

**FACULDADE DE PATOS DE MINAS
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**ANA LAURA MAGALHÃES DE CAMARGOS
GESSANE SOARES LELIS**

**MEDICAMENTOS RELACIONADOS A
OSTEONECROSE DOS MAXILARES**

**PATOS DE MINAS
2019**

**ANA LAURA MAGALHÃES DE CAMARGOS
GESSANE SOARES LELIS**

**MEDICAMENTOS RELACIONADOS A
OSTEONECROSE DOS MAXILARES**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas como requisito parcial para a conclusão do Curso de graduação em Odontologia.

Orientador: Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes.

FACULDADE PATOS DE MINAS
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
Curso de Bacharelado em Odontologia

ANA LAURA MAGALHÃES DE CAMARGOS
GESSANE SOARES LELIS

MEDICAMENTOS RELACIONADOS A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Banca Examinadora do Curso de Bacharelado em Odontologia, composta em 22 de novembro de 2019.

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: Prof.^a Dra. Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes
Faculdade Patos de Minas

Examinador: Prof. ^a.Me. Mayra Maria Coury de França
Faculdade Patos de Minas

Examinador: Prof.^a Dr. José Jorge Vianna Júnior
Faculdade Patos de Minas

MEDICAMENTOS RELACIONADOS A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

MEDICATIONS RELATED TO OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Ana Laura Magalhães de Camargos¹:

¹Aluna da graduação, Faculdade Patos de Minas, curso de Odontologia, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. analauramaga40@gmail.com

Gessane Soares Lelis ²:

² Aluna da graduação, Faculdade Patos de Minas, curso de Odontologia, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. gessane_13@hotmail.com

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes ³:

³ Professora titular da Faculdade Patos de Minas – FPM, Doutorado em Clínica Odontológica Integrada pela Universidade Federal de Uberlândia – UFU, Patos de Minas, Minas Gerais, Brasil. cizelene@hotmail.com

Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes:

Faculdade Patos de Minas, cizelene@hotmail.com.34 99925009

MEDICAMENTOS RELACIONADOS A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) associada ao uso de medicamentos é uma condição que recentemente vem sendo relacionada aos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos. Entre os antirreabsortivos estão os bisfosfonatos, que atuam sobre a atividade dos osteoclastos e são usados amplamente para tratamento de neoplasias ósseas, metástases e osteoporose. A ONM induzida por bisfosfonatos, é uma das complicações tardias associada ao uso prolongado descritas na literatura. Além disso, os medicamentos antiangiogênicos como Denosumab foram relacionados a ONM mas ainda não existem estudos suficientes para confirmar essa relação.

Objetivo: analisar e discutir a relação existente entre os medicamentos antirreabsortivos com a osteonecrose dos maxilares com ênfase na importância do cirurgião dentista no diagnóstico, prevenção e tratamento desta condição.

Descritores: Osteonecrose, Antirreabsortivos, Bifosfonatos, Denosumab e Odontologia.

MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

ABSTRACT

Drug related Osteonecrosis of the Jaw is a condition that has recently been linked to antiresorptive and antiangiogenic drugs. Among the antiresorptive agents are bisphosphonates, which act on osteoclast activity and are widely used to treat bone neoplasms, metastases and osteoporosis. Bisphosphonate induced ONJ is one of the late complications associated with prolonged use described in the literature. In addition, antiangiogenic drugs such as Denosumab have been related to ONJ but there are not enough studies to confirm this relationship.

Objective: To analyze and discuss the relationship between antiresorptive drugs and osteonecrosis of the jaws, emphasizing the importance of the dentist in the diagnosis, prevention and treatment of this condition.

Key Words: Osteonecrosis, Antiresorptive, Bisphosphonates, Denosumab and Dentistry.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares (ONM) pode ser definida como a morte celular de dois componentes do tecido ósseo: a medula hematopoiética e os osteócitos. (1,2). Mais tarde, foi relatada como resultado do uso contínuo de alguns medicamentos da classe dos bisfosfonatos e, mais recentemente, como resultado do uso de medicamentos que atuam sobre a remodelação óssea e a antiangiogênese. Embora rara, a osteonecrose associada a medicamentos é potencialmente séria e tem aumentado nos últimos tempos (2,3,4,5,6,7,8).

Os bisfosfonatos surgiram na década de 60 como terapêutica para pacientes com patologias com um alto índice de reabsorção óssea (4,5,9). A osteonecrose da mandíbula associada aos bisfosfonatos é uma das primeiras complicações tardias associada ao uso prolongado descritas na literatura (3,4,9,10,11).

É importante que o cirurgião dentista conheça, saiba diagnosticar e esteja ciente sobre os efeitos a longo prazo dos medicamentos usados principalmente pelos pacientes na faixa dos 50 anos, pois, a grande parte deles faz o uso de fármacos para o tratamento da osteoporose, estes que tem relação direta com a ONM (12).

Partindo destes conceitos, pergunta-se qual a relação dos medicamentos frente à etiologia da osteonecrose dos maxilares?

Afinal, é descrito na literatura que esse envolvimento de medicamentos relacionados a osteonecrose dos maxilares exista pois, os fármacos mais comumente relacionados a osteonecrose dos maxilares são os bisfosfonatos. Estes medicamentos tem um amplo envolvimento com atividade osteoclástica o que pode ser um fator de risco para o desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares (1,2,7,8,11).

As bases de dados pesquisadas foram Bvsalud, Scielo, periódicos e monografias. Foram selecionados um total de 18 artigos, sendo 4 artigos em inglês e 14 em português entre os anos de 2006 e 2018.

REVISÃO DE LITERATURA

Osteonecrose

A ONM de acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) é determinada como uma exposição do osso necrótico, que persistiu por mais do que 8 semanas, podendo apresentar fístula intra-oral ou extra-oral na região maxilofacial, ocorrendo em pacientes submetidos a tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, sem história de radioterapia ou doença metastática evidente nos maxilares (2,4).

Esta condição pode estar associada a muitas etiologias, podendo ser traumáticas e não traumáticas. As mais comuns são devido ao uso abusivo de álcool, altas doses ou uso prolongado de medicamentos bisfosfonatos, neoplasias e imunossupressão (4).

Os primeiros casos de osteonecrose associada ao uso de medicamentos foram relatados em 2003 (7). Os medicamentos que podem vir a causar a osteonecrose são separados em duas categorias: os antirreabsortivos e os antiangiogênicos. Entre os antirreabsortivos estão os bisfosfonatos e inibidores de RANK-L (1,2,7,8,11).

Estes fármacos são atualmente indicados no tratamento da osteoporose no qual se estima que exista milhares de pessoas que fazem o uso destes medicamentos (7,11,3). E ainda, utilizados para diminuir as complicações ósseas dos pacientes em tratamento de câncer em longo prazo ou em pacientes com doença óssea maligna (7,9,14).

Atualmente os bisfosfonatos aprovados pela ANVISA no Brasil incluem: o Alendronato, Ácido clodrônico, Ibandronato, Risedronato, Pamidronato e ácido Zoledrônico. Dentre estes o Alendronato, Risedronato e Pamidronato foram incorporados ao SUS em 2011 (10,11).

Além dos medicamentos antirreabsortivos, no caso dos bisfosfonatos, foi relatada ainda a relação da osteonecrose aos medicamentos antiangiogênicos que são utilizados na terapia antitumoral e de algumas doenças. Mas tal

relação ainda é adversa devido aos poucos casos relatados em relação aos antirreabsortivos (1).

Todos estes fármacos sendo eles antirreabsortivos ou antiangiogênicos causam uma diminuição da capacidade de remodelação óssea, gerando um desequilíbrio no mecanismo fisiológico entre aposição e reabsorção óssea (1).

Medicamentos Antirreabsortivos

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos surgiram na década de 60 indicados a pacientes no tratamento de patologias com alto índice de reabsorção óssea (5,9,13,14). São análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um composto que é encontrado no organismo e é um regulador natural da calcificação óssea e um potente inibidor da remodelação óssea. A diferença entre as duas moléculas é a troca de um átomo central de oxigênio por um de carbono que irá se ligar mais tarde a dois átomos de fósforo. Tal alteração irá garantir ao bisfosfonato uma maior resistência a sua destruição de um lado, e do outro uma forte ligação ao constituinte da matriz óssea (1,2,8,11).

O grupo hidroxila encontrados na cadeia R-1 proporcionam ao bisfosfonato um período longo de ligação à matriz óssea, pois é responsável pela sua forte ligação aos cristais de hidroxiapatita (11).

Os bisfosfonatos que são liberados para o uso clínico se diferem estruturalmente na denominada cadeia lateral R-2 esta cadeia que vai definir os efeitos celulares na eficiência da inibição da reabsorção óssea, podendo ser classificados pela ausência de nitrogênio incorporado na molécula tais como o Etidronato, o Clodronato e o Tiludronato no qual são também conhecidos como bisfosfonatos de primeira geração. Além disso, os classificados pela presença do nitrogênio inclui-se o Pamidronato, Alendronato, Ibandronato, Risedronato, Neridronato, Olpadronato e o Ácido Zoledrônico, sendo estes chamados de bisfosfonatos de segunda geração (7,8,11).

Existem quatro gerações de bisfosfonatos disponíveis e à medida que se passa de uma geração para outra o potencial de inibição da reabsorção óssea

aumenta sendo que a potência de ação do fármaco aumenta exponencialmente pela presença de um grupo amina (1).

Esses fármacos não são metabolizados pelo organismo humano, portanto ficam concentrados e permanecem na matriz óssea por longos períodos de tempo, com uma meia-vida de aproximadamente 10 anos o que pode apresentar riscos para o desenvolvimento da osteonecrose nos maxilares (1). Durante esse período eles atuam interrompendo a reabsorção óssea por parte dos osteoclastos. Vale lembrar, que mesmo após a interrupção do uso do medicamento, o risco para o desenvolvimento da ONM ainda permanece (1,9).

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos irá variar conforme a sua estrutura química. O fármaco atua ligando-se a matriz mineral óssea exposta na sequência osteoclástica (8,9). Aqueles que contêm o nitrogênio, após ser metabolizados dentro das células irão formar um análogo da molécula de ATP que é tóxico, por sua vez irá induzir a apoptose dos osteoclastos alterando assim a reabsorção óssea (9,11).

A nível celular o fármaco atua diretamente sobre os osteoclastos impedindo a sua função de diversas formas: inibindo o recrutamento dos osteoclastos, diminuindo o tempo de vida e inibindo sua atividade sobre a superfície da matriz óssea (9).

Inibidor do RANK- L.

O Denosumab é um inibidor do RANK-L e assim, como os bisfosfonatos, também é um medicamento antirreabsortivo que atua diminuindo a atividade dos osteoclastos e assim, alterando a reabsorção óssea (1,2,8).

É um anticorpo monoclonal que foi aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) e pela Agência Europeia de Medicamentos para uso clínico em 2010 no tratamento da osteoporose e da doença óssea metastática (2,7,8).

Em contrapartida, o inibidor do RANK-L diferente dos bisfosfonatos não se liga diretamente ao osso e seus efeitos sobre a remodelação óssea são menores num período de seis meses após a interrupção do uso (8).

Mecanismo de ação

O Denosumab se liga ao receptor da kappa-B uma das principais e importantes citocinas mediadoras da reabsorção óssea reduzindo assim a atividade, sobrevivência e a diferenciação dos osteoclastos (2,8).

Medicamentos Anti-angiogênicos

Os medicamentos antiangiogênicos são conhecidos pela sua propriedade favorável à terapia de restrição tumoral (1). Porém, concomitante a este processo, estes fármacos atuam interferindo na formação de novos vasos sanguíneos (angiogênese) podendo vir a causar lesões no tecido ósseo, dificultando a ação do Fator de crescimento do endotélio vascular (VEFG – do inglês Vascular Endothelial Growth Factor), ocasionado assim, uma falha no reparo e possivelmente induz a uma ONM (1,11). Estes medicamentos têm sido administrados no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais e entre outros (11).

Mecanismo de Ação

O mecanismo de ação da classe destes fármacos envolve o Fator De Crescimento do Endotélio Vascular e seus receptores (1,11).

O medicamento mais comum nesta terapia é o bevacizumab administrado por via intravenosa, ele atua bloqueando estes receptores ou o fator de crescimento em si (11). Poucos casos foram descritos na literatura onde mostra a relação do bevacizumab com a ONM. Sendo assim, a informação presente para que se compare aos bisfosfonatos ainda é escassa (1).

Fatores de risco para a osteonecrose

Os fatores de risco para a ONM associada a medicamentos é muito variável pois, irá depender da dosagem, via de administração, duração do tratamento, idade do paciente, estado da doença e tratamento, outras doenças sistêmicas e outros medicamentos (2,8).

Esses fatores são divididos em seis grupos: **1-** fatores relacionados aos fármacos, **2-** fatores de risco locais, **3-** fatores de risco sistêmicos, **4 -** fatores de risco demográficos, **5 –** fatores de risco genéticos, **6 –** fatores de risco associados a outros medicamentos (8).

Grupo 1: Fatores de risco relacionado aos fármacos.

Sabe-se que as indicações da terapêutica de cada fármaco influenciam como potencial fator para desenvolvimento da ONM. Pacientes que fazem o uso dos bisfosfonatos ou denosumab para osteoporose tem uma taxa menor de risco do que aqueles que usam no tratamento de alguma patologia maligna (2,8,9).

Quanto à duração do uso, quanto maior o tempo de tratamento com estes medicamentos, maior o risco. E entre os bisfosfonatos, aqueles nitrogenados apresentam-se mais propensos pelo fato destes serem mais fortes que os não nitrogenados, são eles: Pamidronato, Alendronato, e Zoledronato (8). A via de administração destes fármacos influencia diretamente, pois aqueles administrados por via intravenosa tem um potencial muito maior de desenvolver a ONM do que aqueles administrados por via oral (2,8,9).

Grupo 2: Fatores de risco locais.

Quanto às cirurgias, as extrações dentárias se mostram como um fator predisponente a ONM, com cerca de 51% a 61%. Os implantes dentários aumentam em sete vezes o risco para a ONM, e não estão indicados quando o paciente relata o uso dos bisfosfonatos, portanto o mesmo precisa ser informado sobre as possíveis complicações (8). Próteses mal adaptadas, como as removíveis, parcial fixa e total, também são um possível fator de risco para ONM (2).

A localização mais frequentemente envolvida é a mandíbula com 73% dos casos, a maxila 22,5% e ainda podendo existir em ambos os maxilares 4,5%. Traumas locais, osteomielites prévias, higiene oral deficiente, problemas periodontais e infecções dentais também se seguem como importantes fatores de risco para a ONM (2,3,8,9).

Grupo 3: Fatores de risco sistêmicos.

Diabetes, neoplasias malignas, anemias, coagulopatias, patologias vasculares, imunodeficiência - já foram relatados osteonecrose em pacientes com AIDS - (1), alcoolismo, hipotireoidismo, tabagismo, Lúpus Eritematoso sistêmico (2,8,9).

Grupo 4: Fatores de risco demográficos.

O risco para os pacientes acima dos 65 anos é maior, sendo que a cada década de vida o risco para o desenvolvimento da ONM aumenta em nove vezes. Quanto ao gênero à predisposição para o sexo feminino é maior que o sexo masculino (2,8,9) pois, o estrógeno é um importante hormônio que tem efeitos diretamente ligados ao tecido ósseo. A mulher após a menopausa passa por uma deficiência deste hormônio o que leva um fator determinante no aumento da reabsorção óssea, e ao mesmo tempo o próprio estrógeno estimula a produção de osteoprogenia nos osteoblastos, desencadeando assim efeitos antirreabsortivos no osso (8).

Grupo 5: Fatores de risco genéticos.

Vários estudos têm sido avaliados o envolvimento do citocromo P450 CYP2C8 na ONM relacionada a medicamentos. Na pesquisa feita com 87 pacientes com Mieloma múltiplo foram notados que 22 tinham ONM. Tal estudo demonstrou que existe um polimorfismo no gene CYP2C8 que está significativamente ligado a osteonecrose. Os pacientes com Mieloma múltiplo apresentaram segundo estudos uma incidência de 55,9% (2,9). É importante lembrar que a maioria destes pacientes é tratada com bisfosfonatos (8,12).

Grupo 6: Fatores de risco relacionados a outros medicamentos

A terapêutica com outros fármacos tem sido atentamente observada quanto a suas ligações com a ONM. O uso crônico de corticóides, medicamentos quimioterápicos, terapêutica com estrogênios e Metotrexato (2,9).

Diagnóstico

O diagnóstico da osteonecrose é feito através de um exame clínico criterioso, onde o paciente durante a anamnese relata patologia oncológica ou tratamento para osteoporose, uso de medicamentos como os bisfosfonatos, a dose e via de administração e também baseia-se em critérios clínicos e radiográficos (8,13).

Clinicamente as lesões evidentes são confirmadas através de radiografias apresentando sequestros radiopacos, que são geralmente redondos e com radiolucência periférica irregulares. Os sinais radiográficos sugestivos de osteonecrose envolvem osteólise consistente com a perda de osso, proporcionando uma aparência radiográfica semelhante ao observado em metástases ósseas (3,13,16). Nas fases iniciais das lesões, manifestações radiográficas não são detectadas; porém, com a progressão da doença, a osteonecrose da mandíbula pode se tornar facilmente identificável em radiografias (3,13). Quando a necrose óssea é estabelecida, uma área osteolítica mal definida é vista junto da destruição cortical, com perda de trabeculação esponjosa e diminuição na densidade óssea (similar aos achados radiológicos de osteomielite) (3,8). A tomografia computadorizada é comumente utilizada na detecção de alterações ósseas, apesar de suas limitações, possui uma maior sensibilidade do que a radiografia comum e fornece uma imagem tridimensional, útil na detecção de alterações dimensionais ósseas que muitas vezes estas ocorrem previamente a exposição óssea (2).

Biópsia do tecido necrótico nem sempre é indicada e deve ser realizada somente se houver suspeita de doença metastática (5). Ao exame microscópico, são identificados áreas de osso parcialmente ou completamente necrótico e restos de exsudados fibrinosos, acompanhados por um infiltrado inflamatório formado por neutrófilos, eosinófilos, histiócitos e células plasmáticas (7). O osso necrótico apresenta perda de osteócitos, reabsorção periférica e colonização bacteriana. Assim, a osteonecrose maxilomandibular possuem características que incluem osso necrosado com colônias de bactérias e tecido de granulação, bem como diminuição da vascularização e número de osteoblastos (3,8,13).

Alguns marcadores séricos têm sido sugeridos para analisar o risco de osteonecrose em pacientes submetidos a procedimentos invasivos nos maxilares durante a terapia com bisfosfonatos. O telopeptídeo C do colágeno tipo I (CTX) é considerado um marcador importante da atividade osteoclástica e pode ser indicado para monitorar os níveis de reabsorção óssea em alguns casos (2,17). Divide-se em três categorias: Alto, médio e baixo risco (2).

- Alto risco < 100 pg/mL
- Médio risco 100 – 150 pg/mL
- Baixo risco > 150 pg/mL.

Prevenção

Antes de o paciente ser submetido ao tratamento com bisfosfonatos, ele deve passar por avaliação odontológica prévia, a fim de que uma boa saúde oral seja alcançada antes do início do uso dos medicamentos para minimizar a probabilidade do desenvolvimento da osteonecrose. O tratamento deve incluir a extração de dentes, terapias endodônticas conservadoras de dentes com bom prognóstico; esplintagem para dentes com problemas periodontais, grau um ou dois de mobilidade, em pacientes com boa higiene dental e extração de dentes em pacientes cuja higiene dental é deficiente; e a identificação e tratamento de bolsas periodontais. Toda a cirurgia oral necessária deve ser completada antes do início do tratamento com bisfosfonatos ou denosumab (7,13,14). Caso seja necessária a realização, o início da terapia com bisfosfonatos deve ser adiado pelo menos um mês, para permitir a cicatrização óssea adequada, e requer terapia antibiótica profilática (7,13). Ainda que uma pequena parte de pacientes que usam bisfosfonatos desenvolva osteonecrose dos maxilares espontaneamente, a maioria só a desenvolvem após uma intervenção cirúrgica dento alveolar (8,14).

Para os pacientes que se beneficiam de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) apoia uma abordagem multidisciplinar para o tratamento. A abordagem deverá incluir uma consulta com um profissional da área

odontológica adequada em conjunto com médicos, farmacêuticos e outros profissionais da saúde para informar às pessoas que administram bisfosfonatos dos possíveis efeitos colaterais e sugerir medidas de precaução que podem minimizar o risco de osteonecrose (7,8,14,16). Estas medidas incluem a prática de uma adequada higiene oral, agendando exames dentários regulares, profilaxia dentária, controle periodontal e de cáries. A importância destes cuidados deve ser explicada aos pacientes, e estes devem ainda ser instruídos no sentido de relatar precocemente ao profissional da saúde qualquer dor, edema ou exposição óssea na cavidade oral (8,13,14,18).

A importância para o rastreio precoce de problemas dentais, e o início do tratamento odontológico adequado, não só irá diminuir a incidência da osteonecrose dos maxilares, mas também trazer benefícios à saúde oral de todos os pacientes (5,7,13,16).

Sinais e sintomas

A primeira manifestação relatada por pacientes simulam abscesso dentário, odontalgia, osteomielite ou trauma por prótese. E também geralmente há relatos de dor, halitose, disfagia, além de úlceras que não reparam. Alguns pacientes também podem desenvolver fístula, parestesia, comunicação buco sinusal, alterações periodontais e infecções inexplicáveis em tecido mole (19).

A AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) definiu os estágios para descrever a apresentação da doença e facilitar a estratificação adequada dos pacientes:

- Estágio 0 - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos não específicos, alterações radiográficas e sintomas.
- Estágio 1 – Exposição/necrose óssea, assintomáticos, sem evidências de sintomatologia.
- Estágio 2 – Exposição/necrose óssea, infecção (dor, eritema com ou sem drenagem purulenta).

- Estágio 3 – Exposição /necrose óssea, infecção. Um ou mais dos seguintes: fratura patológica, fístula extraoral, osteólise envolvendo o bordo inferior da mandíbula (9,11,14).

Tratamento

Ainda não foram comprovadas medidas totalmente eficazes em relação à osteonecrose causada por bisfosfonatos, pois esta é uma descoberta recente, o que torna mais difícil o tratamento desses pacientes (11,16). Os objetivos do tratamento para pacientes com diagnóstico estabelecido são eliminar a dor, minimizar a progressão, infecção ou ocorrência de necrose óssea (14).

O tratamento é preconizado de acordo com o estágio apresentado sendo:

- Estágio 0 - O tratamento inclui o uso de medicação para dor e antibióticos.
- Estágio 1 - O tratamento deve ser conservador com uso de uma solução irrigadora como a clorexidina por exemplo. É feito acompanhamento clínico trimestral, educação do paciente e revisão de indicações para a terapia contínua com bisfosfonatos.
- Estágio 2 - Uma terapêutica antibiótica sistêmica deve ser associada à solução irrigadora (7,9,11,17). A escolha do antibiótico depende dos patógenos envolvidos, da tolerância do paciente e do seu custo. Não se sabe se as drogas com maior afinidade para o osso são mais eficazes no tratamento das infecções. A penicilina é o antibiótico de escolha preconizado, nos pacientes alérgicos à penicilina, quinolonas, metronidazol, clindamicina, ou eritromicina, são os fármacos escolhidos (9,14). A duração da terapia ainda não foi totalmente definida. A opção antibiótica deverá ser orientada por culturas microbiológicas. Em alguns casos, pode ser necessária a manutenção prolongada de antibioticoterapia. O uso de analgésicos é frequente para o controle da dor. Os debridamentos cirúrgicos devem ser apenas superficiais (7,14).
- Estágio 3 - são utilizadas todas as medidas referidas no estágio 2, embora os debridamentos cirúrgicos sejam mais agressivos, de modo a conseguir-se um controle mais prolongado da infecção e da dor, que é caracteristicamente severa. A cirurgia é, portanto, indicada para pacientes

com osteonecrose cuja doença não responda a abordagens conservadoras. Os seguintes princípios cirúrgicos foram propostos para a remoção de osso necrótico (9,14). Independentemente do estágio da doença, devem ser extraídos os fragmentos ósseos móveis, desde que isto não implique a exposição do osso saudável. A extração de dentes em osso envolvido pode ser realizada sem previsível exacerbação da doença (7,9,11).

Terapias para tratamento da osteonecrose por bisfosfonatos são variadas e integram o uso de múltiplos tratamentos como já citado anteriormente, por se tratar de uma condição relativamente nova, não há um protocolo terapêutico baseado em evidências científicas. Além das opções estabelecidas de tratamento conservador e cirúrgico, vários tratamentos adjuvantes são usados como: (2,5,6,13).

- Irrigação local com soluções antimicrobianas, clorexidina 0,12% ou peróxido de hidrogênio (2,5,6).
- Sequestrectomia, para retirada de fragmento ósseo desvitalizado, ou seja, sem circulação local (8,15).
- Oxigenação hiperbárica, tratamento que mais gera controvérsias, pois não é aceita por diversos estudos, devido à ausência de resultados consistentes, e também devido ao seu alto custo (8).
- Laserterapia de baixa intensidade, devido às suas propriedades biomoduladoras, anti-inflamatórias e analgésicas pode ser útil como tratamento adjuvante a estas lesões (5,8,13).
- Uso de plasma rico em plaquetas (PRP), material autólogo que tem como objetivo auxiliar na remodelação, na cura e cicatrização dos tecidos moles e duros, através da concentração de fatores de crescimento contidos nas plaquetas e que são liberados durante o processo de centrifugação para a obtenção das membranas de L-PRF (2).
- Ozonioterapia: O gás ozônio funciona como antimicrobiano e estimulante do reparo tecidual, promovendo o reparo do tecido ósseo e prevenindo superinfecções por meio da preservação do sistema antioxidante, estímulo do sistema circulatório aumentando os glóbulos

vermelhos e conseqüentemente a concentração de hemoglobina e estimulando o metabolismo de cálcio, ferro e fósforo. O ozônio também age como analgésico quando administrado em doses terapêuticas e não traz prejuízo aos tecidos (17).

- Baixas doses de paratormônio, um anabolizante hormonal ósseo que atua aumentando a atividade metabólica dos osteoclastos e osteoblastos direta ou indiretamente (9).

No entanto, deve-se notar que essas técnicas produziram resultados conflitantes e ainda não foram avaliadas em estudos clínicos prospectivos controlados (1,9,11,16). Entretanto, os estudos afirmam predileção por tratamentos não invasivos, apenas para controle da infecção, da progressão da lesão e sintomatologia (11). Estudos relatam que antibioticoterapia isoladamente ou em combinação com outra modalidade terapêutica é mais eficiente do que quando associada à cirurgia ou debridamento ósseo (8,11,15,18). Muitas vezes, a cura total não é obtida e os pacientes podem conviver com algum grau de exposição óssea por anos (15).

Conclusão

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma condição rara e potencialmente séria e tem aumentado muito a incidência nos dias atuais. Estudos mostraram que os bisfosfonatos usados na terapia da osteoporose possuem um grande envolvimento com a manifestação da ONM. A forma de administração intravenosa traz mais riscos para o desenvolvimento da ONM do que por via oral.

O tratamento dos pacientes com esta patologia tem gerado discussões, pois, os resultados são imprevisíveis e variados. Sendo assim, a melhor conduta é a prevenção afim de que os profissionais atuem de forma multidisciplinar orientando os pacientes em relação aos efeitos colaterais dos medicamentos, bem como da importância de um controle das condições bucais e sistêmicas do paciente acometido. Assim, é necessário que todos os pacientes passem por avaliação odontológica prévia ao uso das medicações. É importante que os estudos sobre a ONM relacionada a medicamentos

continuem, para que protocolos de tratamento sejam estabelecidos e ajudem a melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Agradecimentos

Agradecemos a nossa orientadora Dra. Cizelene do Carmo Faleiros pela dedicação! Seu apoio, atenção e incentivos foram essenciais para que este trabalho fosse concluído satisfatoriamente. A professora Nayara pela ajuda e correções. A todos os professores do curso, que foram importantes em nossa vida acadêmica e no desenvolvimento da nossa base profissional. E aqueles que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, o nosso muito obrigada!

REFERÊNCIAS

1. Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol* [serial on the internet]. 2018. [cited 2018 out 31] 84(1), 102-8. Available from: http://www.scielo.br/pdf/bjorl/v84n1/pt_1808-8694-bjorl-84-01-0102.pdf
2. Pinto CSM. Osteonecrose relacionada ao uso de medicamentos. [Dissertação]. [internet]. Coimbra: Universidade de Coimbra. 2016. [acesso em 31 out 2018]. Disponível em: <https://eg.uc.pt/bitstream/10316/33581/1/Trabalho%20final%20imprimir.pdf>
3. Caldas RJ, Pontes JRM, Antunes HS. Osteonecrose dos Maxilares induzida por bifosfonatos: Relato de caso. [periódico da internet]. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2009. [acesso em 31 out 2018]; 55(2), 151-155. Disponível em: http://www1.inca.gov.br/rbc/n_55/v02/pdf/09_relato_casos.pdf
4. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or nonsurgical treatment?. *Oral Diseases*. [serial on the internet]. 2018 [cited 2018 nov 28]; (24): 238-242. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.12764>
5. Sven O, Christoph P, Tim VW, Niepel D, Schiodt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*. [serial on the internet] 2018 [cited 2018 set 23]; (69) 177–187. Available from : [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(18\)30101-4/abstract](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(18)30101-4/abstract)
6. Duque MGB, Ribeiro AS, Burzlaff JB, Silveira VS, Tonietto L, Calcagnotto T. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso [periódico na Internet].2017 [acesso em: 25 set 2018]; *RFO, Passo Fundo*. (22)3.368-373. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905019/7612.pdf>
7. Nicolatou G, Mendes RA, Ripamonti C, Niepel D. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and*

- Oral Radiology. [serial on the internet]. 2018 [cited 2018 set 30] (0):1-19. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440318311933/pdf?md5=99240bd138c993a0996a73288872dca9&pid=1-s2.0-S2212440318311933-main.pdf>
8. Thomé ACA. Osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos [tese] [internet]. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz; 2015. [acesso em 30 out 2018]. Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/10867/1/Thom%c3%a9%2c%20Ana%20Carolina%20Antunes.pdf>
 9. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos: Uma Patologia Secundária Grave. [periódico da internet]. Arq Med. 2009. [acesso em 28 out 2018]; 23(5): 181-185. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0871-34132009000500003&lng=pt.
 10. Núcleo de Farmacovigilância do Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. [homepage na internet]. Uso de bisfosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula. [acesso em 06 out 2018]. Disponível em: http://www.cvs.saude.sp.gov.br/zip/ALERTA%20_Bifosfonatos_setembro2013.pdf?fbclid=IwAR2T5NKzXZntycmCqbojielm6ojhZM8dRzlekgpdsDqn4yyQK4fOyNatHLg
 11. Scaff CV. Implantes dentários e osteonecrose relacionada a medicamentos: revisão de literatura. [dissertação] [internet]. Londrina: Universidade Estadual de Londrina. 2017. [acesso em 30 out 2018]. Disponível em: <http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2017/CAROLINE%20VIEIRA%20SCAFF.pdf>
 12. Zanata A, Felin CG, Bona MC, Sawazaki R, Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. [periódico da internet]. Rev. Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial. 2014. [acesso em

- 29 out 2018]; 55(2), 65-128. Disponível em: <http://www.elsevier.es/en-revista-revista-portuguesa-estomatologia-medicina-dentaria-330-articulo-osteonecrose-mandibular-associada-ao-uso-S1646289014000284>
13. Bari LM; Pillusky FM, Pasini MM, Danesi CC. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Uma revisão de literatura [periódico na internet] 2016 [acesso em 29 de maio de 2019]; 28 (2) 126-134. Disponível em:
http://arquivos.cruzeirosuleducacional.edu.br/principal/old/revista_odontologia/pdf/maio_agosto_2016/Odonto_02_2016_126-134-1.pdf
14. Vieira LPG; Desenvolvimento de material informativo sobre osteonecrose maxilar relacionado ao uso de bisfosfonatos [dissertação] [Internet] Londrina: Universidade Estadual de Londrina; 2014. [acesso em 29 de maio de 2019]; Disponível em:
<http://www.uel.br/graduacao/odontologia/portal/pages/arquivos/TCC2014/LARISSA%20PAULA%20GON%C3%87ALVES%20VIEIRA.pdf>
15. Borjaille BP, Brandão LR., Hasegawa TM, Rosa RF, Antônio SF, Chahade WH. Osteonecrose e Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. [periódico da internet] Rev. Bras. Reumatol. 2006. [acesso em 28 out 2018]; 46(1): 36-44. Disponível em:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042006000700007&lng=en.
16. Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonatos de sódio [periódico na Internet]. 2010 [acesso em : 29 de maio de 2019]; 12(1): 86-92. Disponível em:
<http://www.publicacoes.ufes.br/index.php/RBPS/article/viewFile/290/203>
17. Rodrigues RCS, Ozonioterapia em paciente com osteonecrose mandibular. Relato de caso [TCC] [Internet]. Brasília. Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília; 2016. [acesso em 30 de agosto de 2019]. Disponível em:
http://bdm.unb.br/bitstream/10483/17010/1/2016_RobertaCamilaRodrigues_tcc.pdf

18. Poleti ML. O que o cirurgião dentista precisa saber sobre bisfosfonatos [periódico na Internet]. 2009 [acesso em 30 agosto de 2019]; 21(1) FOL. 74-76. Disponível em: <https://www.metodista.br/revistas/revistas-unimep/index.php/Fol/article/download/74/29>