idade de acometimento pela OMRM teve uma ampla faixa de variação, sendo constatado casos a partir de 29 anos até 94 anos, porém, uma incidência maior entre 64 a 72 anos. A localização mais comum foi mandíbula, predominando em todos os estudos analisados. O tratamento mais empregado foi cirúrgico.

**Quadro 5:** Localização, tratamento e tempo de tratamento.

ESTUDO	IDADE / SEXO	LOCALIZAÇÃO DA LESÃO	TRATAMENTO	TEMPO DE TRATAMENTO
01. Qizhang Wang, et al. (2018)	Em média 64,43 / F	Mandíbula	Tratamento cirúrgico (sequestrectomia, curetagem profunda, ressecção segmentar)	Não informado
02. Al-Rabadi H, et al. (2018)	Em média 62 / F	Mandíbula	Intervenções cirúrgicas	4 a 8 semanas
03. Leticia Bagan, et al. (2017)	Em média 68,22 / F	Mandíbula	Não informado	Não informado
04. Gianfranco Favia, et al. (2016)	Não informado/ F	Mandíbula	Abordagens cirúrgicas	Não informado
05. Carmen Vidal-Real, et al. (2015)	Em média 68,91 / M	Mandíbula	Não informado	Não informado
06. Bedogni Alberto, et al. (2014)	Em média 61,5 / M	Mandíbula	Não informado	Não informado
07. E. Mercer, et al. (2013)	Em média 71 / F	Mandíbula	Intervenções cirúrgicas	Não informado
08. Olga Di Fede, et al. (2013)	Em média 72 anos / F	Mandíbula	Não informado	Não informado
09. Daniel Holzinger, et al. (2013)	Não informado/ F	Mandíbula	Intervenções cirúrgicas	Não informado

Fonte: Autores, (2021).

#### 4. Discussão

A OMRM é uma condição patológica relativamente incomum, com os primeiros relatos em 2003. (Marx, R.E. 2003) Centenas de publicações relacionada ao tema foram publicados posteriormente, envolvendo outras categorias medicamentosas não relatadas inicialmente por Marx. Essa alteração é de grande relevância a saúde humana, visto que está relacionado a efeitos secundários de medicações muito utilizadas pela população, como exemplo os bifosfonatos. Menos frequentemente, também está ligado ao uso de outras medicações, são eles: inibidores do RANK-L como o denosumab, e alguns antiangiogênicos como o bevacizumabe. O uso dessas medicações associado a execução de procedimentos cirúrgicos orais pode levar ao surgimento da osteonecrose. Apesar de incomum, o presente estudo detectou que a OMRM também pode acontecer de forma espontânea, citado em 1 dos 9 estudos analisados.

Em relação a doença subjacente mais comum entre casos diagnosticados com OMRM, foi o câncer de mama, porém, outras doenças como osteoporose, mieloma múltiplo e câncer de próstata também foram relacionadas. O medicamento mais relacionado a osteonecrose foi o ácido zoledrônico. Essa forte relação do ácido zoledrônico com o surgimento da



OMRM é descrita na literatura no estudo de brozoski et. al., na qual complementa que são necessárias aproximadamente seis doses mensais de ácido zoledrônico endovenoso para que o paciente apresente risco de desenvolver OMRM. (Brozoskiet al., 2012; Berti–Couto et al., 2014; Ruggiero, & Woo, 2008)

No tocante ao procedimento que mais tem desencadeado a OMRM temos a extração dentária como a mais relatada, concordando com o estudo de Barrier et. al. que apresentou maior número de casos de osteonecrose nos maxilares ocorrendo após procedimentos invasivos como exodontia e o com o estudo de Sedghizadeh et al. na qual todos os casos ocorreram após exodontias. (Barrier et al., 2010; Sedghizadeh et al., 2009). Isso pode ser justificado pelo fato da exodontia ser um dos procedimentos cirúrgicos orais mais realizados pelos profissionais. Em relação ao sexo de predileção, o feminino apresentou maior percentual, com 77,77%, em uma proporção 7:2 dos estudos avaliados. A idade média de acometimento foi de 66,86 anos, mostrando maior associação com idosos. Uma possível explicação pode ser que pessoas mais velhas são mais propensas a desenvolver patologias ósseas como osteoporose ou doenças malignas, sendo muitas vezes prescrito o uso de bifosfonatos para esses casos. (Qizhang Wang, et al., 2018)

A região mais acometida pela alteração foi a mandíbula, representando 100% dos estudos (9 dos 9 estudos), que possivelmente relacionado está relacionado com menor vascularização comparada ao osso maxilar. Entretanto, no estudo realizado por Qizhang Wang, et al., mostrou que 36,67% das lesões de OMRM ocorreram na maxila e na série de casos realizada por Dimitrakopoulos et al. encontrou uma incidência maior na maxila em comparação com a mandíbula, ambos estudos contrastando com o presente estudo. É importante enfatizar que o acometimento maxilar apresenta o risco de levar a sintomas graves, como sinusite maxilar, perfuração do seio maxilar, sendo propenso a piores prognósticos. (Qizhang Wang, et al., 2018; Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D., 2006). O acometimento de osteonecrose nos ossos maxilares (maxila e mandíbula) se deve ao maior suprimento sanguíneo e um metabolismo ósseo acelerado que esses ossos possuem. Devido às suas atividades fisiológicas diárias e a constante remodelação óssea envolta do ligamento periodontal, gera uma maior concentração destas drogas nos ossos maxilares. (Lopes I; Zenha H; Costa H, Barroso J., 2009; Ruggiero et al., 2009)

Sobre o tratamento, o presente estudo mostra que abordagens cirúrgicas resultam na maioria dos casos (constatando-se 45% dos estudos) que foram avaliados, dentre essas abordagens temos desbridamento cirúrgico, ressecção cirúrgica e reconstrução e sequestrectomia. A AAOMS (Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais) desenvolveu estratégias de tratamento que deve ser indicado conforme o estadiamento da condição. Na categoria de risco (em uso de bifosfonato oral ou IV, sem osso necrótico aparente) a estratégia é orientações ao paciente quanto à possibilidade de desenvolvimento da doença, reforçando a necessidade de maiores cuidados preventivos. No estágio 0 (sem evidência de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos) a abordagem seria o uso de fármacos como analgésicos e antibiótico. No estágio 1 (osso necrótico exposto sem infecção) a estratégia de tratamento é uso de bochechos antibacterianos, orientação e revisão das indicações de uso contínuo de bifosfonato. No estágio 2 (osso necrótico exposto com infecção) a estratégia é uso de antibiótico VO, bochecho antibacteriano, controle da dor e debridamento superficial. No estágio 3, além de osso necrótico exposto, dor e eritema, pode ter envolvimento além dos processos alveolares (borda inferior ou ramo mandibular, seio maxilar, zigomático, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucossinual ou nasal), a estratégia de tratamento será por meio de antibiótico via oral, bochecho antibacteriano, controle da dor e debridamento ou ressecção. (Ruggiero et al., 2009)

Como prevenção, o teste CTx (telopectídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I, ou ICTP) pode ser utilizado para avaliar o risco de desenvolvimento da OMRM, visto que é um marcador de remodelação óssea usado para medir o nível da atividade metabólica do tecido ósseo, devendo o mesmo ter valor inferior a 150pg/mL para realizar os procedimentos



odontológicos. Embora existam recomendações para interromper este medicamento dois a três meses antes da cirurgia, há falta de evidências confirmando este protocolo, pois a suspensão não consiste em uma estratégia de redução de risco, visto que as medicações, principalmente os bifosfonatos, são medicamentos com ação residual na medida em que se ligam ao osso, permanecendo no tecido por anos. Diferentemente dos bifosfonatos, após suspensão, o denosumabe pode apresentar seus efeitos por um menor período de tempo, isso devido sua alta afinidade pelo RANK-L e a baixa relação com a hidroxiapatita, sendo relatado na literatura que seus efeitos se finalizem após 6 meses (Hellstein J., 2014; Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y., 2015). Damn, & Jones recomendaram que a medicação deve ser suspensa 2 meses antes da intervenção oral, visto que a quantidade de bifosfonatos livres seria muito baixa dois meses após a última dose (Damn, & Jones, 2013). Já a AAOMS sugere que a pausa no uso da medicação seja de 3 meses antes do procedimento e 3 meses após a intervenção cirúrgica oral. Segundo Vilela-Carvalho LN, os pacientes que receberam cuidados odontológicos preventivos, antes de iniciar a terapia com drogas antiangiogênicas e antirresorptivas, tiveram uma diminuição de 50% no risco de desenvolver a OMRM, atestando a importância da avaliação pelo cirurgião-dentista antes do início das terapias. (Brozoskiet al., 2012; Ruggiero et al., 2009; Vilela-Carvalho, Tuany-Duarte, Andrade-Figueiredo, & López-Ortega, 2018).

## 5. Considerações Finais

Diante de todas as medicações relacionadas à osteonecrose dos maxilares, o ácido zoledrônico (do grupo dos bifosfonatos) está intimamente associado ao surgimento da OMRM, a via de administração endovenosa/intravenosa aparenta ser de maior risco, a doença subjacente mais relacionada a OMRM nesse estudo foi o câncer de mama, porém, certamente o surgimento não esteja relacionado ao tipo de câncer, e sim ao tratamento medicamentoso empregado. Já em relação aos exames complementares, o CTx pode ser utilizado no auxílio da avaliação de risco de desenvolvimento de OMRM. O procedimento cirúrgico oral de extração dentária possui alto risco desencadeador da OMRM nos pacientes de risco (que faz uso das medicações relacionadas, mas sem sintomas). As intervenções em região mandibular devem ser bem ponderadas pelos cirurgiões-dentistas em relação ao risco e benefício, visto que é a região mais acometida. O tratamento cirúrgico tem desempenhado importante papel no tratamento da alteração, apresentando maiores chances de resolutividade, no entanto faz-se necessário mais estudos por modalidades terapêuticas menos invasivas. O atendimento pelo cirurgião-dentista se torna fundamental antes e durante a terapia com os medicamentos estudados, no intuito de promover saúde ao sistema estomatognático e diminuir os riscos de complicações maxilofaciais. Entretanto, as drogas avaliadas necessitam de mais estudos por melhorias farmacológicas, para que atuem de forma efetiva em sua finalidade clínica sem comprometer os ossos maxilares.

## Referências

- Eid, A., & Atlas, J. (2014). The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 26(2), 231-237
- Di Fede, O., Panzarella, V., Mauceri, R., Fusco, V., Bedogni, A., LoMuzio, L., ... & Campisi, G. (2018). The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. *BioMedresearchinternational*, 2018.
- Pichardo, S. E., Kuypers, S. C., & Van Merkesteyn, J. R. (2013). Denosumab osteonecrosis of the mandible: a new entity? A case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 41(4), e65-e69.
- Wilkinson, G. S., Kuo, Y. F., Freeman, J. L., & Goodwin, J. S. (2007). Intravenous bisphosphonate therapy and inflammatory conditions or surgery of the jaw: a population-based analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(13), 1016-1024.
- Louraço, A. M. C. (2012). *Terapêutica com Bisfosfonatos e a colocação de Implantes: Revisão da Literatura (Doctoral dissertation)*.
- Vilela-Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia*, 31(2), 48-63.

- Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 84(1), 102-108
- Moraes, M. D. (2010). Expressão imuno-histoquímica das proteínas RANK, RANKL e OPG em cistos radiculares e cistos dentígeros (Master's thesis, Universidade Federal do Rio Grande do Norte).
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2-12.
- Zhang, J., Xie, F., Delzell, E., Chen, L., Kilgore, M. L., Yun, H., ... & Curtis, J. R. (2013). Trends in the use of biologic agents among rheumatoid arthritis patients enrolled in the US medicare program. *Arthritis care & research*, 65(11), 1743-1751.
- Wang, Q., Liu, J., Qi, S., Liao, X., Liu, D., & Pan, J. (2018). Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws: A growing severe complication in China. *Journal of dental sciences*, 13(3), 190-197.
- Al-Rabadi, H., Daklalah, L. K., Alwreikat, M., Alqudah, M., Momani, M., & Nsour, H. F. (2018). Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: Our Clinical Experience at King Hussein Medical Center, Amman, Jordan. *The journal of contemporary dental practice*, 19(11), 1400-1403.
- Bagan, L., Jiménez, Y., Leopoldo, M., Murillo-Cortes, J., & Bagan, J. (2017). Exposed necrotic bone in 183 patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Associated clinical characteristics. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 22(5), e582.
- Favia, G., Tempesta, A., Limongelli, L., Crincoli, V., & Maiorano, E. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaws: considerations on a new anti-resorptive therapy (Denosumab) and treatment outcome after a 13-year experience. *International journal of dentistry*, 2016.
- Vidal-Real, C., Pérez-Sayáns, M., Suárez-Peñaranda, J. M., Gándara-Rey, J. M., & García-García, A. (2015). Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 20(3), e267.
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., ... & International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.
- Bedogni, A., Fedele, S., Bedogni, G., Scoletta, M., Favia, G., Colella, G., ... & Campisi, G. (2014). Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(7), 603-608.
- Mercer, E., Norton, T., Woo, S., Treister, N., Dodson, T. B., & Solomon, D. H. (2013). Ninety-one osteoporosis patients affected with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *Calcified tissue international*, 93(3), 241-248.
- Holzinger, D., Seemann, R., Klug, C., Ewers, R., Millesi, G., Baumann, A., & Wutzl, A. (2013). Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs). *Oral oncology*, 49(1), 66-70.
- Brozski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de reumatologia*, 52(2), 265-270.
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115-1117.
- Berti-Couto, S. A., Vasconcelos, A. C. U., Iglesias, J. E., Figueiredo, M. A. Z., Salum, F. G., & Cherubini, K. (2014). Diabetes mellitus and corticotherapy as risk factors for alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a study in Wistar rats. *Head & neck*, 36(1), 84-93.
- Ruggiero, S. L., & Woo, S. B. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 111-128.
- Barrier, A., Lescaille, G., Rigolet, A., Descroix, V., Goudot, P., & Ruhin, B. (2010). Jaw osteonecrosis induced by oral bisphosphonates: 12 cases. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 111(4), 196-202.
- Sedghizadeh, P. P., Stanley, K., Caligiuri, M., Hofkes, S., Lowry, B., & Shuler, C. F. (2009). Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: an institutional inquiry. *The Journal of the American Dental Association*, 140(1), 61-66.
- Dimitrakopoulos, I., Magopoulos, C., & Karakasis, D. (2006). Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35(7), 588-593.
- Lopes, I., Zenha, H., Costa, H., & Barroso, J. (2009). Osteonecrose da mandíbula associada ao uso de bifosfonatos: uma patologia secundária grave. *Arquivos de Medicina*, 23(5), 181-185.
- Castro A. A. (2001). Revisão sistemática e meta-análise. *Elaboração e Apresentação de Comunicação Científica*. São Paulo.
- Greenberg, M. S. (2004). Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, 98(3), 259-260.
- Van den Wyngaert, T., Huizing, M. T., & Vermorken, J. B. (2006). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: cause and effect or a post hoc fallacy?. *Annals of Oncology*, 17(8), 1197-1204.
- Morais, E. F., de Paiva Macedo, R. A., da Silva Lira, J. A., & de Arruda, M. D. L. S. (2016). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de alendronato oral em paciente sob tratamento de osteoporose/Osteonecrosis of the jaw associated with alendronate for oral use in patients under osteoporosis treatment. *CATUSSABA- ISSN 2237-3608*, 5(1), 21-29.
- Hellstein, J. (2014). Osteochemonecrosis: an overview. *Head and neck pathology*, 8(4), 482-490.

Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., & Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer treatment reviews*, 41(5), 455-464.

Damm, D. D., & Jones, D. M. (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *GenDent*, 61(5), 33-38.