

**UNICESUMAR - UNIVERSIDADE DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATO:**  
**RELATO DE CASO**

**IZABELA RIBEIRO BARBOSA**

MARINGÁ – PR

2020

Izabela Ribeiro Barbosa

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATO:  
RELATO DE CASO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da UniCesumar – Universidade de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Fábio Vieira de Miranda.

MARINGÁ – PR

2020

**FOLHA DE APROVAÇÃO**  
**IZABELA RIBEIRO BARBOSA**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATO:**  
**RELATO DE CASO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da UniCesumar – Universidade de Maringá como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Odontologia, sob a orientação do Prof. Dr. Fábio Vieira de Miranda.

Aprovado em: \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

BANCA EXAMINADORA

---

Prof. Dr. Fábio Vieira de Miranda – UniCesumar

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. Elen Tolentino – UEM

---

Prof<sup>a</sup>. Me. Doutoranda Gabriela Moura Chicrala – FOB USP

# **OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATO: RELATO DE CASO**

Izabela Ribeiro Barbosa

## **RESUMO**

O tecido ósseo se remodela constantemente ao longo da vida, e alterações nesse processo de renovação celular acarreta problemas ósseos, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e neoplasias, entre outros. Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos anti-reabsortivos utilizados no tratamento de doenças do metabolismo ósseo, controlando a atividade dos osteoclastos. Os BFs podem ser divididos entre não-nitrogenados e nitrogenados, sendo estes mais potentes e capazes de permanecer depositados nos ossos por muitos anos. Um efeito colateral grave do uso dessas medicações é a osteonecrose dos maxilares (ONJ), que se desenvolve por conta da alta taxa de remodelação óssea dessa região. A ONJ é uma doença que causa necrose óssea principalmente na cavidade oral, iniciada, geralmente, a partir de injúrias aos tecidos bucais e procedimentos odontológicos invasivos, podendo causar desde dor e alteração da função neurossensorial da região maxilar a limitações funcionais e redução da qualidade de vida causadas por grande perda de massa óssea. A literatura ainda não determinou um protocolo universal para o tratamento dos diferentes estágios da ONJ, havendo debate sobre a escolha do tipo de tratamento e o momento correto de realizá-lo. O profissional odontólogo deve estar preparado para lidar com casos de pacientes acometidos pela patologia, uma vez que o número de pacientes sob terapia com bisfosfonatos vem aumentando ao longo dos anos. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo reunir as hipóteses acerca da fisiopatologia da doença, suas manifestações clínicas, risco de desenvolvimento, prevenção e tratamento das lesões de ONJ já estabelecidas. .

**Palavras-chave:** Osteonecrose. Bisfosfonatos. Patologia bucal.

## **JAW OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH THE USE OF BISPHOSPHONATE: CASE REPORT**

### **ABSTRACT**

Bone tissue constantly remodels throughout life, and changes in this process of cell renewal cause bone problems, such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and neoplasms, among others. Bisphosphonates (BFs) are anti-resorptive drugs used in the treatment of diseases of bone metabolism, controlling the activity of osteoclasts. BFs can be divided between non-nitrogen and nitrogen, which are more potent and able to remain deposited on the bones for many years. A serious side effect of using these medications is osteonecrosis of the jawbone (ONJ), which develops due to the high rate of bone remodeling in this region. ONJ is a disease that causes bone necrosis mainly in the oral cavity, usually starting from injuries to the oral tissues and invasive dental procedures, which can cause everything from pain and alteration of the sensorineural function of the maxillary region to functional limitations and reduced quality of life caused by great loss of bone mass. The literature has

not yet determined a universal protocol for the treatment of the different stages of ONJ, with debate about the choice of the type of treatment and the correct time to perform it. The dental professional must be prepared to deal with cases of patients affected by the pathology, since the number of patients undergoing therapy with bisphosphonates has been increasing over the years. This bibliographic review aims to gather hypotheses about the pathophysiology of the disease, its clinical manifestations, risk of development, prevention and treatment of already established ONJ injuries.

**Keywords:** Osteocresis. Diphosphonates. Pathology, oral.

## 1 INTRODUÇÃO

O esqueleto é um órgão que sofre remodelações constantes ao longo de sua vida útil, a fim de manter sua integridade estrutural (RAISZ, 1999). A remodelação óssea é um processo dinâmico que resulta das atividades dos osteoclastos, células que reabsorvem osso, e dos osteoblastos, células que formam osso e repõem o local reabsorvido. Quando a atividade dos osteoclastos se torna desenfreada, ocorrem o que chamamos de reabsorções ósseas patológicas (ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006).

Os bisfosfonatos (BFs) vêm sendo utilizados desde a década de 1960 para tratar doenças do metabolismo ósseo, como metástases ósseas, espondilite anquilosante, mieloma múltiplo, doença de Paget, doenças do metabolismo do cálcio, entre outras (BROZOSKI et al., 2012; SCANSETTI et al., 2013). São drogas sintéticas antirreabsortivas que agem diminuindo a reabsorção óssea pelos osteoclastos, reduzindo sua função e tempo de vida útil, além de inibirem mediadores da inflamação, o que influencia na recuperação e reparo de lesões ósseas (ANDRADE, 2014).

Ao longo dos anos de sua aplicação clínica, foi-se descobrindo efeitos colaterais relacionados ao seu uso. Foi em 2003, através de um estudo de Marx, que os primeiros relatos de casos relacionando osteonecrose dos maxilares (“osteonecrosis of the jaw” – ONJ) com o uso de bisfosfonatos foi publicada (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014; MARX, 2003). Desde então, inúmeros estudos vêm associando a patologia nos maxilares ao uso da medicação.

A osteonecrose associada a bisfosfonatos, do inglês “medication related osteonecrosis of jaw” (MRONJ) (CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018), se dá pela presença de osso necrótico na região maxilo-mandibular que persista por mais de 8 semanas, em paciente que faça ou tenha feito tratamento com BFs ou antiangiogênicos e não tenha histórico de tratamento radioterápico ou de doença metastática local (RUGGIERO et al, 2014). Sua incidência está relacionada ao tipo de medicação, frequência, dose e método de administração da droga (BASSO et al, 2020).

A ONJ se desenvolve mais frequente em mandíbula (73% dos casos), mas também há relatos da doença em maxila (22,5%) ou em ambos os maxilares (4,5%). O uso de próteses dentárias por pacientes oncológicos tratados com determinados tipos de BFs também está relacionado ao surgimento da doença (RUGGIERO et al., 2014). Marx (2003) relatou que a maioria dos casos de MRONJ se iniciou a partir de uma exodontia (MARX, 2003).

Uma pesquisa realizada no município de Juiz de Fora, Minas Gerais - Brasil, entre 2017 e 2018, avaliou o conhecimento de 101 cirurgiões-dentistas (CDs) acerca da MRONJ e

suas implicações, bem como sobre a conduta clínica frente à doença. Os pesquisadores relataram que 59.18% dos profissionais avaliados possuíam conhecimento sobre medicações antirreabsortivas, porém, a proporção de profissionais que encaminhariam o paciente foi maior que o grupo que realizaria procedimentos nesses pacientes, e dos 101 CDs avaliados, 72,73% relataram desconforto ao atender um caso de MRONJ (MARLIÉRE et al., 2019). Dessa forma, ainda se faz necessário um trabalho educativo rigoroso para promover o conhecimento entre os CDs frente ao assunto.

Diante do exposto, o objetivo deste trabalho é a revisão bibliográfica acerca do tema: “Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos”, através de artigos e livros que discorram sobre o tema, correlacionando pesquisas e resultados, a fim de explicar sobre o desenvolvimento, causas e complicações da MRONJ, bem como abordar sobre seu diagnóstico clínico e a melhor conduta odontológica a ser realizada frente ao paciente que apresente a patologia.

Este trabalho não contou com qualquer tipo de pesquisa prática ou experimental. A pesquisa se baseou através de artigos científicos e outras publicações, tendo como fontes de pesquisa científicas as bases de dados das bibliotecas online Scielo, PubMed, BVS, Europe PMC e em veículos de busca, como o Google Acadêmico. Também foram utilizados como fontes de pesquisa livros didáticos. As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram: Bisfosfonatos, Osteonecrose dos maxilares, Biomarcadores, Terapia fotodinâmica, Piezocirurgia. Os critérios para a seleção dos artigos incluem a relevância para o tema.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 FISILOGIA ÓSSEA**

O tecido ósseo é o elemento principal do esqueleto, tendo como funções fornecer suporte aos tecidos moles, proteger órgãos vitais e a medula óssea (formadora das células do sangue), além de que, dentre outras funções, também funciona como depósito de cálcio, fosfato e outros íons, controlando a entrada e saída destes, bem como suas concentrações, nos líquidos corporais (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Segundo Hall (2017), o osso é composto por uma matriz orgânica resistente, fortalecida por depósitos de sais de cálcio. A matriz orgânica é composta em sua maior parte por fibras colágenas, responsáveis por conferir resistência à tração; o restante é preenchido

por substância fundamental, constituída por líquido extracelular e proteoglicanos, proteínas formadas principalmente por sulfato de condroitina e ácido hialurônico, e ajudam a controlar a deposição dos sais de cálcio (HALL, 2017). A parte inorgânica da matriz óssea é formada, principalmente, por fosfato e o cálcio, apresentando também bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato em menores quantidades (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). A hidroxiapatita, cristal formado por cálcio e fosfato, é o mineral mais predominante no tecido ósseo, cuja estrutura química é:  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  (HALL, 2017). Este mineral se associa às fibras colágenas, conferindo rigidez e resistência mecânica ao osso (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Parte importante da produção óssea se inicia a partir dos osteoblastos, que produzem fibras colágenas, que se transformam em osteoide, material parecido com a cartilagem que confina certa quantidade de osteoblastos em seu interior. A partir de então, essas células aprisionadas recebem o nome de osteócitos. Logo, os sais de cálcio se precipitam nas superfícies das fibras colágenas até formar o produto final, os cristais de hidroxiapatita. A regulação desse processo depende, em grande parte, do pirofosfato, que inibe a cristalização da hidroxiapatita e a calcificação do osso. Por sua vez, os níveis de pirofosfato são regulados por, pelo menos, três outras moléculas, entre elas fosfatase alcalina não específica de tecido (TNAP), que quebra o pirofosfato e controla seus níveis, regulando, assim, o processo de calcificação óssea (HALL, 2017).

O osso é revestido interna e externamente por uma camada altamente vascularizada, conhecida como, respectivamente, endóstio e perióstio. Ambos têm a função comum de nutrir o tecido ósseo. O endóstio é composto por uma fina camada de células osteogênicas e fornece novos osteoblastos após traumatismos mecânicos. O perióstio, que reveste o osso externamente, possui uma camada interna que possui células osteoprogenitoras – “formadoras de osso”, semelhantes aos fibroblastos, que se multiplicam e se diferenciam em osteoblastos. Já sua camada mais interna contém fibras colágenas e fibroblastos (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; BORGES, 2019).

Histologicamente, o tecido ósseo é o mesmo em toda a sua extensão, porém, macroscopicamente e baseando-se na sua porosidade, o osso é dividido em compacto e esponjoso (BORGES, 2019). O tecido ósseo compacto é denso, duro, e compõe a parte externa de um osso; o esponjoso constitui a parte interna do osso e é poroso, vascularizado, contendo entre seus espaços medula óssea (VAN DE GRAFF, 2003).

As principais células contidas no tecido ósseo são: Células osteogênicas, que fornecem osteoblastos e osteoclastos frente a um trauma; Osteoblastos, células formadoras de osso,



também responsável pela sua mineralização; Osteócitos, células ósseas maduras derivadas dos osteoblastos, que mantém o tecido ósseo saudável por secretar enzimas e influir minerais nos ossos; Osteoclastos, que promovem degradação enzimática do osso; e Células de Revestimento Ósseo, derivadas dos osteoblastos, que promove a manutenção da homeostase, controlando a concentração de cálcio e fosfato entre sangue e osso (VAN DE GRAFF, 2003; ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006).

## 2.2 REMODELAGEM ÓSSEA

O osso é um tecido dinâmico e ativo que se renova constantemente ao longo de sua vida útil (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015). O tempo de vida útil de um osteoblasto/osteócito é, em média, 150 dias (NEVILLE, 2009; MARX, 2003). A ativação osteoclástica se inicia a partir do contato destas células com a matriz óssea mineralizada da superfície do osso, cuja exposição é provocada pelos osteoblastos/células de revestimento ósseo (ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006). Os osteoclastos emitem prolongamentos em direção ao osso, secretando enzimas proteolíticas e ácidos, como o cítrico e o láctico. Estes dissolvem sais ósseos enquanto as enzimas digerem a matriz orgânica do osso. As pequenas partículas e cristais ósseos remanescentes são fagocitados pelos próprios osteoclastos. A partir da ação osteoclástica, os osteoblastos instantaneamente iniciam uma formação óssea local (GUYTON & HALL). Qualquer fator que perturbe esse equilíbrio causará alterações na qualidade e quantidade do tecido ósseo neoformado (HIENZ; PALIWAL; IVANOVSKI, 2015).

A neoformação óssea ocorre com a migração de células osteoprogenitoras e diferenciação dos osteoblastos. Este processo é regulado por fatores sistêmicos e locais, como os hormônios, citocinas e fatores de crescimento que agem nos osteoblastos (ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006), tais como paratormônio (PTH), secretado pelas glândulas paratireoides, 1,25 dihidroxivitamina D3, esteróides sexuais, prostaglandinas (PGs), citocinas (Interleucina-1, Interleucina-6 e Interleucina-11), TGF- $\beta$  (fator de crescimento transformador beta, ou transforming growth factor beta, em inglês). A calcitonina, produzida pela glândula tireoide, é uma potente inibidora da reabsorção óssea durante o desenvolvimento do esqueleto, mas seu papel na regulação fisiológica do cálcio em humanos adultos não parece ser muito relevante. Sob influência desses fatores, os osteoblastos liberam moléculas que provocam a migração e adesão à superfície óssea a ser reabsorvida, controlando, assim, a

atividade dos osteoclastos (ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006; JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017; RAISZ, 1999).

O PTH é um potente estimulador da reabsorção óssea que regula a concentração de cálcio sérico (RAISZ, 1999) e estimula diretamente a atividade dos osteoblastos e osteoclastos de maneira indireta (MAAHS et al., 2011). Os osteoclastos não possuem receptores de PTH, sendo o ativador de receptor para o Fator Nuclear K $\beta$  (RANKL), uma molécula de superfície, a proteína osteoblástica responsável por fazer essa sinalização. Os osteoblastos possuem esses receptores, nos quais o PTH se liga para estimular a síntese de RANKL, chamada ligante de osteoprotegerina (OPGL). O RANKL se liga aos seus receptores RANK (proteína transmembrana) nos pré-osteoclastos, provocando sua diferenciação em osteoclastos maduros, responsáveis pela reabsorção óssea. A presença do RANKL interfere diretamente na sobrevivência e desenvolvimento dos osteoclastos, bem como outros fatores (PEREIRA; PEREIRA, 2004; GUYTON & HALL; ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006).

A osteoprotegerina (OPG) é uma citocina antagonista produzida primariamente pelos osteoblastos, que regula negativamente a formação e ativação dos osteoclastos. Seu mecanismo de ação é através da ligação desta ao RANKL, bloqueando a ligação RANK-RANKL, fazendo com que a diferenciação celular e atividade osteoclástica seja controlada através da inibição da diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos maduros (PEREIRA; PEREIRA, 2004; ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006; GUYTON & HALL).

O RANK, RANKL e a OPG são membros da superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral (TNFR) e são as três moléculas-chaves para o metabolismo da osteoclastogênese (PEREIRA; PEREIRA, 2004; ANDIA; CERRIB; SPOLIDORIO, 2006; SANTOS; OLIVEIRA; FELIX, 2011). A atividade dos osteoclastos é regulada pela via de sinalização RANK/RANKL/OPG. O aumento nos níveis de RANKL ou diminuição de OPG aumenta a taxa de reabsorção óssea (AGHALOO; HAZBOUN; TETRADIS, 2015).

O hormônio sistêmico mais importante no controle da renovação óssea fisiológica é o estrogênio, cuja deficiência provoca um aumento da remodelação óssea, no qual a destruição óssea supera a formação de osso, problema que atinge comumente mulheres na pós-menopausa e homens com alterações no receptor e/ou na síntese de estrogênio (RAISZ, 1999).

### 2.3 OS BISFOSTONATOS

Os bifosfonatos (BFs) são drogas sintéticas cujo mecanismo de ação é reduzir a reabsorção óssea, estimular atividade osteoblástica e promover a apoptose de osteoclastos (SCANSETTI et al., 2013). São utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo, causando sua reabsorção (ANDRADE, 2014), como metástases ósseas, mieloma múltiplo, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio, osteopenia, osteogênese imperfeita e, principalmente, osteoporose (BROZOSKI et al., 2012; DI NISIO et al., 2015).

No organismo, são análogos ao pirofosfato, inibidor natural da reabsorção óssea. Este, por possuir um átomo central de oxigênio, sofre rápida degradação enzimática e não se mostra eficaz no tratamento de doenças ósseas; os BFs, por sua vez, possuem um átomo central de carbono, e não há enzima capaz de quebrar sua ligação, o que faz com que estes sejam mais eficazes (CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018).

Os BFs são classificados em dois grupos: não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato) e nitrogenados (ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, alendronato e zoledronato) (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013). Os não nitrogenados, chamados de bisfosfonatos de primeira geração, competem com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos, provocando apoptose, porém são rapidamente metabolizados, o que diminui seu potencial de ação. Já nos BFs nitrogenados, também conhecidos como aminobisfosfonatos, há a adição de uma cadeia de nitrogênio, que interrompe a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função dos osteoclastos, induzindo à apoptose (CARVALHO et al., 2010; CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018), e também induz os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos (BROZOSKI et al., 2012).

A metabolização dos BFs nitrogenados é alterada, com maior tempo de ação, o que provoca maior acúmulo nos ossos (PASSERI; BÉRTOLO; ABUABARA, 2011) e, conseqüentemente, aumenta sua potência (POUBEL et al., 2012; HELLSTEIN et al., 2011). Desta maneira, o medicamento diminui a taxa de reabsorção óssea, sendo eficaz na limitação da hipercalcemia em algumas doenças malignas e a redução da osteólise em metástases ósseas e doença de Paget (MARX, 2003). Essa retenção prolongada da substância nos ossos pode ultrapassar o período de dez anos, podendo afetar o processo de remodelação óssea por muito tempo após a interrupção do tratamento (ANDRADE, 2014; BASSO et al, 2020; NEVILLE, 2009).

Estes medicamentos podem ser utilizados por via oral (VO) e/ou intravenosa (IV). Por via oral são utilizados principalmente no tratamento da osteoporose, doença de Paget e

osteogênese imperfeita da infância (BROZOSKI et al., 2012; PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014). Já a por via IV são utilizados principalmente em pacientes oncológicos que apresentam mieloma múltiplo, metástases ósseas e hipercalcemia maligna. O pamidronato e o zoledronato, de administração IV, e o alendronato, via oral, têm sido os mais administrados (SCANSETTI et al., 2013; RUGGIERO et al., 2014; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010).

TABELA 1 - PRINCIPAIS BFS ATUAIS E SUAS CARACTERÍSTICAS

<b>Nome genérico</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Indicação clínica</b>	<b>Potência antireabsortiva</b>	<b>Via de administração</b>
Etidronato	Didronel®	Paget	1	IV
Tiludronato	Skelid®	Paget	10	VO
Clodronato	Bonefos®	Neoplasias	10	IV/VO
Pamidronato	Aredia®	Paget e neoplasias	100	IV
Alendronato	Fosamax®	Osteoporose	500	VO
Ibandronato	Bonviva®	Osteoporose	1.000	IV/VO
Risedronato	Risedross®; Actonel®	Osteoporose	2.000	VO
Zoledronato	Zometa®	Paget e neoplasias	10.000	IV

FONTE: Tabela adaptada de Andrade, 2014; e Poubel et al., 2012.

Marx (2003) relacionou o uso de BFs, principalmente os nitrogenados, à ocorrência de necrose óssea nos maxilares. Os autores analisaram 36 casos de ONJ em pacientes sob terapia ou que haviam feito tratamento com BFs, especificamente pamidronato (Aredia®) e zoledronato (Zometa®). Nas amostras, 80,5% das exposições ósseas ocorreram em mandíbula, 14% em maxila e 2 5,5% em ambos os maxilares. O processo de necrose óssea se

iniciou a partir de exodontias em 77,7% pacientes, e os restantes desenvolveram a patologia espontaneamente (MARX, 2003).

A fisiopatologia da doença ainda não foi completamente elucidada, porém, estudos mais recentes indicam que o medicamento é citotóxico e induz a apoptose osteoclástica, diminui o recrutamento de osteoblastos adicionais e estimula os osteoblastos a liberarem fator de inibição osteoclástica, o que diminui a taxa de remodelação óssea (CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018; NEVILLE, 2009; MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013), e inibição da angiogênese (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013; DAL PRÁ et al., 2016).

#### 2.4 OS TEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BISFOSFONATOS

O uso de bisfosfonatos, em especial os nitrogenados, vem sendo associado a uma série de efeitos colaterais, como dor musculoesquelética, câncer de esôfago, fibrilação auricular, fraturas atípicas e, principalmente, desde a publicação de Marx (2003), osteonecrose dos maxilares (PALOMAR; JACOMET, 2011; MARX, 2003). Em 2014, a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, ou Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais, em tradução livre), substituiu o termo “osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos” por “osteonecrose dos maxilares associada a medicação” (medication-related osteonecrosis of the jaw – MRONJ) devido ao aumento de casos de necrose óssea em maxila e mandíbula causada por diversas drogas antireabsortivas e terapias antiangiogênicas (RUGGIERO et al., 2014).

A fisiopatologia da doença continua não esclarecida, mas sabe-se que um acúmulo muito grande de bisfosfonato no osso causa uma interrupção significativa na renovação óssea através da inibição da atividade dos osteoclastos (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007; MAAHS et al., 2011). A dinâmica homeostática entre a reabsorção e deposição de células osteoblásticas e osteoclásticas é vital para a manutenção do osso saudável (MANZANO-MORENO et al, 2018; MARX, 2003); e sob o efeito de antirreabsortivos, o osteócito, após um período em atividade, se torna incapaz de manter sua matriz de colágeno e acaba provocando o desenvolvimento de microfraturas, tornando o tecido ósseo local mais frágil (MARX, 2003; NEVILLE, 2009).

Uma possível explicação pela predileção da doença pelos ossos maxilares deve-se a sua alta taxa de remodelação óssea (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007; MAAHS et al., 2011), causada por constantes micro-traumas (SANTOS; OLIVEIRA; FELIX, 2011), presença de dentes e ao possível contato entre o tecido ósseo e o meio bucal.

Tratamentos endodônticos, lesões, traumas, cirurgias ou doenças periodontais podem permitir o contato de microorganismos com o tecido ósseo, desencadeando processos infecciosos. A alta incidência de inflamação e infecção local, em especial por *Actinomyces spp* e a redução da angiogênese (neoformação de vasos sanguíneos) também são apontados como causas da MRONJ. Todos esses fatores aumentam a taxa de renovação óssea dos maxilares (MARX, 2003; CARVALHO et al., 2010; BROZOSKI et al., 2012, RUGGIERO et al., 2014; DI NISIO et al., 2015).

A maior incidência na mandíbula pode ser relacionada à sua menor vascularização em relação à maxila (SANTOS; OLIVEIRA; FELIX, 2011). Marx (2003) relacionou as lesões de início espontâneo à mucosa delgada presente na região posterior da mandíbula, local mais acometido pela doença cujo desenvolvimento se deu involuntariamente (MARX, 2003). Outras hipóteses sobre sua etiopatogenia envolvem citotoxicidade da droga e imunodepressão do paciente (RUGGIERO et al., 2014; AGHALOO; HAZBOUN; TETRADIS, 2015).

A maior prevalência dessa complicação entre mulheres é um reflexo da doença subjacente para a qual os medicamentos estão sendo prescritos (RUGGIERO et al., 2014). Dal Prá et al. (2016) relacionaram o desenvolvimento da doença em pacientes do sexo feminino às alterações hormonais da pós-menopausa (DAL PRÁ et al., 2016), uma vez que a redução dos níveis de estrogênio é uma das principais causas da osteoporose (DAL PRÁ et al., 2016; PASSOS et al., 2010). Dados estatísticos revelam que, no Brasil, 35% a 52% das mulheres com mais de 50 anos são acometidas pela osteoporose (PASSOS et al., 2010).

O maior fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ é a extração dentária (KWON et al., 2009; CARVALHO et al., 2010), sendo este o fator precipitante em 52 a 61% dos casos (RUGGIERO et al., 2014). Alguns outros cofatores para o desenvolvimento da MRONJ envolve tabagismo, etilismo, diabetes melitus, quimioterapia, má higiene oral, predisposição genética, supuração local, terapia com glicocorticoides, uso de próteses dentárias, terapia hemodialítica, terapia com ciclofosfamida, terapia com eritropoietina, hipertireoidismo, hipoproteinemia, obesidade e idade avançada (MAAHS et al., 2011, KHAN et al., 2015; FASSIO et al., 2017; DAL PRÁ et al., 2016).

Em 2005, todos os BFs foram inclusos no rol de medicamentos associados à doença, incluindo as drogas orais (RUGGIERO et al., 2014). A sua ocorrência causada por BFs administrados por via oral é menos frequente, menos grave e responde melhor ao tratamento e debridamento cirúrgico, e isso ocorre pela menor absorção do medicamento quando ministrado VO, por exercer um efeito mais ameno sobre o tecido ósseo (BROZOSKI et al., 2012; MAAHS et al., 2011). Entretanto, o risco ainda existe e varia dependendo do método de

administração, tipo de medicação, dose, protocolo de dosagem e duração da terapia (HELLSTEIN et al., 2011).

Marx, Cillo Jr e Ulloa (2007) realizaram um estudo de casos de MRONJ causada pelo uso crônico e prolongado de BFs VO, no qual foi possível observar um retardo no desenvolvimento de lesões de osso necrótico exposto e também uma diminuição em sua gravidade, em comparação ao tempo de uso da droga e extensão da doença em pacientes sob terapia com BFs IV. Tais descobertas estão relacionadas à má absorção dos BFs orais e menor acúmulo da substância no tecido ósseo (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007; LEE; SUZUKI, 2010). Enquanto o alto acúmulo de dose e dosagem repetida dos BFs IV esgota a capacidade da medula óssea em repor os osteoclastos, a menor potência das drogas orais permite que a medula óssea consiga manter a hemostase do osso após pouco tempo de suspensão do medicamento (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007).

De acordo com a AAOMS, o risco de um paciente em uso de BFs orais desenvolver MRONJ após procedimentos dentoalveolares é de 0,5%. O risco aumenta quando do uso de BFs IV: 1.6 a 14.8% dos casos (RUGGIERO et al., 2014). O tempo de tratamento com BFs em casos em que a doença se desenvolveu foi, em média, de 1,8 anos com o uso de ácido zolendrônico (IV), 2,8 anos com pamidronato (IV) e de 4,6 anos com o uso de alendronato (VO) (VILELA-CARVALHO et al., 2018). Um indivíduo sem diagnóstico de câncer tem chances muito baixas de desenvolver a doença (cerca de 0,10% de chances) (HELLSTEIN et al., 2011). O tempo de uso da medicação é considerado o fator mais crítico para o desenvolvimento da doença (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007).

É consenso na literatura que o risco de desenvolvimento de MRONJ em pacientes em uso de BFs IV é bem mais elevado que em pacientes em terapia com BFs VO (DAL PRÁ et al., 2016). A taxa de risco em pacientes sob tratamento com BFs é de, aproximadamente, 0,019%, podendo chegar a 1% quando em uso prolongado de zoledronato (IV). Pacientes com metástases ósseas estão mais propensos a desenvolver MRONJ que os que tratam de osteoporose, porém, devido à alta quantidade de pacientes com diagnóstico de osteoporose, a administração prolongada de BFs orais, mesmo apresentando menor risco, é mais relevante (SOUSA et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014; DAL PRÁ et al., 2016).

## 2.5 DIAGNÓSTICO DA MRONJ

Algumas patologias orais que provocam necrose óssea, como osteomielite, osteonecrose associada a infecção por herpes zoster, sequestro da cortical óssea lingual,

periodontite ulcerativa necrosante (KHOSLA et al., 2007), osteorradionecrose, osteíte alveolar, trauma e tumores ósseos (PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014) podem ser confundidas com a MRONJ. Nenhuma dessas doenças nos maxilares é considerada MRONJ se não houver o uso de antirreabsortivos ou antiangiogênicos associados (KHOSLA et al., 2007). Dessa forma, a história médica do paciente aliada ao exame clínico das lesões é a melhor ferramenta diagnóstica (KHAN et al., 2015).

O diagnóstico clínico se dá quando o paciente apresenta as seguintes características:

1. Presença de osso necrótico exposto ou que possa ser sondado através de fístula na região maxilofacial que não cicatriza no período de 8 semanas desde sua identificação;
2. Tratamento atual ou prévio com medicações antirreabsortivas ou antiangiogênicas;
3. Ausência de histórico de radioterapia ou doença metastática óssea nos maxilares (RUGGIERO et al., 2014).

A doença pode não apresentar sintomatologia por semanas, meses e até anos, mas pode se tornar sintomática em casos de infecção ou quando a região sofre algum trauma. Os sinais e sintomas mais frequentes são dor localizada, mobilidade dentária, inflamação dos tecidos moles, fístulas não cicatrizantes, drenagem de pus, edema, ulceração, tratos sinusais, parestesia ou anestesia do ramo associado do nervo trigêmeo e sensibilidade alterada na área afetada (KHAN et al., 2015, PAZ; PAIVA; BARBOSA, 2014; MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007; FLEISHER et al., 2010). A dor relacionada apenas à presença de infecção e/ou inflamação local indica que o osso necrótico exposto não é inervado ou vascularizado (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007).

No início, a condição pode não apresentar alterações radiográficas, porém, em casos graves, radiograficamente é possível observar uma imagem radiolúcida mal definida, com aspecto de roído de traça, similar à da osteorradionecrose, com ou sem sequestro radiopaco central, reação periosteal e fístula buco-sinusal (POUBEL et al., 2012; NEVILLE, 2009; JESUS et al., 2019).

Na tabela abaixo podemos observar um sistema de estratificação para determinar os estágios da doença preconizado pela AAOMS:

TABELA 2 - ESTADIAMENTO DA MRONJ

ESTÁGIO	SINAIS CLÍNICOS E RADIOGRÁFICOS E
---------	-----------------------------------



	<b>SINTOMATOLOGIA</b>
Em risco	Ausência de osso necrótico aparente em pacientes tratados com BFs.
Estágio 0	Ausência de osso necrótico, mas achados clínicos inespecíficos (afrouxamento dos dentes na ausência de doença periodontal, fístula não associada a necrose pulpar), alterações radiográficas (perda óssea alveolar ou reabsorção na ausência de doença periodontal, mudanças no padrão trabecular - osso denso e nenhum osso novo nos alvéolos de extração, regiões de osteosclerose, espessamento ou obscurecimento do ligamento periodontal) e sintomas (odontalgia sem causa odontogênica, dor óssea, dor nos seios da face, função neurossensorial alterada).
Estágio 1	Osso exposto e necrótico ou que possa ser sondado através de fístula em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Osso exposto e necrótico ou que possa ser sondado através de fístula, presença de infecção, dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta.
Estágio 3	Osso exposto e necrótico ou que possa ser sondado através de fístula, presença de infecção e ao menos um dos seguintes sinais: osso exposto e necrótico que se estende além da região do osso alveolar, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oro-antral ou nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio nasal.

FONTE: Adaptada de Ruggiero et al., 2014.

## 2.6 MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELAÇÃO ÓSSEA COMO COADJUVANTES NO DIAGNÓSTICO DA MRONJ

Os marcadores bioquímicos são substâncias que refletem a atividade do metabolismo ósseo durante o processo de renovação do osso, processo este que leva à liberação de fatores que fornecem informações sobre as taxas de formação e reabsorção óssea (BANDEIRA et al., 2014). Eles são utilizados clinicamente para monitorar o efeito da terapia anti-reabsortiva,

prever perda óssea e fratura na osteoporose, identificar progressão de artrite reumatóide e a extensão do envolvimento ósseo no câncer metastático e mieloma múltiplo (FLEISHER et al., 2010). Dessa maneira, estudos vêm avaliando os biomarcadores como ferramentas úteis na avaliação do risco e orientação do plano de tratamento da MRONJ.

### 2.6.1 Biomarcador Telopectídeo C-Terminal (CTX)

O Telopectídeo C-Terminal (CTX) é um marcador bioquímico liberado durante a degradação do colágeno tipo I, componente orgânico da estrutura óssea. Desse modo, pacientes com renovação óssea deficiente apresentam baixos níveis de CTX no sangue (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007; DAL PRÁ et al., 2016). Ele tem sido utilizado para indicar a taxa de reabsorção óssea, prever a resposta óssea da terapia antirreabsortiva em mulheres na pós-menopausa e controlar a resposta do organismo frente a terapias com BFs (LEE; SUZUKI, 2010). No entanto, sua utilidade clínica como preditivo do risco de desenvolvimento de MRONJ ainda rende debates na comunidade científica (DAL PRÁ et al., 2016).

Marx, Cillo Jr e Ulloa (2007) avaliaram os níveis séricos de CTX em jejum de 30 mulheres com diagnóstico da doença, sob terapia ou histórico de uso de BFs orais (Fosamax® e Actonel®). A média de CTX sérico de pacientes em tratamento com antirreabsortivos foi baixa, porém aumentou significativamente após 6 meses de interrupção do uso da droga, o que indicou possibilidade de recuperação clínica do tecido ósseo após suspensão da terapia com antirreabsortivos. O crescimento da taxa sérica de CTX foi proporcional ao tempo sem o medicamento, tendo esse aumento uma média de 25,9 e 26,4 pg/ml ao mês. Estabeleceram, então, um protocolo: níveis de CTX abaixo de 100 pg/ml significa alto risco de desenvolvimento de MRONJ; CTX entre 100 e 150 pg/ml abrange pacientes de risco moderado; e níveis séricos de CTX acima de 150 pg/ml representam baixo risco de desenvolvimento da patologia após procedimentos orais invasivos em pacientes que fizeram uso de BFs orais (MARX, 2003; MARX; CILLO JR; ULLOA, 2007).

Kwon et al. (2009) apresentaram um estudo piloto com 18 pacientes em terapia com BFs orais para osteoporose diagnosticados com MRONJ. A patologia se desenvolveu após procedimento invasivo em 14 pacientes, em 1 por conta de prótese desadaptada e 3 espontaneamente. Após a testagem dos níveis de CTX, dos 18 pacientes, 9 estavam no grupo de alto risco, 4 estavam no grupo de risco moderado e 5 estavam no grupo de risco mínimo (baseado no índice proposto por Marx, 2007). Apesar dos achados clínicos corroborarem com

os scores de Marx, os autores não puderam concluir se a gravidade da doença está relacionada aos baixos níveis de CTX sérico (KWON et al., 2009).

Lee e Suzuki (2010) publicaram um estudo que abrangeu 163 pacientes sob terapia com BFs nitrogenados, submetidos a cirurgia oral. Destes, 54 optaram por fazer o teste de CTX sérico em jejum e obtiveram uma média de 160,7 pg/ml. Mesmo após 8 semanas do procedimento invasivo, nenhum paciente apresentou qualquer sinal ou sintoma sugestivo de MRONJ, nem mesmo os que apresentaram níveis mais baixos de CTX. Vinte e seis (26) pacientes suspenderam o uso da droga e refizeram o teste, apresentando um aumento de 66,2 pg/ml por mês, em média. Não foi determinado se há correlação entre os valores de CTX e o risco de desenvolver MRONJ, bem como se a interrupção da terapia com BFs é capaz de evitar a patologia (LEE; SUZUKI, 2010).

Fleisher et al. (2010) compararam a relevância clínica da aplicação dos testes de CTX e controle radiográfico de 123 pacientes com histórico de terapia com BFs submetidos a cirurgias orais ou com diagnóstico de MRONJ. Os resultados sugeriram que o teste sérico não se relacionou com o risco da patologia, mas que o alargamento do ligamento periodontal poderia ser um preditivo do seu desenvolvimento. Entretanto, os autores destacaram a necessidade de estudos mais consistentes para afirmar a tese (FLEISHER et al., 2010).

Dal Prá et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática de diversos estudos prospectivos avaliando a aplicabilidade clínica dos testes de níveis séricos de CTX como preditivo do risco de desenvolvimento de MRONJ. Apesar de algumas pesquisas relatarem sua utilidade, os autores não consideraram que o teste não possui capacidade preditiva para detectar o risco de osteonecrose em pacientes em uso de bisfosfonatos (DAL PRÁ et al., 2016).

Apesar de ainda haver um debate entre autores sobre a utilidade do teste de CTX sérico como preditivo do risco de desenvolvimento de MRONJ, a AAOMS e a ADA não consideram tais biomarcadores seguros para estes fins (RUGGIERO et al., 2014; HELLSTEIN et al., 2011). A Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral (ASBMR) defende que os baixos níveis de CTX são apenas reflexo dos efeitos farmacológicos das terapias antirreabsortivas (KWON et al., 2009). A comunidade médica segue fazendo pesquisas nessa área (RUGGIERO et al., 2014).

## 2.6.2 Biomarcadores de RANK/RANKL/OPG

A via de sinalização RANK/RANKL/OPG, por estar diretamente envolvida ao processo de remodelação óssea, foi também considerada um marcador de renovação óssea (TROUVIN; GOËB, 2010). Alguns poucos estudos foram publicados avaliando a eficácia desse biomarcador como ferramenta confiável para predizer o risco de desenvolvimento de MRONJ.

Çankaya et al. (2013) avaliaram os níveis de RANKL e OPG em 10 ratas após administração de zolendronato intraperitoneal, 3 vezes na semana, durante 10 semanas. Os resultados sugeriram falta de ativação osteoclástica pela diminuição da razão RANKL/OPG, inibindo a homeostase da renovação tecidual óssea e contribuiu para o desenvolvimento da MRONJ (ÇANKAYA et al., 2013).

Di Nisio et al. (2015) compararam osso necrótico de pacientes acometidos por MRONJ (em estágio 3) e osso saudável de pacientes sem diagnóstico da doença, e avaliou os níveis de RANK, RANKL e OPG nas amostras. As amostras de osso necrótico apresentaram expressão gênica 7 vezes maior de RANK, 4 vezes maior de RANKL e 23 vezes menor de OPG. Esses achados indicam que o aumento significativo da taxa da relação RANK/RANKL provoca aumento de diferenciação e ativação dos osteoclastos; e a redução drástica de OPG impede que haja o controle da osteoclastogênese, o que aumenta a reabsorção óssea local (DI NISIO et al., 2015).

Bagan et al. (2017) analisaram os níveis séricos de RANKL e OPG nos estágios 1, 2 e 3 da MRONJ como um potencial biomarcador para a gravidade da doença. Os níveis de RANKL foram menores e os de OPG foram maiores em relação ao grupo controle. A razão RANKL/OPG também foi menor no grupo de pacientes com osteonecrose sob terapia com BFs. Os autores também não relataram diferenças entre os estágios da doença, vias de administração da droga ou localização da lesão (BAGAN et al., 2017).

Com base nos artigos supracitados, a taxa de expressão dos genes de RANK/RANKL/OPG não pode ser considerada um biomarcador seguro para mensurar a gravidade das lesões consequentes da MRONJ.

## 2.7 PREVENÇÃO E TRATAMENTO

Não há uma maneira de prever o risco exato do desenvolvimento de MRONJ. O baixo risco deve ser considerado, mas não eliminado (HELLSTEIN et al., 2011). O manejo do paciente deve ser multidisciplinar. O tratamento odontológico prévio à terapia com BFs diminui significativamente o risco de desenvolvimento da patologia. Exame clínico detalhado

e tomadas radiográficas devem guiar o plano de tratamento. A consulta odontológica preventiva é importante não só para evitar que haja necessidade de tratamentos durante a terapia com BFs, mas também para educar o paciente quanto aos riscos da doença (RUGGIERO et al., 2014; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010; SCANSETTI et al., 2013).

A ausência de um protocolo universal definido provoca discussões (SCANSETTI et al., 2013; KHAN et al., 2015). Porém, o tratamento visa a manutenção da qualidade de vida dos pacientes de risco ou já acometidos pela doença, a partir da educação em saúde e controle da dor e de infecções, prevenindo o agravamento das lesões ou desenvolvimento de novas áreas necróticas na região dos maxilares (BROZOSKI et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014; KHAN et al., 2015; VILELA-CARVALHO et al., 2018; SOUSA et al., 2018; ANDRADE, 2014). As principais diretrizes publicadas propõem tratamentos baseados na classificação de estadiamento clínico do paciente proposto pela AAOMS (VILELA-CARVALHO et al., 2018).

TABELA 3 - ESTRATÉGIAS DE TRATAMENTO DA MRONJ DE ACORDO COM O ESTADIAMENTO DA DOENÇA

<b>ESTÁGIO</b>	<b>TRATAMENTO PROPOSTO</b>
Em risco	Educação do paciente quanto ao risco de desenvolvimento de ONJ.
Estágio 0	Tratamento conservador dos fatores locais, como cárie e doença periodontal. Administração de analgésicos e antibióticos, quando necessário. Monitoramento rigoroso desses pacientes devido ao potencial de progressão da doença.
Estágio 1	Recomendação de uso de enxaguantes antimicrobianos orais, como clorexidina 0,12%. Revisão das indicações para a terapia com BFs juntamente com o médico responsável pelo paciente. Nenhum tratamento cirúrgico imediato é necessário, porém deve haver acompanhamento do caso.
Estágio 2	Recomendação de uso de enxaguantes antimicrobianos orais em combinação com a terapia antibiótica, preferencialmente com penicilinas. A terapia operatória direcionada à redução do volume de osso necrótico pode servir como um complemento à terapia antibiótica.
Estágio 3	Debridamento cirúrgico e, nos casos mais graves, ressecção e

	reconstrução imediata com uma placa de reconstrução ou um obturador. Orientação de uso de enxaguantes antimicrobianos orais, terapia antibiótica e analgésica. Acompanhamento indicado.
--	---

Fonte: Adaptada de Ruggiero et al., 2014.

A terapia conservadora pode, por vezes, não ser suficiente para eliminar as lesões, mas visa sempre a eliminação da dor (KHAN et al., 2015; VILELA-CARVALHO et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014). Ações como educação em higiene oral, tratamento de doenças dentais e periodontais, utilização de enxaguantes bucais antimicrobianos e administração de fármacos são a base do tratamento e devem ser a terapia de escolha indefinidamente ou enquanto não houver progressão da doença (VILELA-CARVALHO et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010; KHAN et al., 2015). O tratamento cirúrgico deve ser adiado sempre que possível, sendo indicado apenas para pacientes no estágio 3 da doença (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010), pois não garante solução pela erradicação do tecido necrótico (POUBEL et al., 2012). Cirurgias dentoalveolares eletivas não devem ser realizadas em caso de ONJ estabelecida (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010).

A AAOMS, em 2009, publicou algumas diretrizes para o tratamento da MRONJ e, uma delas, era a interrupção dos BFs 3 meses antes e 3 meses após o procedimento invasivo como forma de prevenção da doença em pacientes sob terapia antirreabsortiva (RUGGIERO et al., 2009), porém, na edição atualizada do artigo, tal medida só é recomendada em pacientes de alto risco (tempo de uso da medicação excede o limite de 4 anos) cuja condição sistêmica permita a interrupção do tratamento 2 meses antes e 2 meses depois do tratamento cirúrgico. O fator tempo de uso da medicação diminui quando da associação dos BFs com o uso crônico de corticosteroides e/ou antiangiogênicos (RUGGIERO et al., 2014). É importante ressaltar que a suspensão do medicamento deve ser baseada no estado geral do paciente, não unicamente no risco de MRONJ. A supressão do medicamento pode ter consequências sérias como desenvolvimento de metástases ósseas, progressão de lesões osteolíticas e dor (ANDRADE, 2014).

O uso de BFs orais não é tão crítico para o risco de ONJ, portanto, as cirurgias orais eletivas não são contraindicadas, mas o paciente deve estar consciente do risco e deve haver um termo de consentimento assinado pelo mesmo antes de qualquer procedimento invasivo (PASSERI; BÉRTOLO; ABUABARA, 2011; KHOSLA et al., 2007), sendo monitorado rigorosamente no pós-operatório (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010). De todo modo,

estes pacientes apresentam manifestações menos graves e melhor resposta aos tratamentos. Em pacientes oncológicos, o nível de cuidado desses pacientes equivale ao protocolo adotado em pacientes que necessitem fazer tratamento radioterápico em região de face (que aumenta o risco de osteorradioneecrose), que consiste na remoção de todos os fatores de risco locais antes do início da terapia medicamentosa (RUGGIERO et al., 2014). Não é recomendada a realização de cirurgias orais eletivas, priorizando o tratamento endodôntico à exodontia sempre que possível. As avaliações dentais devem continuar ao longo do curso da terapia com bifosfonatos em intervalos de 6 a 12 meses (KHOSLA et al., 2007).

Já os pacientes com MRONJ estabelecida, em casos onde a terapia conservadora não ofereceu solução, a terapia cirúrgica deve ser feita (RUGGIERO et al., 2014; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010). Dentes sintomáticos localizados em área de osso necrótico devem ser extraídos, pois sua remoção não causará piora do quadro. Os fragmentos soltos de sequestros ósseos devem ser removidos sem exposição do osso saudável (RUGGIERO et al., 2014; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010; KHOSLA et al., 2007). A remoção de bordas ósseas afiadas deve ser realizada para evitar futuras lesões na mucosa e consequente exposição do osso (KHOSLA et al., 2007; VILELA-CARVALHO et al., 2018). Próteses dentárias devem ser avaliadas para eliminar injúrias aos tecidos moles (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010).

O tratamento cirúrgico pode consistir em abordagem local, como regularização de rebordos (KHOSLA et al., 2007; VILELA-CARVALHO et al., 2018) e debridamento da lesão, ou abordagens mais radicais, como ressecções e reconstruções com placa de osteossíntese, quando há a presença de fratura patológica, fístula extrabucal e osteólise, estendendo-se à borda da mandíbula ou ao seio maxilar (JESUS et al., 2019; COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010), procedimentos normalmente executados em centros cirúrgicos por profissionais especializados (VILELA-CARVALHO et al., 2018).

A terapia antibiótica, normalmente com penicilinas ou, para alérgicos, com macrolídeos ou clindamicina (COELHO; GOMES; FERNANDES, 2010), para casos de remoção cirúrgica de osso necrótico se inicia 3 dias antes do procedimento e termina, pelo menos, 2 semanas depois. O tecido necrótico deve ser removido até revelar osso sadio. Então, a área deverá ser irrigada com solução antibacteriana e deve ser suturada com fio reabsorvível coaptando totalmente as bordas da ferida, sem provocar tensão nos tecidos. A orientação ao paciente é a utilização de enxaguante antibacteriano oral, 3 vezes ao dia, até a cicatrização da lesão (VILELA-CARVALHO et al., 2018).

## 2.8 TERAPIAS COADJUVANTES AO TRATAMENTO DA MRONJ

### 2.8.1 Laserterapia de baixa intensidade

Com o avanço das pesquisas ao longo dos anos, a laserterapia de baixa intensidade (também chamada de soft lasers, lasers terapêuticos ou lasers de baixa potência) se tornou uma estratégia adicional para a medicina. Sua aplicação demonstrou uma enorme gama de efeitos positivos em pós-operatórios, como alívio da dor, cicatrização de feridas e regeneração de nervos. A técnica tem a vantagem de cortar o osso sem atrito, minimizando o risco de morte celular por calor. Além disso, a vaporização da água remove camadas de tecido, evitando a contaminação da ferida (ATALAY et al., 2011), e tem potencial para efeitos antimicrobianos e bioestimulantes, atuando na formação de novo osso. Essa característica bioestimulante pode ser útil no tratamento da MRONJ (ATALAY et al., 2011; VESCOVI et al., 2012).

Atalay et al. (2011) realizaram um estudo envolvendo pacientes oncológicos sob terapia com BFs (IV), com diagnóstico de ONJ nos estágios I e II, no qual comparou os efeitos do tratamento cirúrgico convencional e a laser. Em pacientes cujo tratamento foi por cirurgia convencional, o tecido ósseo afetado foi removido completamente com cureta de osso e brocas de carboneto de tungstênio. O grupo cujo tratamento foi feito com laser, os tecidos ósseos necróticos avasculares foram vaporizados da superfície com o laser Er: YA. A terapia a laser de baixa intensidade foi aplicada aos tecidos por 1 min a 4 cm de distância e a bioestimulação das feridas cirúrgicas foi feita em dias alternados com o laser Nd: YAG por 10 dias. Todos os pacientes tiveram resultados satisfatórios e não houve diferença significativa entre os grupos (ATALAY et al., 2011).

Vescovi et al. (2012), num estudo retrospectivo de 101 lesões de MRONJ tratadas através de diferentes abordagens constatou que a terapia cirúrgica minimamente invasiva precoce traz mais resultados que a terapia medicamentosa isoladamente, e que sua associação à terapia com laser de baixa intensidade potencializa a eficácia do tratamento (VESCOVI et al., 2012). Mais adiante, Vescovi et al. (2013), num estudo de 589 casos de exodontia em pacientes sob terapia com BFs, concluiu que a antibioticoterapia associada à laserterapia de baixa intensidade é eficaz na redução da incidência de MRONJ, estabelecendo um protocolo que segue a ordem: profilaxia antibiótica, irrigações pós-extrativas de alvéolos com iodo-povidona, antibioticoterapia pós-operatória (com recomendação de bochechos com clorexidina 3 vezes ao dia), laserterapia de forma não focada, a 2 mm de distância, por 1



minuto, repetido 5 vezes, nas cavidades pós-extrativas 1 vez na semana, por 6 semanas (VESCOVI et al., 2013).

### 2.8.2 Terapia fotodinâmica (TFD)

A terapia fotodinâmica (TFD), consiste do uso de um corante fotoativo (geralmente azul de metileno) ativado pela exposição à luz, com comprimento de onda específico, no local afetado. A transferência de energia do fotossensibilizador ativado resulta na formação de oxigênio tóxico, como o oxigênio singleto e radicais livres, capazes de danificar componentes essenciais das células ou causar morte bacteriana. Tem sido indicada como alternativa às terapias antimicrobianas tradicionais, por não haver resistência dos microorganismos à luz associada a corantes, e ser eficaz contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, parasitas, fungos e vírus (SOUZA et al., 2019; MESQUITA et al., 2013; POLI2019; TARTAROTI et al., 2020).

Poli et al. (2019) publicaram um estudo de casos de 11 pacientes sob tratamento com antirreabsortivos que necessitavam de intervenções cirúrgicas orais. As cirurgias foram realizadas e uma solução de 0,5 ml de corante cloreto de fenotiazina 10mg/ml foi aplicado no local por 3 minutos, seguido de aplicação de laser díodo. Durante as 6 primeiras semanas de pós-operatório foi aplicada terapia a laser de baixo nível. Nenhum paciente envolvido desenvolveu ONJ, o que corrobora com pesquisas anteriores que relatam seu potencial antibacteriano. Os autores defendem que a TFD é uma estratégia adicional no tratamento de lesões orais e prevenção da ONJ, porém ressalta as limitações de sua pesquisa e a necessidade de outros estudos para isolar o efeito real da terapia proposta (POLI et al., 2019).

Tartaroti et al. (2020) avaliaram os resultados a longo prazo de um protocolo baseado em TFD e terapia fotobiomoduladora (TFBM) para prevenção e/ou tratamento de lesões MRONJ em pacientes de risco e em casos de MRONJ estabelecida. O protocolo para pacientes de risco era: antibioticoterapia; realização das exodontias; aplicação de solução de azul de metileno 0,01% em água deionizada durante 5 minutos sobre o alvéolo e aplicação de laser díodo sobre a região. Em pacientes com lesões desenvolvidas, o protocolo era: Aplicação de TFD preventivo em casos de inflamação/infecção ou dor; remoção cirúrgica de osso necrótico; aplicação de TFD sobre a ferida; antibioticoterapia pós-operatória. Em ambos os casos, a demora na epitelização das feridas cirúrgicas foi tratada com aplicação semanal de TFD. Queixas de dor e edema foram tratados com TFBM até a remissão dos sinais/sintomas. Todos os pacientes apresentaram sucesso clínico. Os autores relacionam o sucesso das

terapias à capacidade antimicrobiana da TFD e a capacidade de angiogênese da TFBM, considerando tais protocolos uma abordagem terapêutica eficaz para tratar e prevenir MRONJ (TARTAROTI et al., 2020).

### 2.8.3 Piezocirurgia

A partir do final da década de 1990, a utilização de instrumentos ultrassônicos vem substituindo os instrumentos rotatórios em cirurgias orais e maxilofaciais, o que criou um conceito chamado piezocirurgia. O dispositivo piezoelétrico tem sido utilizado na remoção de dentes retidos, exérese de lesões de tecidos moles, confecção de osteotomia e levantamento do seio maxilar, entre outras funções. As maiores vantagens de sua utilização envolvem a precisão do corte ósseo, proteção de estruturas nobres, melhor reparo tecidual e diminuição do edema pós-cirúrgico por menor trauma durante o procedimento (CARVALHO et al., 2017).

Blus et al. (2013) acompanharam durante o período de um ano pacientes com lesões de MRONJ tratadas com piezocirurgia associada a antibioticoterapia. Todos os pacientes apresentaram cicatrização completa dentro de 1 mês e não houve reincidência das lesões ao longo do primeiro ano após o tratamento. Foi a primeira vez em que um dispositivo piezoelétrico foi utilizado em cirurgias para tratamento de ONJ. O sucesso clínico de sua aplicação foi atribuído ao efeito bactericida observado anteriormente em testes in vitro em bactérias Gram positivas (*Escherichia coli*) e Gram negativas (*Bacillus subtilis*) (BLUS et al., 2013).

Blus et al. (2016) utilizaram o sistema piezoelétrico (sem uso de sistemas rotatórios) para tratar 20 lesões de MRONJ e constatou que a cavitação gerada pelo instrumento reduziu o biofilme aderido ao osso, potencializando a ação dos antibióticos e permitindo melhor recuperação dos tecidos. Em um mês, todas as feridas já estavam cicatrizadas e não apresentaram recidiva ao longo dos 54 meses de acompanhamento pós-operatório. Os autores consideraram eficaz o protocolo fármaco-cirúrgico com auxílio do sistema piezoelétrico no tratamento de lesões estabelecidas (BLUS et al., 2016).

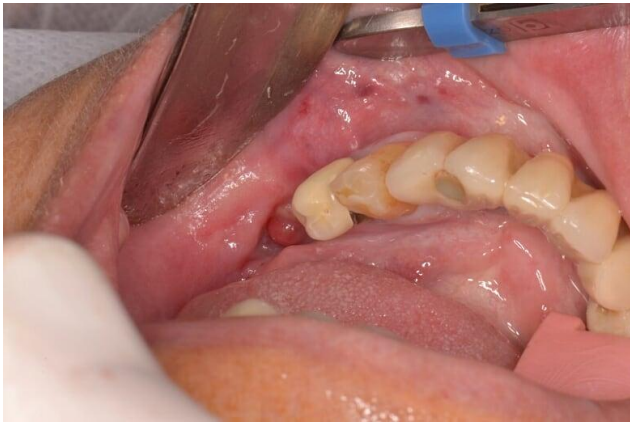
## 3 APRESENTAÇÃO DOS DADOS (RESULTADOS)

Paciente do gênero feminino, 81 anos de idade foi encaminhada para tratar lesão em mandíbula. Na anamnese a paciente constatou ser diabética e arritmica, para controle da

diabetes tipo II a paciente faz uso de Metformina e Galvus Met, além disso, a paciente relatou fazer uso de Aledronato de sódio semanalmente para tratamento de osteoporose, cujo já vinha a ser administrado por mais de 10 anos.

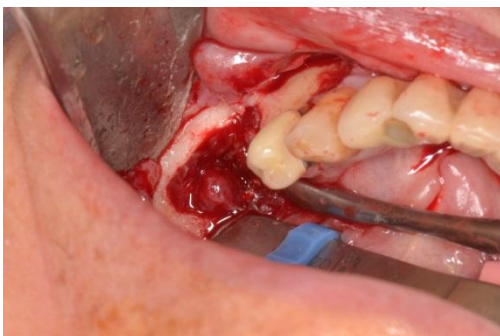
Ao exame intrabucal foi observado aumento de volume na região posterior edêntula de mandíbula do lado esquerdo com presença de secreção purulenta e rubor devido à instalação de implantes que foi realizada há cerca 15 anos. Diante deste quadro a hipótese diagnóstica foi de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos em estágio 2.

**FIGURA 1:** ASPECTO INTRABUCAL INICIAL APRESENTANDO LESÃO ULCERADA EM REBORDO ALVEOLAR DO LADO ESQUERDO DA MANDÍBULA COM SECREÇÃO PURULENTO.

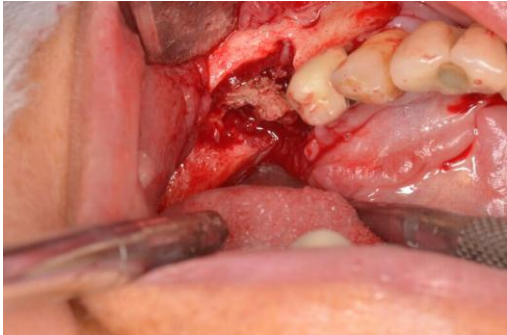


Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 2A:** DEBRIDAMENTO DA ÁREA AFETADA.



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 2B: DEBRIDAMENTO DA ÁREA AFETADA.**

Fonte: Arquivo pessoal.

Foi realizada uma biópsia incisional e o material foi encaminhado para o histopatológico o qual foi confirmado o laudo de osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato. Após a confirmação do diagnóstico foi executada duas sessões de laserterapia (laser infravermelho) no local da lesão com duração de 60 segundos cada e também foi realizado antibiótico profilaxia no pré-operatório.

A cirurgia de remoção de osso necrótico e debridamento ósseo foi feita com o aparelho Piezosonic, posteriormente, no local da ferida foi aplicado laser infra-vermelho associado com azul de metileno para ação antimicrobiana (terapia fotodinâmica antimicrobiana - APDT), foi feita também aplicação do laser vermelho para ajudar na cicatrização.

**FIGURA 3A: PIEZOSONIC UTILIZADO NA CIRURGIA.**

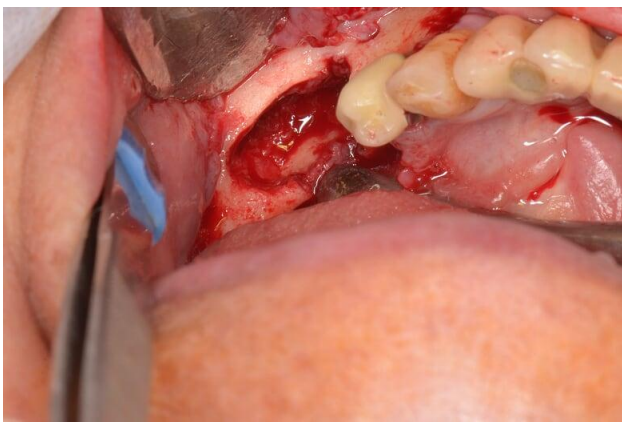
Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 3B: PIEZOSONIC UTILIZADO NA CIRURGIA.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 4: LOJA CIRÚRGICA.**



Fonte: Arquivo pessoal.

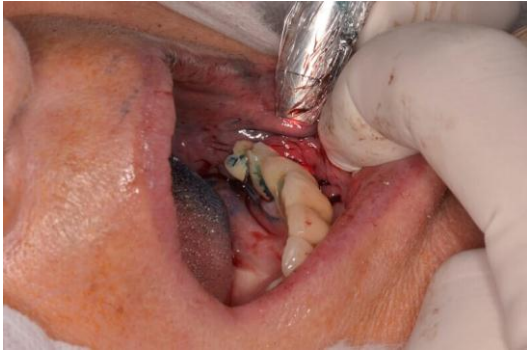
Para o pós-operatório foi prescrito: Pasta de Metronidazol 10%, Lidocaína 2%, e essência de menta 0,5% ou 5% para aplicação na ferida 3 vezes ao dia. Após a cirurgia foi indicado a realização de mais 7 sessões de laser vermelho, todas com duração de 60 segundos cada, na penúltima sessão a ferida já se encontrava cicatrizada e na última sessão foi solicitada uma radiografia panorâmica para ser feita depois de 45 dias para uma reavaliação.

**FIGURA 5: APLICAÇÃO DE AZUL DE METILENO.**



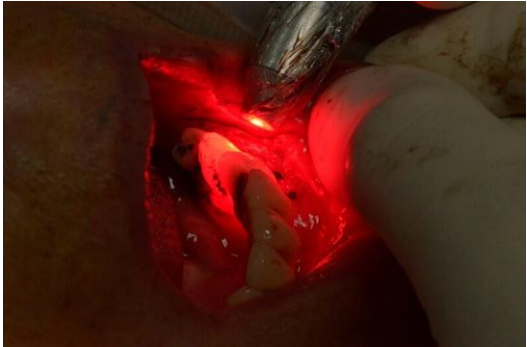
Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 6A: TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA – APDT.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 6B: TERAPIA FOTODINÂMICA ANTIMICROBIANA – APDT**



Fonte: Arquivo pessoal.

Após 45 dias a paciente retornou com a panorâmica e clinicamente podia ser observado um pequeno sequestro ósseo com cerca de 2 milímetros, ou seja, a paciente teve uma recidiva, portanto foi marcada uma nova cirurgia para remoção de espículas necróticas.

A segunda cirurgia foi realizada com sucesso e foram prescritos os mesmos medicamentos pós-operatório da primeira cirurgia, foi implementado também mais 7 sessões de laser vermelho. Após 2 meses a paciente retornou com o tecido totalmente cicatrizado.



**FIGURA 7A: 7 DIAS PÓS-CIRÚRGICO.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 7B: 10 DIAS PÓS-CIRÚRGICO.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 7C: 18 DIAS PÓS-CIRÚRGICO.**



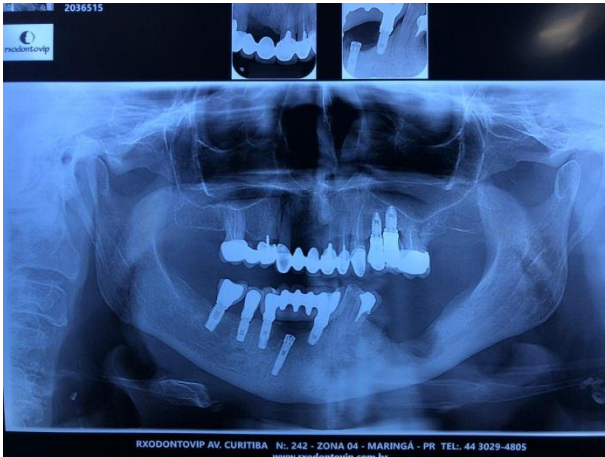
Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 7D: 30 DIAS PÓS-CIRÚRGICO.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 8: RADIOGRAFIA PANORÂMICA APÓS A PRIMEIRA CIRURGIA.**



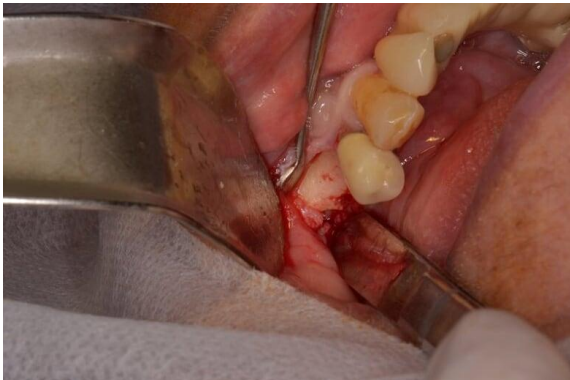
Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 9: ASPECTO APÓS 6 MESES DA PRIMEIRA CIRURGIA. OBSERVA-SE CLINICAMENTE PEQUENA RECIDIVA.**



Fonte: Arquivo pessoal.

**FIGURA 10: TRANSOPERATÓRIO DA SEGUNDA CIRURGIA.**



Fonte: Arquivo pessoal.



**FIGURA 11:** 60 DIAS PÓS-CIRÚRGICO. OBSERVA-SE TECIDO COMPLETAMENTE CICATRIZADO.



Fonte: Arquivo pessoal.

#### **4 CONCLUSÃO**

O uso de antirreabsortivos tem crescido ao longo do tempo, principalmente em virtude do aumento de pessoas diagnosticadas com osteoporose. A osteonecrose dos maxilares é a mais grave manifestação clínica decorrente do uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos, e é de grande interesse da comunidade odontológica por se desenvolver, na maioria das vezes, a partir de uma cirurgia oral, e por ter considerável potencial de gravidade. A descoberta da relação entre esta complicação e o uso destes medicamentos é relativamente recente, motivo pelo qual ainda não há um protocolo universal definido quanto ao manejo dos pacientes acometidos pela patologia.

Até o presente momento não foi descoberta uma maneira concreta de determinar exatamente o risco de desenvolvimento da MRONJ, embora vários autores tenham tentado relacionar marcadores de remodelação óssea a uma classificação de risco. Tanto os biomarcadores de CTX quanto os de RANK/RANKL/OPG apresentaram ligação com as taxas de remodelação do tecido ósseo, porém não foram determinantes para considerá-las ferramentas úteis para estabelecer e delimitar o risco da doença. Apesar de alguns autores defenderem a suspensão da medicação por um período de tempo antes e depois de um procedimento invasivo como forma de prevenção do seu desenvolvimento, não se pode ignorar a condição

sistêmica do paciente e os efeitos benéficos que a droga exerce sobre sua doença subjacente e saúde geral.

A classificação de estadiamento da doença proposta pela AAOMS é o protocolo mais bem aceito atualmente, priorizando o tratamento conservador e definindo um tratamento cirúrgico proporcional à gravidade da lesão. A literatura nos apresentou algumas estratégias adicionais ao tratamento médico-cirúrgico que podem agir como recursos terapêuticos no processo de desinfecção de feridas cirúrgicas, reparo tecidual e alívio de sintomas, como os lasers, TFD e piezocirurgia. Porém, ainda não há estudos suficientes para determinar um tratamento ideal, devendo o profissional ser capaz de avaliar cada paciente e suas particularidades individualmente.

A prevenção da ONJ em pacientes sob terapia com antirreabsortivos é a melhor maneira de evitar que a doença comprometa a qualidade de vida do paciente. Estes devem ser acompanhados rigorosamente para que as intervenções odontológicas sejam feitas com o mínimo de trauma possível, evitando a manipulação de tecido ósseo, e que as intervenções cirúrgicas sejam feitas precocemente para que a patologia não se desenvolva mais. Uma boa avaliação clínico-radiográfica aliada à anamnese e história clínica do paciente é essencial para um diagnóstico correto. É importante que o cirurgião dentista esteja ciente dos riscos, complicações e possíveis tratamentos de lesões de MRONJ para que haja um manejo adequado do paciente que desenvolva a doença.

Por fim, o caso apresentado mostrou que a terapia fotodinâmica antimicrobiana trás excelentes resultados, ajudando na cicatrização e diminuição de micro organismos. Sendo assim, podemos afirmar que a prescrição desse tipo de droga deve ser feita com cautela, principalmente quando for realizado por via endovenosa, pois as chances de desenvolvimento da osteonecrose aumenta significadamente.

## **REFERÊNCIAS**

AGHALOO, T.; HAZBOUN, R.; TETRADIS, S. **Pathophysiology of osteonecrosis of the jaws**. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, v. 27, n. 4, p. 489-496, set. 2015.

ANDIA, D.C.; CERRIB, P.S.; SPOLIDORIO, L.C. **Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos**. Revista de Odontologia da UNESP, v. 35, n. 2, p. 191-198, jul. 2006.

ANDRADE, E.D. **Terapia medicamentosa em odontologia**. 3. ed, São Paulo: Artes médicas LTDA, 2014.

ATALAY, B.; YALCIN, S.; EMES, Y.; AKTAS, I.; AYBAR, B.; ISSEVER, H.; MANDEL, N.M.; CETIN, O.; ONCU, B. **Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?**. *Lasers in Medical Science*. Londres, v. 26, p. 815-823, ago. 2011.

BAGAN, L.; JIMÉNEZ, Y.; LEOPOLDO, M.; RUBERT, A.; BAGAN, J. **Serum levels of RANKL and OPG, and the RANKL/OPG ratio in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Are they useful biomarkers for the advanced stages of osteonecrosis?**. *Medicina Oral, Patologia Oral, Cirurgia Bucal*. Valencia, v. 22, n. 5, p. e542-547. set. 2017.

BANDEIRA, F.; COSTA, AG.; SOARES FILHO, M.A.; PIMENTEL, L.; LIMA, L.; BILEZIKIAN, J.P. **Bone markers and osteoporosis therapy**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. Recife, v. 58, n. 5, p. 504-513, mai. 2014.

BASSO, F.G.; PANSANI, T.N.; CARDOSO, L.M.; HEBLING, J.; VILA REAL, R.P.; COSTA, C.A.S. **Influence of bisphosphonates on the behavior of osteoblasts seeded onto titanium discs**. *Brazilian Dental Journal*. Ribeirão Preto, v. 31, n. 3, p. 304-309, jun. 2020.

BLUS, C.; GIANELLI, G.; SZMUKLER-MONCLER, S.; ORRÙ, G. **Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery: A case series of 20 treated sites**. *Oral & Maxillofacial Surgery*. Berlim, v. 21, p. 41-48, dez. 2016.

BLUS, C.; SZMUKLER-MONCLER, S.; GIANELLI, G.; DENOTTI, G.; ORRÙ, G. **Use of ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): A case series report with at least 1 year of follow-up**. *The Open Dentistry Journal*. Cagliari, v. 7, p. 94-101, abr. 2013.

BORGES, G.R. **Anatomia e Fisiologia Humanas**. 1. ed, Curitiba: IESDE Brasil, 2019.

BROZOSKI, M.A.; TRAINA, A.A.; DEBONI, M.C.D.; MARQUES, M.M.; NACLÉRIO-HOMEM, M.G. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos**. *Revista Brasileira de Reumatologia*.; v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.

CARVALHO, M.A.L.; MARQUES, G.; TRENTO, G.S.; PADOVAN, L.E.M.; KLÜPPEL, L.E. **Utilização do sistema piezoelétrico em cirurgias bucais: indicações, vantagens e desvantagens**. *Revista Bahiana de Odontologia*. v. 8, n. 1, p.13-18, mar. 2017.

CARVALHO, P.S.P.; SANTOS, H.F.S.; DUARTE, B.G.; CARVALHO, F.A.; DIAS-RIBEIRO, E.; ROCHA, J.F. **Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos**. *Revista da Faculdade de Odontologia*. Passo Fundo. v. 15, n. 2, p. 183-189, mai/ago. 2010.

CHAVES, R.A.C.; QUEIROZ, T.P.; FALONI, A.P.S. **Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia**. *Revista Brasileira Multidisciplinar*. v. 21, n. 2, p. 66-80, mai. 2018.

COELHO, A.I.; GOMES, P.S.; FERNANDES, M.H. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos**. Parte II: Linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*. v. 51, n. 3, p. 185-191, 2010.

ÇANKAYA, M.; ŞENEL, F.Ç.; DUMAN, M.K.; MUCI, E.; DAYISOYLU, E.H.; BALABAN, F. **The effects of chronic zoledronate usage on the jaw and long bones evaluated using RANKL and osteoprotegerin levels in an animal model**. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. v. 42, p. 1134–1139, mar. 2013.

DAL PRÁ, K.J.; LEMOS, C.A.A.; OKAMOTO, R.; SOUBHIA, A.M.P.; PELLIZZER, E.P. **Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review**. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. São Paulo, v. 46, n. 2, p. 151-156, nov. 2016.

DI NISIO, C.; ZIZZARI, V.L.; ZARA, S.; FALCONI, M.; TETI, G.; TETÈ, G. NORI, A.; ZAVAGLIA, V.; CATALDI, A. **RANK/RANKL/OPG signaling pathways in necrotic jaw bone from bisphosphonate-treated subjects**. *European Journal of Histochemistry*. V. 59, n. 1, p. 45-50, fev. 2015.

FASSIO, A.; BERTOLDO, F.; IDOLAZZI, L.; VIAPIANA, O.; ROSSINI, M.; GATTI, D. **Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art**. *Reumatismo*. V. 69, n. 1, p. 9-15, mai. 2017.

FLEISHER, K.E.; WELCH, G.; KOTTAL, S.; CRAIG, R.G.; SAXENA, D.; GLICKMAN, R.S. **Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers**. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontology*. Nova Iorque, v. 110, n. 4, p. 509-516, out. 2010.

HALL, J.E. Guyton & Hall: **Tratado de fisiologia médica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2017.

HELLSTEIN, J.W.; ADLER, R.A.; EDWARDS, B.; JACOBSEN, P.L.; KALMAR, J.R.; KOKA, S.; MIGLIORATI, C.A.; RISTICA, H. **Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs**. *American Dental Association*. V. 142, n. 11, p. 1243-1251, nov. 2011.

HIENZ, S.A.; PALIWAL, S.; IVANOVSKI, S. **Mechanisms of bone resorption in periodontitis**. *Journal of Immunology Research*. v. 2015, p. 1-10, mai. 2015.

JESUS, A.P.; SOUSA FILHO, F.S.; CARDOSO, J.A.; CANCIO, A.V.; SIMÕES, C.C.; FARIAS, J.G. **Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos: relatos de casos**. *Revista da Faculdade de Odontologia*. Passo Fundo. v. 24, n. 1, p. 22-30, jan.-abr. 2019.

JUNQUEIRA, L.C.; CARNEIRO, J. **Histologia Básica**. 13. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2017.

KHAN, A.A.; MORRISON, A.; HANLEY, D.A.; FELSEBERG, D.; MCCAULEY, L.K.; O'RYAN, F.; REID, I.R.; RUGGIERO, S.L.; TAGUCHI, A.; TETRADIS, S.; WATTS, N.B.; BRANDI, M.L.; PETERS, E.; GUISE, T.; EASTELL, R.; CHEUNG, A.M.; MORIN, S.N.; MASRI, B.; COOPER, C.; MORGAN, S.L.; OBERMAYER-PIETSCH, B.; LANGDAHL, B.L.; AL DABAGH, R.; DAVISON, K.S.; KENDLER, D.L.; SANDOR, G.K.; JOSSE, R.G.; BHANDARI, M.; EL RABBANY, M.; PIERROZ, D.D.; SULIMANI, R.; SAUNDERS, D.P.; BROWN, J.P.; COMPSTON, J. **Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus.** *Journal of Bone and Mineral Research.* V. 30, n. 1, p. 3–23, jan. 2015.

KHOSLA, S.; BURR, D.; CAULEY, J.; DEMPSTER, D.W.; EBELING, P.R.; FELSEBERG, D.; GAGEL, R.F.; GILSANZ, V.; GUISE, T.; KOKA, S.; MACCAULEY, L.K.; MCGOWAN, J.; MCKEE, M.D.; MOHLA, S.; PENDRYIS, D.G.; RAISZ, L.G.; RUGGIERO, S.L.; SHAFER, D.M.; SHUM, L.; SILVERMAN, S.L.; VAN POZNAK, C.H.; WATTS, N.; WOO, S.; SHANE, E. **Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research.** *Journal of Bone and Mineral Research.* v. 22, n. 10, p. 1479- 1489, jul. 2007.

KWON, Y.; KIM, D.; OHE, J.; YOO, J.; WALTER, C. **Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* V. 67, n. 12, p. 2644-2648, dez. 2009.

LEE, C.Y.S.; SUZUKI, J.B. **CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study.** *Implant Dentistry.* V. 19, n. 1, p. 29-34, fev. 2010.

MAAHS, M.P.; AZAMBUJA, A.A.; CAMPOS, M.M.; SALUM, F.G.; CHERUBINI, K. **Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in wistar rats.** *Head & Neck.* V. 33, n. 2, p. 199 – 207, fev. 2011.

MANZANO-MORENO, F.J.; RAMOS-TORRECILLAS, J.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L.; ILLESCAS-MONTES, R.; RUIZ, C.; GARCÍA-MARTINEZ, O. **Bisphosphonate modulation of the gene expression of different markers involved in osteoblast physiology: Possible implications in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** *International Journal of Medical Sciences.* V. 15, n. 4, p. 359-367, fev. 2018.

MARLIÉRE, D.A.A.; COSTA, T.E.; JUNQUEIRA, R.B.; BARBOSA, S.M.; ASPRINO, L.; CHAVES NETTO, H.D.M. **Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study.** *Revista Gaúcha de Odontologia.* V. 67, p. 1-13, dez. 2019.

MARX, R.E. **Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* Miami, v. 61, n. 7, p. 1115-1118, set. 2003.

MARX, R.E.; CILLO JR, J.E.; ULLOA, J.J. **Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: Risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* V. 65, n. 12, p. 2397-2410, dez. 2007.

MESQUITA, K.S.F.; QUEIROZ, A.M.; NELSON-FILHO, P.; BORSATTO, M.C. **Terapia fotodinâmica: tratamento promissor na odontologia?**. Revista da Faculdade de Odontologia de Lins. V. 23, n. 2, p. 45-52, jul.-dez. 2013.

MOURÃO, C.F.A.B.; MOURA, A.P.; MANSO, J.E.F. **Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura**. Revista Brasileira de Cirurgia da Cabeça e Pescoço. Rio de Janeiro. v. 42, n. 2, p. 113-117, abr.-jun. 2013.

NEVILLE, B.W. (Org) et al. **Patologia oral & maxilofacial**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

PALOMAR, G.R.; JACOMET, M.A.P. **¿Qué hacemos con el consumo crónico de bifosfonatos? A propósito de fracturas y de fibrilación auricular What can we do about the long-term use of bisphosphonates? Fractures and atrial fibrillation**. Atención Primaria. V. 43, n. 8, p. 395-397, jun. 2011.

PASSERI, L.A.; BÉRTOLO, M.B.; ABUABARA, A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos**. Revista Brasileira de Reumatologia. V. 51, n. 4, p. 404-407, jul./ago. 2011.

PASSOS, J.S.; GOMES FILHO, I.S.; VIANNA, M.I.P.; CRUZ, S.S.; OLIVEIRA, D.C.; FARIAS, T.S.; RABELO, L.M. **A influência da osteoporose pós-menopausal na condição periodontal – uma revisão da literatura**. Revista de Ciências Médicas e Biológicas. V. 9, n. 2, p. 157-162, jan. 2010.

PAZ, F.J.S.; PAIVA, T.H.S.; BARBOSA, G.N. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura**. Clínica e Pesquisa em Odontologia – UNITAU. v. 6, n. 1, p. 59-68, 2014.

PEREIRA, I.A.; PEREIRA, R.M.R. **Osteoporose e erosões ósseas focais na artrite reumatóide: da patogênese ao tratamento**. Revista Brasileira de Reumatologia. V. 44, n. 5, p. 347-354, set./out. 2004.

POLI, P.P.; SOUZA, F.A.; FERRARIO, S.; MAIORANA, C. **Adjunctive application of antimicrobial photodynamic therapy in the prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw following dentoalveolar surgery: A case series**. Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. V. 27, p. 117-123, set. 2019.

POUBEL, V.L.N.; CRUZ, D.S.M.; GIL, L.F.; LIMA JÚNIOR II, N.; CLAUS III, J.D.P.; GIL, J.N. **Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica**. Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial. Camaragibe, v. 12, n. 1, p. 33-42, jan./mar. 2012.

RAISZ, L.G. **Physiology and Pathophysiology of Bone Remodeling**. Clinical Chemistry. V. 45, N. 8, p. 1353–1358, ago. 1999.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; ASSAEL, L.A.; LANDESBERG, R.; MARX, R.E.; MEHROTRA, B. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update**. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. V. 67, P. 2-12, mai. 2009.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; O'RYAN, F. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.** Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. V. 72, n. 10, p. 1938-1956, out. 2014.

SANTOS, P.S.S.; OLIVEIRA, M.A.; FELIX, V.B. **Bisphosphonate-induced maxillofacial osteonecrosis in osteoporotic individuals.** Revista Brasileira de Ortopedia. V. 46, n. 5, p. 495-499, out. 2011.

SCANSETTI, M.; SOARES, L.G.; SILVA, D.G.; TINOCO, E.M.B.; MOLERI, A.B.; FALABELLA, M.E.V. **Osteonecrose medicamentosa associada ao uso de bifosfonatos.** PerioNews. V. 7, n. 3, p. 267-271, mai./jun. 2013.

SOUSA, A.S.; ALMEIDA, V.P.; TAIRA, J.; SAVEDRA, L.F.; RODRIGUES, I.V.; GIRO, G. **Protocolo de atendimento odontológico de pacientes em tratamento com bisfosfonatos.** Revista Saúde. v. 12, n.1-2, 2018.

SOUZA, S.L.X.; LIMA, M.P.; LIMA JÚNIOR, J.A.; DANTAS, R.V.F.; COSTA NETO, R.E. **Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM).** Revista SalusVita. Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.

TARTAROTI, N.C.; MARQUES, M.M.; NACLÉRIO-HOMEM, M.G.; MIGLIORATI, C.A.; DEBONI, M.C.Z. **Antimicrobial photodynamic and photobiomodulation adjuvant therapies for prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws: Case series and long-term follow-up.** Photodiagnosis and Photodynamic Therapy. V. 29, p. 1-9, mar. 2020.

TROUVIN, A.P.; GOËB, V. **Receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin: maintaining the balance to prevent bone loss.** Clinical Interventions in Aging. V. 5, p. 345–354, nov. 2010.

VAN DE GRAFF, K.M. **Anatomia Humana.** 6. Ed. Barueri: Manole, 2003.

VESCOVI, P.; MELETI, M.; MERIGO, E.; MANFREDI, M.; FORNAINI, C.; GUIDOTTI, R.; NAMMOUR, S. **Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd: YAG low-level laser therapy.** Medicina Oral, Patologia Oral, Cirurgia Bucal. V. 18, n. 4, p. e680-685, jul. 2013.

VESCOVI, P.; MANFREDI, M.; MERIGO, E.; GUIDOTTI, R.; MELETI, M.; PEDRAZZI, G.; FORNAINI, C.; BONANINI, M.; FERRI, T.; NAMMOUR, S. **Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up.** Photomedicine and Laser Surgery. V. 30, n. 1, p. 5-13, jan. 2012.

VILELA-CARVALHO, L.N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LÓPEZ-ORTEGA, K. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações:**

**Diagnóstico, tratamento e prevenção.** Revista CES Odontologia. V. 31, n. 2, p. 48-63, jul.-dez. 2018.