



CURSO BACHAREL EM ODONTOLOGIA

GUSTAVO DE CASTRO ROCHA

OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATO NA MAXILA E MANDÍBULA

Muriaé-MG

2024

GUSTAVO DE CASTRO ROCHA

OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATO NA MAXILA E MANDÍBULA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
FAMINAS, como parte das exigências
para a obtenção do título de Bacharel
em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Daniela Cardilo

Muriaé-MG

2024

GUSTAVO DE CASTRO ROCHA

OSTEONECROSE INDUZIDA POR BIFOSFONATO NA MAXILA E MANDÍBULA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
FAMINAS, como parte das exigências
para a obtenção do título de Bacharel
em Odontologia.

Orientadora: Prof.^a Daniela Cardilo

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof.^a Me. Daniela Cardilo – Orientadora

Prof. Me. Breno Minervini Sabbo

Prof.^a Me. Fernanda Prado Furlani

Muriaé, 7 de junho de 2024

AGRADECIMENTOS

RESUMO

Devido a sua capacidade antirreabsortiva no tecido ósseo, os bisfosfonatos tem sido utilizados como tratamento para diversas doenças desde 1960, como câncer, doença de Paget, e principalmente doenças ósseas como osteoporose e a osteopenia. Contudo, ao longo dos anos, tem sido relatadas complicações associadas à utilização contínua e prolongada desses fármacos, como o surgimento de mialgia, esofagite e até osteonecrose nos ossos da mandíbula e de maxila. A partir do primeiro registro de osteonecrose pelo uso de bisfosfonatos, sua utilização tem sido constantemente monitorada por profissionais da saúde e pesquisadores através de relatos de caso, confirmando a associação do uso desse medicamento com o surgimento de osteonecrose nos ossos gnáticos da face e discutindo sobre a etiopatogenia e possíveis tratamentos. Pensando nisso, o presente estudo tem como objetivo compreender melhor, a partir de uma revisão de literatura, sobre a osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos, o mecanismo de ação nos ossos, bem como os sintomas mais comuns e tratamentos adequados para essa patologia baseado em relatos de caso. Conclui-se que a osteonecrose maxilar e mandibular induzida por bisfosfonatos é uma patologia de difícil manejo na clínica odontológica. Apesar dos cuidados preventivos serem os mais indicados, ressalta-se a relevância que as cirurgias de desbridamento e sequestrectomia possuem no processo de cura da osteonecrose em estágios mais avançados.

Palavras-chave: Necrose óssea; ossos gnáticos; reabsorção óssea; sequestrectomia

ABSTRACT

Due to their antiresorptive capacity in bone tissue, bisphosphonates have been used as a treatment for several diseases since 1960, such as cancer, Paget's disease, and especially bone diseases such as osteoporosis and osteopenia. However, over the years, complications associated with the continuous and prolonged use of these drugs have been reported, such as the appearance of myalgia, esophagitis and even osteonecrosis in the bones of the mandible and maxilla. Since the first record of osteonecrosis due to the use of bisphosphonates, its use has been constantly monitored by health professionals and researchers through case reports, confirming the association of the use of this drug with the appearance of osteonecrosis in the gnathic bones of the face and discussing the etiopathogenesis and possible treatments. So, based on a literature review, the present study aims to better understand, osteonecrosis induced by the use of bisphosphonates, the mechanism of action in bones, and the most common symptoms and acquired treatments for this pathology based on case reports. We concluded that bisphosphonate-induced maxillary and mandibular osteonecrosis is a pathology that is difficult to manage in clinical dentistry. Although preventive care is the most indicated, the relevance of debridement and sequestrectomy surgeries in the healing process of osteonecrosis in more advanced stages is emphasized.

Keywords: Bone necrosis; bone resorption; gnathic bones; sequestrectomy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ADA – Associação Americana Dental sobre Assuntos Científicos.

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.*

BFs – Bisfosfonatos.

CTx - Telopeptídeo Carboxiterminal do Colágeno tipo I.

OMMIB - Osteonecrose maxilar e mandibular induzido por bisfosfonatos.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVO	9
2.1 Objetivo Geral.....	9
2.2 Objetivos Específicos	9
3 METODOLOGIA	9
4 REVISÃO DE LITERATURA	10
4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS	10
4.2 OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTICOS INDUZIDA POR BF _s	12
4.2.1 Fatores predisponentes	12
4.2.2 Sintomas.....	14
4.2.3 Tratamentos	16
5 DISCUSSÃO	18
6 CONCLUSÃO	20
7 REFERÊNCIAS	21

1 INTRODUÇÃO

É evidente que o uso de medicamentos sintéticos na saúde pública auxilia consideravelmente no processo de tratamento e cura de inúmeras enfermidades, diminuindo os sintomas e melhorando o bem estar da população enferma. No entanto, todos os medicamentos sintéticos possuem efeitos colaterais, que de acordo com o tempo, via e dose de administração podem se manifestar no organismo, causando graves danos em outros tecidos e órgãos.

Os BFs tem sido utilizados como tratamento para diversas doenças desde 1960, dentre elas estão o câncer de pulmão, mama, próstata e mieloma múltiplo, bem como para o controle de metástases ósseas, doença de Paget, e principalmente a osteoporose e a osteopenia (BROZOSKI *et al.*, 2012; DOTTO., DOTTO. 2011). Segundo o Conselho da Associação Americana Dental sobre Assuntos Científicos (ADA, 2006), os BFs são considerados a droga mais prescrita para o tratamento da osteoporose no mundo. O motivo da intensa utilização dos BFs para o tratamento de doenças ósseas deve-se ao fato de que esses medicamentos alteram o mecanismo, diminuindo a reabsorção óssea (BROZOSKI *et al.*, 2012; VASCONCELOS; DAMASCENO., SILVA, 2023).

Contudo, ao longo dos anos, tem sido relatadas complicações associadas à utilização contínua e prolongada de BFs, como o surgimento de mialgia, esofagite e até osteonecrose nos ossos da mandíbula e de maxila (BROZOSKI *et al.*, 2012). O primeiro relato de osteonecrose em maxilares ocasionada por bisfosfonatos foi em 2003 por Marx (2003), quando observou diversas lesões ósseas como extensa lesão osteolítica semelhante à osteomielite nos ossos maxilares e mandibulares em pacientes que faziam uso terapêutico de pamidronato ou zolendronato.

A partir desse registro, o uso de BFs tem sido constantemente monitorado por profissionais da saúde e pesquisadores através de relatos de caso, confirmando a associação do uso de BFs com o surgimento de osteonecrose nos ossos gnáticos da face e discutindo sobre a etiopatogenia e possíveis tratamentos (MELO., OBEID, 2005; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011). Pensando nisso, o presente tem como objetivo compreender melhor sobre a osteonecrose induzida pelo uso de BFs, o mecanismo de ação dos BFs nos ossos, bem como os sintomas mais comuns e tratamentos adequados para essa patologia baseado em relatos de caso.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Abordar sobre as características da osteonecrose induzida por bifosfonatos nos ossos da maxila e mandíbula.

2.2 Objetivos Específicos

- Explorar os fatores que predispõem a osteonecrose induzida por bifosfonatos nos ossos da maxila e mandíbula.
- Investigar sobre os sintomas da osteonecrose induzida por bifosfonato nos ossos da maxila e mandíbula.
- Discorrer sobre o mecanismo de ação dos bisfosfonatos nos ossos.
- Discutir sobre os melhores tratamentos baseados em relatos de caso na literatura.

3 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão da literatura abrangente, utilizando uma abordagem minuciosa e criteriosa na seleção de fontes. A pesquisa bibliográfica foi sucedida em bases de dados reconhecidas, tais como Google Acadêmico, PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual em Saúde, além disso, não foram aplicadas restrições quanto ao idioma ou período de publicação, visando garantir uma cobertura abrangente do tema em questão.

O processo de busca foi realizado por meio de termos de pesquisa relevantes relacionados a osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Foram utilizadas como filtro de pesquisa as palavras-chave como: osteonecrose mandibular e maxilar; bisfosfonatos; patologia bucal; tratamentos; ossos gnáticos. Os artigos selecionados foram submetidos a uma avaliação crítica por meio de uma leitura analítica de acordo com critérios predefinidos de inclusão e exclusão, com o objetivo de assegurar a qualidade e relevância dos estudos selecionados para análise.

Por fim, os resultados obtidos foram analisados e interpretados para fornecer insights significativos sobre a osteonecrose maxilar e mandibular induzida por bisfosfonatos, contribuindo assim para o avanço do conhecimento e aprimoramento de tratamento para esta patologia.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 MECANISMO DE AÇÃO DOS BISFOSFONATOS

Os Bisfosfonatos (BF) como o etidronato, tiludronato, clodronato, pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato e zoledronato dividem-se em nitrogenados e não nitrogenados e são análogos não metabolizáveis dos pirofosfatos inorgânicos. São considerados medicamentos reguladores da mineralização óssea com a propriedade quelante sobre os íons de Cálcio, unindo-os à hidroxiapatita das

superfícies ósseas em remodelação e absorvidos pelos osteoclastos (FLEISCH *et al.*, 1998; POUBEL *et al.*, 2012; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

O mecanismo de ação antiosteoclástico altera o mecanismo dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção e conseqüentemente a remodelação óssea (ou *turnover* ósseo). Os BFs atuam em diversos níveis: físico-químico, tecidual, celular e molecular. Em nível celular, os BFs agem inibindo o recrutamento dos precursores dos osteoclastos, bem como a atividade e a viabilidade dos osteoclastos maduros (FLEISCH *et al.*, 1998; RUGGIERO *et al.*, 2004; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

Em nível molecular, por sua vez, os BFs nitrogenados e não nitrogenados agem de forma diferenciada. Os BFs nitrogenados como alendronato, risedronato, zoledronato e ibandronato são mais potentes que os não nitrogenados, e reagem com o receptor de superfície ou com uma enzima intracelular dos osteoclastos, liberando metabólitos tóxicos que causam a apoptose dessas células ósseas (DOTTO., DOTTO, 2011; FLEISCH *et al.*, 1998; RUGGIERO *et al.*, 2004; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). Enquanto os BFs não nitrogenados bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos ao inibir a atividade do receptor RANKL e estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos como a osteoprotegerina (OPG) (BROZOSKI *et al.*, 2012; DOTTO., DOTTO, 2011; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). Há também o mecanismo de ação antiangiogênico, causando distúrbios nos fatores angiogênicos como do fator de crescimento angiogênico vascular e na microcirculação a partir do surgimento de microtombos que interferem na vascularização do local (SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011).

Devido às suas propriedades fisiológicas no tecido ósseo, pode ser aplicado para diversos fins, como na indústria de creme dental para diminuição da formação de cálculo por meio da inibição da precipitação do cálcio (RUGGIERO *et al.*, 2004). Também são utilizados como agentes farmacológicos, atuando no metabolismo do cálcio ao inibir a calcificação (FLEISCH *et al.*, 1998). Por fim, a inibição da reabsorção óssea também é útil para fins terapêuticos em doenças ósseas como osteoporose e câncer no tecido ósseo, uma vez que o tratamento com BFs evita a progressão da perda óssea e conseqüentemente aumenta a densidade no osso, diminuindo o risco de fraturas e a dor, já em pacientes com câncer, ameniza a perda óssea resultante

das metástases (BROZOSKI *et al.*, 2012; DOTTO., DOTTO, 2011; POUBEL *et al.*, 2012; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020; VASCONCELOS; DAMASCENO., SILVA, 2023).

No entanto, com o processo de reabsorção é inibido, a remodelação óssea também é afetada, visto que a remodelação inclui reabsorção e deposição atuando de forma complementar para a homeostase óssea. Em outras palavras, o tecido ósseo continua a mineralizar, porém se torna frágil, quebradiço e menos elástico (FLEISCH *et al.*, 1998; RUGGIERO *et al.*, 2004; VASCONCELOS; DAMASCENO., SILVA, 2023).

4.2 OSTEONECROSE DOS OSSOS GNÁTICOS INDUZIDA POR BFs

Segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS, 2007), a osteonecrose da maxila e mandíbula induzida por bisfosfonatos (OMMIB) é conceituada por uma área de exposição óssea persistente por mais de 8 semanas na maxila ou na mandíbula que acomete pacientes que estejam fazendo ou fizeram uso de BFs sistemicamente e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. Assim, a OMMIB é considerada secundária aos mecanismos de ação dos BFs (BROZOSKI *et al.*, 2012; CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; DOTTO., DOTTO, 2011; MENEZES *et al.*, 2021; RUGGIERO *et al.*, 2009; VASCONCELOS; DAMASCENO., SILVA, 2023).

4.2.1 Fatores predisponentes

A osteonecrose induzida por BFs pode ocorrer em diversos lugares no corpo, porém na maioria dos casos, ocorre nos ossos da maxila e mandíbula. Esse fato pode ser explicado a partir das características anatômicas e biológicas singulares que envolvem os ossos gnáticos e sua região circundante. A cavidade bucal, por exemplo, é colonizada por uma grande diversidade de bactérias, e os ossos gnáticos, por serem revestidos por tecido mucoso, estão frequentemente envolvidos em infecções dentárias de origem periodontal ou pulpar devido a facilidade da ruptura da mucosa de revestimento. Em outras palavras, é uma região propícia a infecções bacterianas, principalmente em função da falta de higiene oral (AAOMS, 2007; CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; DOTTO., DOTTO, 2011; POUBEL *et al.*, 2012; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

É importante analisar uma possível infecção por *Actinomyces* causando osteomielite junto com a osteonecrose induzida, visto que podem estar associadas (CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; NAIK., RUSSO, 2009). Também podem ser registradas infecções por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sp* *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium* e por bactérias da flora normal da cavidade oral. Teorias sugerem que os BFs modulam o sistema imune do paciente usuário, predispondo o crescimento desses patógenos (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017). Sendo assim, a adição de um tratamento antibiótico pode melhorar o processo de cura da osteonecrose por BFs (CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011).

A etiopatogenia da OMMIB permanece incerta, entretanto, existem fatores predisponentes para o seu desenvolvimento que devem ser levados em consideração (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017). Entre eles estão o tipo de BFs utilizado, se há uso concomitante com outros fármacos, extrações dentárias, diabetes, idade avançada (superior a 65 anos), a implantação de implantes dentários, próteses mal adaptadas, o tabagismo, e principalmente a via de administração, dose e o tempo de uso dos BFs (ADA, 2006; DOTTO., DOTTO, 2011; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011; SAWATARI., MARX, 2007; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). BFs administrados via oral como ibandronato e risedronato são consideravelmente mais potentes que o alendronato (SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011). O uso concomitante de outros fármacos como os estrógenos, corticosteroides, de potencial antiangiogênico e potencial quimioterápico como talidomida ou bevacizumabe aumentam o risco de desenvolvimento da OMMIB, pois potencializa o efeito dos BFs (SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

A aplicação via intravenosa mensal de ácido zoledrônico para o controle de metástases ósseas aumenta consideravelmente o risco do desenvolvimento de OMMIB logo na sexta aplicação mensal. Diferentemente do alendronato aplicado via oral, que demora cerca de 3 anos ou 156 doses semanais para o risco considerável de OMMIB. A justificativa para essa diferença de potencial de risco é que os BFs administrados via oral possuem baixa solubilidade lipídica que ocasiona baixa absorção intestinal, de apenas 0,63% do medicamento, e se acumulam lentamente e gradativamente nos ossos, levando cerca de 3 anos para a exposição clínica do osso necrótico, com isso, a prevalência de casos de OMMIB por via oral é substancialmente

menor que por via intravenosa (RUGGIERO *et al.*, 2009; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011).

A administração de BFs via intravenosa, por sua vez, possuem alto risco do desenvolvimento da OMMIB devido à alta absorção intestinal (BROZOSKI *et al.*, 2012; DOTTO., DOTTO, 2011; RUGGIERO., WOO, 2008; SAWATARI., MARX, 2007). Além disso, o ácido zoledrônico é o BF mais potente até então registrado (CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; POUBEL *et al.*, 2012). O risco de desenvolvimento da OMMIB, na grande maioria das vezes é dose/tempo-dependente (ADA, 2006; CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). O efeito colateral gerado pelo uso prolongado de BFs nos tecidos ósseos ocorre em razão da sua capacidade de se acumularem substancialmente no esqueleto mais do que outras drogas antirreabsortivas e devido a meia-vida plasmática de aproximadamente 10 anos (POUBEL *et al.*, 2012; RUGGIERO., WOO, 2008; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

Por fim, a associação do uso frequente de BFs para o tratamento de certa doença com a ocorrência de um trauma induzido ou fisiológico, como cirurgias bucais prévias como a exodontia, seja nos ossos maxilares ou na região periodontal, contribui para a exposição de uma área de osso necrótico na maxila ou mandíbula. Visto que os BFs diminuem o metabolismo ósseo, a reparação óssea adequada após algum trauma é dificultada (RUGGIERO., WOO, 2008; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

4.2.2 Sintomas

O sinal clínico mais comum para chegar no diagnóstico da OMMIB é a perda de continuidade da mucosa bucal com exposição do osso necrótico, aumentando de tamanho com o tempo, podendo permanecer assintomático por semanas, meses e até anos (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017). Também é comum a ocorrência de inflamação ou infecção dos tecidos neurais adjacentes causando dor local profunda e irradiada para outros tecidos em 60% dos casos. Outros sintomas presentes são a mobilidade dentária, aumento de volume no local afetado, eritema, ulceração na mucosa oral oposta a osteonecrose devido ao contato com a superfície áspera do osso, halitose,

dificuldades na fala, mastigação, trismo e otalgia (AAOMS, 2007; BROZOSKI *et al.*, 2012; CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009).

Os sintomas da OMMIB são mais frequentes no osso da mandíbula em comparação ao osso da maxila, na proporção de 2:1, devido ao maior risco de microtraumas e rupturas na mucosa de revestimento do osso mandibular e por possuir menos vascularização (AAOMS, 2007; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011). Microscopicamente, é possível observar o osso necrótico com áreas de inflamação crônica representada por infiltrado celular misto entremeando-se por ninhos residuais de osso vital, além da possível presença de *Debris* bacteriano (CALDAS; PONTES., ANTUNES, 2009; RUGGIERO *et al.*, 2004).

Radiograficamente, nota-se espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar no ponto de início da OMMIB, aumento da densidade trabecular, cicatrização deficiente de alvéolos de extração, formação de sequestros ósseos, alargamento do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar e neoformação óssea periosteal (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017; SAWATARI., MARX, 2007). De acordo com Ruggiero *et al.*, (2009), existem 4 estágios clínicos da OMMIB de acordo com o nível de destruição do tecido ósseo e sintomas:

- Estágio 0: Sem exposição óssea, porém com risco de desenvolvimento devido às alterações radiográficas. Pode apresentar mobilidade dentária
- Estágio 1: Exposição óssea assintomática e sem sinais de infecção.
- Estágio 2: Exposição óssea com dor, inflamação e/ou infecção no tecido mole adjacente.
- Estágio 3: Exposição óssea com dor, inflamação e/ou infecção no tecido mole adjacente, apresentando osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula, fraturas patológicas e fístulas extraorais, comunicação oroantral e osteólise.

4.2.3 Tratamentos

As formas de tratamento para a OMMIB variam de acordo com cada estágio clínico, tipo de BFs aplicado, via de administração, dose e tempo de aplicação, e o histórico de cada paciente, pois uma vez estabelecida a lesão, o tratamento é complexo e os resultados são imprevisíveis, principalmente nos casos mais avançados (POUBEL *et al.*, 2012; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

Desta forma, vale ressaltar que a profilaxia é o mais importante, visando evitar a o surgimento ou até a progressão da osteonecrose. Cuidados profiláticos como higiene oral, controle de cárie e tratamentos restauradores devem ser realizados com frequência, bem como acompanhamento radiográfico e avaliação dos pacientes com próteses totais ou parciais em relação a presença de traumas especialmente na mandíbula, local de maior propensão à OMMIB (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017; RUGGIERO *et al.*, 2009; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020). A atuação preventiva para os pacientes que apresentam risco, ou terapêutica para aqueles que já desenvolveram a OMMIB, visa a preservação da qualidade de vida ao controlar a dor e a evolução de infecção e a prevenção de novas áreas de osteonecrose (RUGGIERO., WOO, 2008).

Um exemplo de tratamento preventivo que pode ser citado é o teste do CTx (telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, funcionando como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de OMMIB, considerando que é marcador do nível de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I. Quando os valores de CTx dos pacientes estiverem inferiores a 150 pg/mL, é aconselhável a suspensão do BF por cerca de 4 a 6 meses. Caso a suspensão não aumente os valores de CTx, as orientações para o paciente quanto ao risco de desenvolvimento de ONMB devem ser reforçadas (MARX; CILLO., ULLOA, 2007; PINTO JUNIOR *et al.*, 2017; SANTOS; OLIVEIRA., FÉLIX, 2011).

No que concerne ao estágio clínico, o paciente que se encontra no estágio 0, a melhor forma de tratamento é o preventivo, visto que ainda não há exposição óssea. O dentista responsável deve realizar avaliação odontológica cuidadosa, incluindo exames radiográficos, orientar quanto à possibilidade de desenvolvimento de OMMIB

e sempre estar em contato com o médico responsável pela prescrição do BF em questão (BROZOSKI *et al.*, 2012).

Em relação ao tratamento medicamentoso, no estágio 1, recomenda-se bochechos com soluções antibacterianas e acompanhamento criterioso da evolução da osteonecrose. No estágio 2, por sua vez, são seguidas as mesmas recomendações do estágio 1, porém com a inclusão de terapia conservadora com antibióticos tópicos e sistêmicos, remoção do tecido necrótico (desbridamento ósseo) superficial. Enquanto no estágio 3, a abordagem é mais severa, com a cirurgia paliativa de sequestrectomia, tendo em vista o nível de exposição óssea e de destruição óssea (RUGGIERO *et al.*, 2009; RUGGIERO *et al.*, 2014; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

Quando há presença combinada de microrganismos como *Actinomyces*, *Veillonella*, *Eikenella*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* e *Selenomona*, a melhor opção é o tratamento com penicilina, já que a grande maioria é sensível a este antibiótico (SAWATARI., MARX, 2007; SEDGHIZADEH *et al.*, 2008). Os tratamentos convencionais incluem o desbridamento, antibioticoterapia, sequestrectomia e oxigenoterapia hiperbárica (PINTO JUNIOR *et al.*, 2017). Contudo, também podem ser adotadas terapias experimentais promissoras, que vêm apresentando benefícios no processo de cura da OMMIB, incluindo transplante intralesional de células-tronco de medula óssea, o uso de laser de baixa potência devido às suas propriedades biomoduladoras e terapia fotodinâmica (DIAS *et al.*, 2023; KHAN *et al.*, 2015; MENEZES *et al.*, 2021; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

5 DISCUSSÃO

Apesar de a AAOMS ter sugerido a troca do termo “osteonecrose dos maxilares associado aos bifosfonatos” por “osteonecrose dos maxilares associado aos medicamentos” em razão dos crescentes casos ocasionados por outros medicamentos, sabe-se que os BFs ainda são os principais antirreabsortivos envolvidos, alvos de muitas pesquisas (POUBEL *et al.*, 2012; RUGGIERO., WOO, 2008; SOUZA JUNIOR *et al.*, 2020).

Ao tratar de doenças por meio do uso de BFs, é comum que estes sejam administrados BFs do tipo zoledronato ou pamidronato via endovenosa para pacientes portadores de câncer, como de mama, próstata e mieloma múltiplo, tendo em vista a maior potencialidade em comparação a via oral, utilizada em pacientes portadores de osteoporose. Contudo, sabe-se que a aplicação via endovenosa facilita ainda mais o risco de desenvolvimento de OMMIB, sendo a grande maioria dos casos de OMMIB em pacientes tratados com BFs via endovenosa. Além da via de aplicação, a idade avançada também é um grande fator de influência para o desenvolvimento da OMMIB. Tanto a via de administração quanto a idade acima de 50 anos podem ser registradas a partir dos relatos de caso de Pinto Junior *et al.* (2017), Poubel *et al.* (2012), Caldas, Pontes., Antunes *et al.*, (2009), Santos *et al.*, (2008); Dotto., Dotto *et al.*, (2011) e Souza Junior *et al.*, (2020).

Cuidados preventivos como o acompanhamento por radiografias é importante para evitar o surgimento da OMMIB e até para o estabelecimento prévio do diagnóstico, evitando sequelas maiores aos pacientes já portadores da OMMIB (VASCONCELOS, DAMASCENO., BARBOSA, 2023). Após o desenvolvimento da osteonecrose, é aconselhável cirurgias conservadoras como sequestrectomia e/ou desbridamento ósseo ao invés de cirurgias mais invasivas com grandes deslocamentos de tecido, além do acompanhamento pós-operatório com o uso concomitante de antibióticos, alcançando o sucesso no processo de cura, como observado nos casos de Pinto

Junior *et al.* (2017), Poubel *et al.* (2012), Souza Junior *et al.* (2020) e Caldas, Pontes., Antunes (2009).

Outro relato de caso que obteve sucesso no tratamento foi o de Silva *et al.*, (2017), em que utilizaram placas reconstrutoras em cirurgia de osteossíntese de mandíbula pós-resssecção parcial resultante de fratura patológica. A prototipagem tem trazido muitas vantagens, sendo interessante mais estudos sobre essa abordagem em pacientes com OMMIB.

No tocante à suspensão do uso de BFs de cerca de 3 meses indicada pelos cirurgiões dentistas antes de qualquer cirurgia invasiva em pacientes com suspeita de OMMIB, este período de carência deve ser reavaliado, considerando que os BFs podem permanecer até 10 anos no tecido ósseo (BROZOSKI *et al.*, 2012). Essa característica dos BFs pode dificultar o êxito no tratamento da OMMIB, como observado no relato de caso de Dotto., Dotto *et al.*, (2011).

6 CONCLUSÃO

A partir dos relatos de casos avaliados, é possível concluir que a osteonecrose maxilar e mandibular induzida por bisfosfonatos é uma complicação de difícil manejo na clínica odontológica, sendo necessária a atuação conjunta dos profissionais envolvidos. Apesar dos cuidados preventivos serem os mais indicados, ressalta-se a relevância que as cirurgias de desbridamento e sequestrectomia possuem no processo de cura da osteonecrose em estágios mais avançados. Não obstante, este estudo enfatiza mais estudos sobre tratamentos promissores para a OMMIB, em especial, àqueles envolvendo prototipagem, laserterapia, fotodinâmica e célulastronco.

7 REFERÊNCIAS

- Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons - AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 3, p. 369-76, 2006.
- American Dental Association Council on Scientific Affairs - ADA. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **Journal of the American Dental Association** 139, v. 137, n. 8, p. 1144-50, 2006.
- BROZOSKI, Mariana Aparecida. *et al.* Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.
- CALDAS, Rogério Jardim; PONTES, José Roberto de Menezes; ANTUNES, Héilton Spíndola. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: Relato de caso clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, n. 2, p. 151-155, 2009.
- DIAS, Alessyara Alves. *et al.* A fotobiomodulação como alternativa no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos: uma revisão da literatura. **Revista Científica FACS**, v. 23, n. 2, p. 01-09, jul./dez. 2023.
- DOTTO, Marcelo Luis; DOTTO, Anderson Cesar. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos – revisão de literatura e relato de caso. **Revista da Faculdade de Odontologia**, v. 16, n. 2, p. 229-233, maio/ago. 2011.
- FLEISCH, Herbert. Bisphosphonates: mechanisms of action. **Endocrine Reviews**, v. 19, n. 1, p. 80-100, 1998.

KHAN, Aliya A. *et al.* 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, 2015.

MARX, Robert E.; CILLO, Joseph E Jr.; ULLOA, Juan 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. 2397–410, 2007.

MARX, Robert E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115–7, 2003.

MELO, Maico D; OBEID, George. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. **Journal of the American Dental Association** 1939, v. 136, n. 12, p. 1675-81, 2005.

MENEZES, Iasmin Lima, *et al.* Terapia fotodinâmica no tratamento de osteonecrose mandibular por bisfosfonatos: uma revisão/ Photodynamic therapy in the treatment of mandibular osteonecrosis by bisphosphonates: a review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 1, p. 2652–2665, 2021.

NAIK, Nimesh H.; RUSSO, Thomas A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 11, p. 1729-32, 2009.

PINTO JUNIOR, Aécio Abner Campos. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 17, n. 1, p. 40-45, jan./mar. 2017.

POUBEL, Victor Lousan do Nascimento. *et al.* Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. **Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial**, v. 12, n. 1, p. 33-42, jan./mar. 2012.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* 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, n. 5, p. 2–12, 2009.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938–56, 2014.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 62, n. 5, p. 527-34, 2004.

RUGGIERO, Salvatore L.; WOO, Sook-Bin. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Dental Clinics of North America**, v. 52, n. 1, p. 111–28, 2008.

SANTOS, Paulo Sérgio da Silva; OLIVEIRA, Márcio Augusto; FÉLIX, Valtuir Barbosa. Osteonecrose maxilofacial induzida por bisfosfonatos em indivíduos com osteoporose. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v. 46, n. 5, p.495-99, 2011.

SANTOS, Paulo S. S. *et al.* Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 30, n. 6, p. 501-504, 2008.

SAWATARI, Yoh; MARX, Robert E. Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America**, v. 19, n. 4, p. 487–98, 2007.

SEDGHIZADEH, Parish P. *et al.* Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 66, n. 4, p. 767-75, 2008.

SILVA, Diego Tosta. *et al.* Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: relato de caso clínico / Treatment of osteonecrosis induced by chronic use of bisphosphonates with threedimensional prototype of aid: a case report. **Revista Odontológica de Araçatuba**, v. 38, n. 1, p. 9-13, jan.-abr. 2017.

SOUZA JUNIOR, Erasmos Freitas. *et al.* Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n. 2, p.189-203, 2020.

VASCONCELOS, Ricardo; DAMASCENO, Clara Rodrigues; BARBOSA, Lourenço. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. **International Journal of Science Dentistry**, v. 2, n. 61, 2023.