

CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACVEST
CURSO DE ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO - TCC II
MAYRA MAURE NARDELLI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO POR
MEDICAMENTOS, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

LAGES

2021

MAYRA MAURE NARDELLI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO POR
MEDICAMENTOS, UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitário
UNIFACVEST, como requisito obrigatório
para obtenção do grau de Bacharel em
Odontologia.

Orientadora: Profa. M. Carla Cioato Piardi

LAGES

2021

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus professores pela paciência e colaboração para me auxiliar no desenvolvimento deste trabalho. Agradeço a todos os Mestres profissionais que dedicaram tempo em compartilhar seus conhecimentos nestes cinco anos de curso. Agradeço aos meus familiares por colaborarem comigo neste processo de evolução e finalização de mais uma etapa na minha vida. Agradeço pelos amigos e colegas que obtive durante a caminhada. Amizade das quais pude compartilhar momentos tão especiais.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDO POR MEDICAMENTOS, UMA REVISÃO DE LITERATURA

Mayra Maure Nardelli¹

Carla Cioato Piardi²

RESUMO

Introdução: Os primeiros compostos medicamentosos associados a causa de osteonecrose dos maxilares foram os bisfosfonatos, relatado pela primeira vez pelo Prof. Dr. Robert E. Marx (2003). Contudo, com a evolução das produções farmacêuticas para o tratamento de doenças na área médica, notou-se que outros grupos medicamentosos apresentaram as mesmas consequências que as dos bisfosfonatos. Deu-se então, a urgência de novas pesquisas científicas sobre as ações das outras substâncias na etiopatogenia da osteonecrose para a atualização do conhecimento odontológico. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre os principais medicamentos comercializados na indústria farmacêutica, que possam causar o mesmo efeito de necrose óssea, colaborando para enriquecer o conhecimento de profissionais sobre a temática quando tratados em consultórios. **Materiais e métodos:** O presente estudo conta com uma revisão literária não-sistemática. Para a produção deste trabalho foram utilizadas as seguintes bases de dados, PUBMED e GOOGLE SCHOLAR, do total 20 artigos foram escolhidos. A busca por artigos foi realizada no período de julho de 2020 à fevereiro de 2021. No critério de inclusão, foram considerados artigos publicados do ano 2010 até 2020. Dentre os estudos válidos, revisões de literatura, meta-análise, de coorte e randomizados foram utilizados e publicados originalmente nas línguas inglesa e portuguesa. **Resultados:** No total, 20 estudos clínicos foram observados sobre a osteonecrose óssea e medicamentos. Dentre eles, 08 eram relacionados a estudos de coorte, 04 sobre revisões não sistemáticas, 03 revisões sistemáticas, 02 revisões sistemáticas com metanálise, 01 estudo randomizado, 01 estudo transversal e 01 análise de três ensaios clínicos. Dos estudos reunidos, pode-se observar que todos apresentaram associação entre medicamentos com ação semelhante e o desenvolvimento de osteonecrose mandibular. **Conclusão:** Constatou-se que o medicamento mais relatado nos estudos de osteonecrose foi o denosumabe, seguido por ácido zoledrônico da classe dos antirreabsortivos. Dos medicamentos antiangiogênicos, o bevacizumabe apresenta o maior índice. Apesar dos dados apresentados, é importante que o

cirurgião-dentista considere qualquer medicamento que possua indicação para tratamentos de osteoporose, metástases ou osteopenia como um possível indicador de risco para a osteonecrose dos maxilares.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares. Bisfosfonato. Conservadores de densidade óssea.

¹Acadêmica do Curso de Odontologia, 10a fase, disciplina de Trabalho de conclusão de curso II do Centro Universitário UNIFACVEST.

²Mestre em Clínica Odontológica – Periodontia pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Professora na disciplina de Trabalho de conclusão de curso II do Centro Universitário UNIFACVEST.

JAW OSTEONECROSIS DRUG-INDUCED, A LITERATURE REVIEW

Mayra Maure Nardelli¹

Carla Cioato Piardi²

ABSTRACT

Introduction: The first medicinal compounds associated with the cause of osteonecrosis of the jaws were bisphosphonates, first reported by Prof. Dr. Robert E. Marx (2003). However, with the evolution of pharmaceutical productions for the treatment of diseases in the medical field, it was noted that other drug groups had the same consequences as those of bisphosphonates. Then, there was an urgent need for new scientific research on the actions of other substances in the etiopathogenesis of osteonecrosis to update dental knowledge.

Objective: The objective of this study is to review the literature on the main drugs marketed in the pharmaceutical industry, which can cause the same effect of bone necrosis, collaborating to enrich the knowledge of professionals on the subject when treated in offices.

Materials and methods: This study has a non-systematic literary review. For the production of this work, the following databases were used, PUBMED and GOOGLE SCHOLAR, of the total 20 articles were chosen. The search for articles was carried out from July 2020 to February 2021. In the inclusion criterion, articles published from 2010 to 2020 were considered. Among the valid studies, literature reviews, meta-analysis, cohort and Randomized trials were used and originally published in English and Portuguese. **Results:** In total, 20 clinical studies were observed on bone osteonecrosis and medications. Among them, 08 were related to cohort studies, 04 on non-systematic reviews, 03 systematic reviews, 02 systematic reviews with meta-analysis, 01 randomized study, 01 cross-sectional study and 01 analysis of three clinical trials. From the studies gathered, it can be seen that all showed an association between drugs with similar action and the development of mandibular osteonecrosis. **Conclusion:** It was found that the medication most reported in osteonecrosis studies was denosumab, followed by zoledronic acid from the antiresorptive class. Among antiangiogenic drugs, bevacizumab has the highest index. Despite the data presented, it is important that the dentist consider any medication that has an indication for osteoporosis, metastasis or osteopenia treatments as a possible risk indicator for osteonecrosis of the jaws.

Key words: Osteonecrosis of the jaws. Bisphosphonate. Bone density conservators.

¹Academic of the Dentistry Course, 10th phase, discipline of conclusion work II of the University Center UNIFACVEST.

²Master in Dental Clinic - Periodontics, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS). Professor in the course subject II at University Center UNIFACVEST.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon.

BPs- Bisfosfonatos;

ONJ- Osteonecrosis of the Jaw.

PCR- Proteína reativa;

TSA- Teste de sensibilidade aos antimicrobianos;

VEGF -Factor de crescimento endothelial vascular;

ZA- Ácido zoledrônico.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Fluxograma do estudo.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
3.1. Medicamentos antirreabsortivos.....	15
3.1.1. Bisfosfonatos.....	15
3.1.2. Denosumabe.....	15
3.1.3. Raloxifeno.....	16
3.2. Medicamentos Antiangiogênicos.....	16
3.2.1. Bevacizumabe.....	16
3.2.2. Sunitinibe.....	17
3.3. Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos.....	17
3.4. Fatores de riscos potenciais para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.....	18
3.5. Diagnóstico.....	19
3.5.1. Exame clínico e imaginológicos.....	19
3.5.2. Exames laboratoriais.....	19
3.6. Diagnóstico diferencial.....	19
3.6.1. Osteorradionecrose.....	20
3.6.2. Osteomielite.....	20
3.7. Tratamento das osteonecrose medicamentosa.....	21
3.7.1. Manejo conservador.....	21
3.7.2. Tratamento de estágios segundo a AAOMS.....	21
3.7.3. Terapia adjuvante.....	22
3.8. Perspectivas terapêuticas.....	22
3.8.1. Medicamentos anabólicos.....	22
3.8.1.1. Teriparatida e abaloparatida.....	22
4. RESULTADOS.....	24
5. DISCUSSÃO.....	26
6. CONCLUSÃO.....	29
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30

8. APÊNDICE 1.....	37
9. APÊNDICE 2.....	38

1. INTRODUÇÃO

Em 2003, Marx foi o primeiro autor a evidenciar em um estudo com 36 casos, sobre a exposição dolorosa dos ossos nos maxilares em pacientes que receberam tratamento com bisfosfonatos (BPs). O estudo reporta que os principais medicamentos que apresentaram algum efeito adverso são os pamidronato (Aredia) e o zoledronato (Zometa), estes, classificados como inibidores da reabsorção óssea mediados por bisfosfonatos, classe que contém em sua fórmula química o nitrogênio, os tornando muito mais potentes para o tratamento (MARX *et al.*, 2005).

Os compostos por BPs são aliados na medicina oncológica para o tratamento quimioterápico de mieloma múltiplo, neoplasias malignas (câncer de mama, metástases próstata, tireóide), principalmente em doenças osteodegenerativas como a osteoporose. O mecanismo de ação se dá pela suspensão da remodelação e renovação óssea, em consequência da inibição da ação dos osteoclastos no organismo. Tem o propósito de preservar a densidade óssea (MARX *et al.*, 2005).

Sabendo que os bisfosfonatos são os primeiros compostos medicamentosos associados a causa da osteonecrose dos maxilares apresentado por Marx, 2003. A Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial (AAOMS) definiu o termo de osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos. E, para considerar uma osteonecrose induzida pelos bisfosfonatos sem que haja influência de outras doenças portadas pelo paciente, é necessário apresentar 3 critérios: 1. Tratamento atual ou anterior com um bisfosfonato; 2. Osso exposto na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas; 3. Sem histórico de radioterapia nas mandíbulas. Podendo assim, classificar adequadamente a causa da etiopatogenia da osteonecrose (RUGGIERO *et al.*, 2009).

Entretanto, devido aos novos estudos científicos abordando necroses ósseas dos maxilares, notou-se que não somente o uso de bisfosfonato pode desenvolver a osteonecrose, e sim outros medicamentos que exercem a mesma ou semelhante função de preservação de densidade óssea. Por consequência, a AAOMS ajustou o termo osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos para osteonecrose dos maxilares associado aos medicamentos. A associação teve o propósito de abranger outras drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas que apresentam mesmo efeitos de osteonecrose (BODEM *et al.*, 2016).

Assim sendo, o objetivo deste estudo é revisar a literatura sobre os principais medicamentos comercializados na indústria farmacêutica, que possam causar o mesmo efeito de necrose óssea, colaborando para enriquecer o conhecimento de profissionais sobre a temática quando tratados em consultórios.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo conta com uma revisão literária não-sistemática composta pelos principais autores, que são os marcos no registro da área de osteonecroses, bem como artigos dos últimos 5 anos, trazendo argumentos contemporâneos para a ciência odontológica.

Para a produção deste trabalho foram utilizadas as seguintes bases de dados, PUBMED e GOOGLE SCHOLAR, do total 20 artigos foram escolhidos. As palavras-chave selecionadas para a busca de artigos relacionados ao tema, são: Osteonecrose dos maxilares, Bisfosfonato, Conservadores de densidade óssea. O marcador booleano utilizado para a estratégia de busca foi *END*. A busca por artigos foi realizada no período de julho de 2020 à fevereiro de 2021.

No critério de inclusão, foram considerados artigos publicados do ano 2010 até 2020. Dentre os estudos válidos, revisões de literatura, meta-análise, de coorte e randomizados foram utilizados e publicados originalmente nas línguas inglesa e portuguesa. Para se obter resultados, incluiu-se parâmetros de condição específica de pacientes em tratamento antitumoral ou com doenças como osteoporose e osteopenias, estudos que utilizaram em seus resultados medicamentos como Bisfosfonatos, Denosumabe, Raloxifeno, Bevacizumabe e Sunitinibe.

Já no critério de exclusão, compreende estudos em pacientes submetidos a radioterapia, ou que utilizaram outras drogas não classificadas válidas para esta pesquisa, e estudos que não disponibilizaram o texto completo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A osteonecrose dos maxilares tem sido de bastante destaque nos dias atuais. Uma seqüela causada por múltiplos fatores locais e sistêmicos, como hemoglobinopatias, alcoolismo, lúpus sistêmicos, deficiência no sistema trombolítico e fibrinolítico. Estas condições prejudicam o fluxo sanguíneo no osso, assim como os medicamentos que atuam sobre o metabolismo ósseo (FILGUEIRA *et al.*, 2019). Recentemente, casos de osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos como referida a nova nomenclatura, vêm sendo causados não só pelos bisfosfonatos, mas por outras drogas utilizadas para o tratamento antitumoral, doenças como osteoporose e osteopenia, estes medicamentos têm como características similares à redução do turnover ósseo (RIBEIRO *et al.*, 2018).

3.1. Medicamentos antirreabsortivos

3.1.1. Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são as classes de drogas mais prescritas em todo o mundo. No mercado existem três tipos e a sua potência aumenta de acordo com a geração (RIBEIRO, *et al.*, 2018). O alendronato e o zoledronato, são os medicamentos mais populares no tratamento de distúrbios ósseos e neoplasias (FILGUEIRA *et al.*, 2019). São compostos sintéticos semelhantes ao pirofosfato inorgânico. O pirofosfato inorgânico é encontrado no organismo, é um regulador fisiológico da calcificação e inibidor da reabsorção óssea (EID; ATLAS, 2014).

3.1.2. Denosumabe

O denosumabe é um dos anticorpos monoclonais humanos. Bloqueador de ligação da RANK-L (ligante B do fator nuclear Kappa, uma das proteínas ativadoras de osteoclastos) ao seu receptor nuclear, atua impedindo a ação dos osteoclastos. O impedimento das atividades osteoclásticas faz com que não haja regeneração óssea, assim, aumentando a densidade óssea reduzindo possíveis fraturas. Este medicamento é indicado para o uso de terapias de distúrbios ósseos, metástases ósseas e tumores malignos, tornou-se possível encontrar relatos

de casos de osteonecrose dos maxilares associado a medicamentos associados ao denosumabe (RIBEIRO, *et al.*, 2018). O denosumabe, assim como os BFs, depende da dose para desencadear a osteonecrose. Porém, o tempo de ação é menor do que a dos BFs, facilitando o tratamento quando houver osteonecrose por denosumabe (RIBEIRO *et al.*, 2018).

3.1.3. Raloxifeno

O raloxifeno é um modulador seletivo de estrogênio, que desempenham moléculas para se ligar ao receptor estrogênico, com efeitos agonista e antagonista em tecidos específicos. Classificado como um modulador de segunda geração, ele é descrito como um antirreabsortivo ósseo (RADOMINSK *et al.*, 2017). O raloxifeno é indicado em tratamentos como osteoporose da coluna vertebral e risco de câncer de mama, em mulheres com osteoporose na pós-menopausa, que não apresentam sintomas climatéricos. Contribui na redução de fraturas vertebrais. Para fraturas em outras áreas anatômicas, o raloxifeno não está indicado (CAIRES *et al.*, 2017). No Brasil, apenas o raloxifeno e o alendronato estão à disposição no sistema público de saúde. Dado isso, os BFs são popularmente indicados em função da sua meia-vida longa se tornando mais barato para o governo (CAIRES *et al.*, 2017).

3.2. Medicamentos Antiangiogênicos

O termo angiogênese é usado para descrever a formação de vasos sanguíneos, promovido pela proteína VEGF (fator de crescimento endothelial vascular). Está associado ao desenvolvimento de processos tumorais metastáticos nos vasos. As drogas anti-VEGF são aplicadas para tratamento de doenças que necessitam de neoformação vascular para a progressão da doença (CAMINHA *et al.*, 2019). A associação das necroses ósseas dos maxilares aos fármacos antiangiogênicos se dá pela descontinuação de neoformação vascular, no processo de reparo dos tecidos ósseos. No que resulta na contaminação bacteriana (osteomielite) do osso descoberto, em seguida a necrose avascular (CAMINHA *et al.*, 2019).

3.2.1. Bevacizumabe

O bevacizumabe possui propriedades antiangiogênicas favoráveis na propagação tumoral. No entanto, devido a essa atividade contra os tumores, há interferência na integridade dos microvasos, atrapalhando na diferenciação e reparo dos tecidos a um trauma tecidual, induzindo a osteonecrose maxilar (RIBEIRO *et al.*, 2018). O mecanismo de ação dos anti-VEGF se dão por duas formas, bloqueando direta ou indiretamente a ação da proteína VEGF. O bevacizumabe atua impedindo a ligação direta da proteína VEGF às células endoteliais. (CAMINHA *et al.*, 2019). Nos achados literários, poucos casos de necrose óssea nos maxilares pelo bevacizumabe foram descritos, sendo insuficiente para comparar com casos de necrose por BFs (RIBEIRO *et al.*, 2018).

3.2.2. Sunitinibe

Atua de forma indireta, impedindo que receptores de proteínas VEGF enviem sinalização para as células endoteliais, os sunitinibe também classifica como agente antiangiogênico (CAMINHA *et al.*, 2019). Quando se fala sobre as drogas utilizadas para os tratamentos tumorais e osteoporose, todas mostraram os mesmos fatores agravantes associados à osteonecrose dos maxilares. Todavia, os bisfosfonatos apresentam grande relevância nos achados bibliográficos, principalmente em casos de osteonecrose dos maxilares associado a medicamentos, essa informação é baseada por resultados de vários estudos quanto a sua potência, via de administração e duração de tratamento (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018).

3.3. Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos

A osteonecrose pode ser assintomática por semanas a anos, mas quando sintomática, gera dor e exposição do osso necrosado. Numerosos são os sinais clínicos presentes na cavidade oral. No entorno da exposição óssea necrótica nos maxilares, apresenta tecido mucoso inflamado. O odor fétido característico pela necrose, principalmente quando a área exposta for extensa, interferindo até mesmo no convívio social do indivíduo (TAVARES JR. *et al.*, 2016). Um sintoma clínico inicial de osteonecrose dos maxilares é a parestesia mandibular, vindo antes da exposição óssea (YONEDA *et al.*, 2016).

Radiograficamente, nos estágios iniciais, como estágio 1 ou em áreas de menor exposição óssea, alterações radiográficas nem sempre são notáveis. Em estágios mais avançados como 2 e 3 com a osteonecrose instalada é possível detectar área osteolítica mal definida, destruição da cortical da lâmina, crista alveolar e até mesmo perda do trabeculado e densidade óssea (FILGUEIRA *et al.*, 2019).

3.4. Fatores de riscos potenciais para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares

Na literatura, é possível encontrar inúmeros fatores que se associam a um risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Um dos fatores mais consideráveis é a potência do medicamento usado para tratamento de conservação e remodelação óssea, via de administração, como a intravenosa, também aumenta o risco de desenvolver necrose. Assim como duração e frequência do tratamento também são consideradas fatores de risco, isto se deve pela prolongada meia-vida em que se apresentam (FONCEA *et al.*, 2020).

Casos de osteonecrose dos maxilares induzidos por medicamentos desenvolvem-se normalmente nos estágios iniciais da cicatrização, após uma intervenção odontológica durante o tratamento com medicamentos remodeladores de densidade óssea, principalmente se o paciente já apresenta outros fatores de risco sistêmicos e locais (PANZARELLA; FUSCO; 2017). Entre os fatores locais definitivos, podem ser encontrados: extração dentária, implante dentário ou cirurgia apical e periodontal. Diversos estudos com objetivo de esclarecer os fatores, definem a doença dentária ou infecção bacteriana pré-existente na cavidade oral, como dominantes para o desenvolvimento da osteonecrose. No entanto, a inflamação/infecção também é considerada integrante importante para a necrose, a *Actinomyces* colônias estão frequentemente presentes no osso necrótico, apresentando a hipótese de desempenhar um papel na patogenia da lesão. Nos fatores sistêmicos, são classificados: deficiência de vitamina D, diálise renal, anemia, diabetes, artrite reumatóide, hipoparatiroidismo, deficiência de cálcio, osteomalácia, doença óssea de Paget e a oncologia. Outros fatores relevantes são citados, como congênito e estilo de vida, incluindo neste, obesidade, álcool e fumo (MORIKAWA; SHIBAHARA; 2018).

3.5. Diagnóstico

3.5.1. Exame clínico e imaginológicos

Para o correto diagnóstico, o cirurgião-dentista precisa realizar uma varredura de todas as informações do paciente, como histórico médico e patológico pregresso e antecedentes familiares (DE JESUS *et al.*, 2019). Para pacientes que utilizam drogas de baixa dosagem, sem manifestações clínicas evidentes, as radiografias intraorais e panorâmica são suficientes para o diagnóstico. Já pacientes em tratamento com alta dose, as radiografias intraorais total das arcadas mais a panorâmica é recomendada apenas para identificar local de infecção (YONEDA *et al.*, 2016).

Não só exames de imagens convencionais, mas a tomografia computadorizada colabora para a delimitação da área, mas a cintilografia óssea e a ressonância magnética podem ser solicitadas, ajudando a identificar e delimitar a área infectada. Entretanto, não está indicado para realizar diagnóstico diferencial de osteonecrose dos maxilares pela osteomielite e osteorradionecrose (FILGUEIRA *et al.*, 2019).

3.5.2. Exames laboratoriais

Exame de sangue é imprescindível, usado para avaliar a contagem total e diferencial de leucócitos (leucograma), bem como analisar taxas de proteína reativa (PCR) e a velocidade de sedimentação das hemácias. O PCR é uma proteína ativa, produzida no fígado quando há estímulos inflamatórios dado pelas infecções bacterianas (CALDAS *et al.*, 2019).

O antibiograma, também conhecido como teste de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA), está indicado para conhecer os fármacos mais indicados para combater os microrganismos presentes na supuração. A fim de agilizar e dar êxito ao tratamento das osteonecroses (WILDER *et al.*, 2005).

3.6. Diagnóstico diferencial

3.6.1. Osteorradionecrose

A osteorradionecrose é considerada uma lesão grave por falha na consolidação óssea, desencadeada no período de 6 a 5 anos após tratamento radioterápico. Altas taxas de radiações ionizantes, quando em cabeça/pescoço, são consideráveis para a ocorrência de necrose óssea.

Presume-se que elevados raios levam às lesões teciduais, estabelecendo um processo inflamatório localmente. A apoptose dos osteoblastos é efetivada, dificultando o estímulo de novas células ósseas. Sua característica se dá por um osso fibroso com baixa vascularização. Com o osso defectivo, o risco de desenvolver osteorradionecrose se dá tanto por estímulos químicos ou físicos, até mesmo espontaneamente sem trauma ou infecção local (DELANIAN; DEPONDT; LEFAIX, 2005).

3.6.2. Osteomielite

A osteomielite é considerada uma infecção bacteriana que se dá no espaço medular ósseo. Sua origem está ligada a difusão hematogênica de micro-organismos presentes em processos infecciosos adjacentes, como lesões odontogênicas e fatores secundários à procedimentos cirúrgicos (CALDAS *et al.*, 2019). Duas categorias de osteomielite na região maxilofacial podem ser acometidas, a aguda e crônica. A osteomielite aguda é causada por um processo inflamatório não definido e de rápida evolução, com sinais clínicos sintomáticos sem destaque radiográfico. O processo crônico de osteomielite se divide em primário e secundário. Quando primário é baixa a presença de sinais cardinais, mas há sequestro ósseo. A secundária se dá quando a osteomielite aguda não foi previamente tratada ou quando tratada de forma errônea. Com evolução lenta, as características da crônica são radiograficamente perceptíveis, exibindo áreas radiolúcidas de pontos uniformes ou salpicados, em alguns casos pode conter áreas radiopacas no centro (MASOCATTO; OLIVEIRA; MENDONÇA, 2017).

A osteonecrose química e a osteorradionecrose, podem evoluir para a osteomielite quando decorrer de infecção secundária. Contudo, as necroses retratam etiologias diferentes, mas a patologia e a infecção secundárias são semelhantes, o que leva a dificultar o diagnóstico final. Aspectos histopatológicos de cada uma também não levam a um diagnóstico

conclusivo. Cabe aos profissionais realizarem uma anamnese completa à consulta inicial (DE ANTONI *et al.*, 2018).

3.7. Tratamento das osteonecrose medicamentosa

O tratamento da osteonecrose dos maxilares apresenta um prognóstico incerto para os cirurgiões dentistas. Contudo, abordagens terapêuticas devem sim ser consideradas. O efeito adverso também se torna um obstáculo para os oncologistas, quanto às escolhas de seus protocolos medicamentosos, já que não apresentam resultados confiáveis quanto à evolução de ONJ. Diante da situação incerta, adotaram-se protocolos baseados em cada estágio da osteonecrose (BERQUET *et al.*, 2017).

3.7.1. Manejo conservador

A prevenção é a primeira escolha de tratamento. O protocolo inicial desta condição inclui avaliação clínica odontológica com exames de imagem, previamente ou logo após o tratamento de osteoporose ou tumor. Devem ser removidos focos de infecção oral e traumáticos na cavidade oral. Também, é indicado controlar a higiene do paciente, com a finalidade de evitar futuras infecções ou complicações dentais, mantendo a saúde bucal em consultas frequentes. Necessário manter o paciente ciente quanto aos fatores de risco para a osteonecrose. E em casos de procedimentos invasivos, deve ser discutido o tratamento previamente entre médico e cirurgião-dentista. Para um bom controle oral durante o tratamento quimioterápico do paciente, é ideal o monitoramento da atividade óssea maxilar e mandibular com exames de imagens.(MARTINS *et al.*, 2009).

3.7.2. Tratamento de estágios segundo a AAOMS

A AAOMS propôs uma estratégia para o tratamentos de osteonecrose dos maxilares associados aos medicamentos. Com isso, foi definido o tratamentos de acordo com o grau de evidencia da lesão. Se o paciente é de risco mas sem evidência de osso necrótico e com sinais

e sintomas indefinidos, não requer tratamento invasivo, deve-se realizar administração de analgésicos e terapia antibiótica quando indicado e monitoramento da progressão da doença. O paciente que apresentar o estágio 1 que é quando há presença de osso necrótico exposto e assintomático e sem sinais de infecção, não há indicação de intervenção cirúrgica, indicar enxaguantes antimicrobianos orais como clorexidina 0,12%. O paciente que se encontrar no estágio 2, quando há osso exposto necrótico associado à infecção e supuração, é necessário o debridamento da superfície afetada e iniciar a antibioticoterapia, também deve prescrever enxaguantes bactericidas orais. Por fim, no estágio 3 o paciente apresenta exposição óssea necrótica sintomática, com infecção em um ou mais achados, como o osso necrótico além dos limites do osso alveolar resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral ou osteólise. Nesta fase deve ser empregado enxaguante bucal bactericida, antibioticoterapia e controlar a dor, imprescindível a ressecção da área e reconstrução imediata da região (RUGGIERO *et al.*, 2014).

3.7.3. Terapia adjuvante

Tratamentos adjuvantes têm sido abordados em combinação aos tratamentos cirúrgicos. A utilização de lâmpada fluorescente intraoperatória para detectar margens lesionadas, aplicação de laser de baixa potência no transoperatório, após em sessões semanais até a ferida cirúrgica estar curada (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018). Diferentes opções terapêuticas estão sendo empregadas de forma associadas. Ozonioterapia, oxigenoterapia hiperbárica após debridamento da ferida são recursos inovadores com bons resultados. Aplicação de plasma rico em plaquetas (PRP) também é um aliado coadjuvante (RIBEIRO *et al.*, 2018).

3.8. Perspectivas terapêuticas

3.8.1. Medicamentos anabólicos

3.8.1.1. Teriparatida e abaloparatida

A teriparatida (PTH [1-34]rh) é um polipeptídeo sintético. Partícula recombinante de 34 aminoácidos do hormônio da paratireóide (PTH) humana (ROSEN; BILEZIKIAN, 2001). Estimula a neoformação óssea por ativação de células osteoblásticas, responsáveis pela formação óssea. Previne a apoptose dos osteoblastos. Estudos da droga em animais mostraram resultados positivos quanto à cicatrização de fraturas em animais e sugerem que o mesmo ocorra em humanos. É um fármaco comercialmente para tratamento da osteoporose, atenuando processos graves (BERNHARDSSON; ASPENBERG, 2018).

Em estudos sobre uso de teriparatida no manejo de osteonecrose mandibular associada aos medicamentos, artigos publicados relataram o sucesso no seu uso. Autores indicam a terapia com teriparatida como alternativa conservadora para pacientes tratados com antirreabsortivos que desenvolvem a osteonecrose por medicamentos (LEE, J. J. *et al.*, 2010; CHEUNG, A; SEMANN, E., 2010; OHBAYASHUI, Y. *et al.*, 2012; KIM, K. M. *et al.*, 2014; KAKEHASHI, H *et al.*, 2015; SIM, I. W. *et al.*, 2020). Nos casos administrados, como no estudo de Cheung e Semann, 2010, Ohbayashi e colaboradores, 2012, utilizaram a dose de 20 microgramas até o total desaparecimento da lesão, tempo de tratamento dura de 4 semanas a 6 meses (VILELA-CARVALHO *et al.*, 2018). Outro medicamento semelhante a teriparatida é o abaloparatida, um novo peptídeo que se liga ao receptor teriparatida. Possui pequenas diferenças na ligação. Em um estudo randomizado a abaloparatida apresentou estímulos na consolidação óssea, em regiões de diáfise e metáfise. Anteriormente, a abaloparatida não foi estudada em consolidação de fraturas. Em sua conclusão a abaloparatida e teriparatida estimulam a regeneração óssea (BERNHARDSSON; ASPENBERG, 2018).

4. RESULTADOS

No total, 20 estudos clínicos foram observados sobre a osteonecrose óssea e medicamentos. Dentre eles, 08 eram relacionados a estudos de coorte, 04 sobre revisões não sistemáticas, 03 revisões sistemáticas, 02 revisões sistemáticas com metanálise, 01 estudo randomizado, 01 estudo transversal e 01 análise de três ensaios clínicos. Dos estudos reunidos, pode-se observar que todos apresentaram associação entre medicamentos com ação semelhante e o desenvolvimento de osteonecrose mandibular. Nos estudos de coorte, apenas 03 artigos declararam estatísticas insignificantes na associação de medicamentos antirreabsortivos (ZA, denosumabe) e antiangiogênicos (bevacizumabe) com a evolução da necrose. Apoiando-se nessa mesma linha de pensamento, em uma análise de três ensaios clínicos, afirmou-se que, o evento de necrose óssea nos maxilares é infrequente em grupos de ZA e denosumabe. Sucessivamente, uma revisão sistemática, duas em revisões não-sistemáticas e um estudo randomizado, confirmam baixas taxas de necrose por BPs, denosumabe e Bevacizumabe, e a variação na incidência entre os grupos são ligeiramente diferentes. Tendo seus resultados com números moderados de casos de osteonecrose, três artigos em estudos de coorte relatam a influência de antirreabsortivos aos casos de necrose, sendo Raloxifeno menor risco em comparação ao ZA e que fatores de risco associados podem aumentar o desenvolvimento osteonecrose dos maxilares. Seguido por 01 artigo em revisões não-sistemáticas onde alega que os medicamentos antiangiogênicos estão associados ao efeito adverso de osteonecrose, 01 em revisões sistemáticas diz que em tratamentos para osteoporose não há risco excessivo de osteonecrose por Alendronato em comparação ao Raloxifeno, 01 em revisões sistemáticas com metanálise conclui que o denosumabe aumenta os riscos quando comparado aos BPs e placebo e 01 em estudo transversal, salienta que os riscos de osteonecrose mandibular por medicamentos só aumenta quando se faz uso prolongado dos mesmos. Por fim, com registros elevados de osteonecrose associados aos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, 02 artigos em estudo de coorte, 01 em revisões sistemáticas, 01 em revisões não sistemáticas e 02 em revisões sistemática com metanálise demonstram que ácido zoledrônico, denosumabe, bevacizumabe e sunitinibe estão ligados a gangrena mandibular (Tabela 1).

As bases de dados utilizadas para esta revisão não-sistemática foram, PubMed, Google Scholar e SciELO. A plataforma que mais ofereceu estudos clínicos no decorrer da busca, foi

o Google Scholar com 16.500 artigos expostos, seguido pela PubMed com 936 e SciELO com 06 artigos. De acordo com os critérios de inclusão, exclusão e de interesse quanto à temática, foram utilizados 20 estudos clínicos da base PubMed e 01 do Google Scholar. Vale ressaltar a duplicidade de artigos encontrados entre bases de dados, porém, de acordo com os critérios deste estudo, a PubMed demonstrou ser favorável a esta pesquisa.

5. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais medicamentos encontrados na indústria farmacêutica utilizados para terapias oncológicas, para osteoporose e osteopenia, que causam efeitos adversos como osteonecrose dos maxilares. Foram retratados no total de 20 estudos de 11 países diferentes, com domínio da Espanha com 04 artigos, seguido por Itália com 03, Taiwan 03, Califórnia 02, Dinamarca 02, Estados Unidos 01, Nova York 01, Canadá 01, Reino Unido 01, Brasil 01 e Arábia Saudita 01. Diante dos estudos expostos, sete artigos evidenciaram a incidência de osteonecrose dos maxilares associados aos medicamentos atuantes no metabolismo ósseo, 07 artigos concluíram por seus resultados que a osteonecrose não é um fator frequente nos eventos adversos, 06 estudos demonstraram que os medicamentos com mecanismo de ação semelhante ao BPs podem sim apresentar riscos significativamente aumentados para o processo necrosante.

A osteonecrose dos maxilares é definida como osso exposto que não cicatriza na mandíbula ou maxila, persistente por mais de 8 semanas em um paciente sem evidência local de malignidade e sem histórico de radioterapia da mandíbula (QI *et al.*, 2013). A osteonecrose, quando associada aos medicamentos antirreabsortivos, se dá a sua própria ação inibidora osteoclástica, redução da remodelação óssea, conseqüentemente a redução da formação da angiogênese e redução da formação de novo osso (MARX, 2003). Esses fármacos são propensos a se acumular nos ossos devido a sua meia-vida prolongada, como os BPs por exemplo, que levam aproximadamente 10 anos. As regiões onde mais se encontram vestígios do medicamento são os maxilares por serem uma área em constante remodelação óssea com alta vascularização sanguínea, essa vascularização fisiologicamente se dá pela função mastigatória, que gera grande estímulo no ligamento periodontal (MARX *et al.*, 2005).

Foi realizado um estudo randomizado duplo-cego, com 1.026 pacientes tratados com denosumabe, e 1.020 com ácido zoledrônico, a fim de comparar denosumabe, ácido zoledrônico e placebo aos eventos associados ao esqueleto, em seus resultados, a necrose óssea ocorreu em pouca frequência ao longo do ensaio (20 [2,0%] denosumabe v. 14 [1,4%] ZA). Fatores de risco conhecidos como extrações dentárias anteriores, higiene oral inadequada e dentaduras, estavam presentes na grande maioria dos casos osteonecrose dos maxilares (STOPECK *et al.*, 2010). A análise de três estudos clínicos confirmou estes achados, pois 5.723 pacientes foram tratados com os mesmo medicamentos do estudo de

Stoepck e seus colaboradores, 2010, com 89 (1,6%) dos pacientes confirmados com ONJ, dentre 37 (1,3%) por ZA e 52 (1,8%) por denosumabe (SAAD *et al.*, 2012).

Em uma revisão sistemática com metanálise, 13.857 pacientes foram estudados com intuito de avaliar a incidência de osteonecrose relacionados à medicação denosumabe e ZA. A incidência de denosumabe variou de 0,5 a 2,1% após 1 ano, 1,1 a 3,0% após 2 anos e 1,3 a 3,2% após 3 anos de exposição, com ácido zoledrônico variou de 0,4 a 1,6% após 1 ano de exposição, 0,8 a 2,1% após 2 anos e 1,0 a 2,3% após 3 anos de exposição. Este estudo conclui que o denosumabe aumenta o risco de desenvolver ONJ quando comparado ao ZA (LIMONES *et al.*, 2019). Mesmo sendo um evento raro, durante os anos de pesquisa denosumabe continuou apresentando maior relevância nas ocorrências de osteonecrose da mandíbula.

Entre os estudos comparativos sobre a classe de medicamentos antiangiogênica e antireabsortivos, uma revisão não-sistemática revelou que o risco de necrose óssea em pacientes expostos ao ZA é de 1%, denosumabe é de 0,7 a 1,9% e em exposição a bevacizumabe é 0,2%. Dessa forma, observando os resultados apresentados é possível afirmar o risco potencial de necrose óssea associado a vários outros medicamentos tendo o mecanismo de ação semelhante (RUGGIERO *et al.*, 2014). No estudo de coorte, com 37 pacientes estudados, seis pacientes (29%) dos 21 desenvolveram ONJ, em pacientes que receberam sunitinibe e ZA simultaneamente. Dezesesseis pacientes que receberam terapia direcionada e ZA, nenhuma necrose óssea foi observada, constatando que medicamentos em uso concomitantes aumentam o potencial de risco (SMIDT-HANSEN *et al.*, 2013). Estes dados se repetem em revisão sistemática que aborda 102 pacientes tratados com sunitinibe, destes, 58 desenvolveram osteonecrose, tendo sido tratados com sunitinibe e bifosfonatos ou exclusivamente com sunitinibe (VALLINA *et al.*, 2018). Comprova o argumento de Smidt-Hansen e seus colaboradores, 2013, Ruggiero e colaboradores, 2014, que há um aumento de ONJ em pacientes que são medicados com outras drogas diferentes de BPs e denosumabe.

Dos medicamentos antiangiogênicos, na revisão não-sistemática com 35 casos examinados com ONJ, 17 casos foram relacionados à história anterior de tratamento com bevacizumabe (14 casos), sunitinibe (3 casos). Mesmo a osteonecrose mandibular por medicamentos sendo um evento incomum, principalmente em medicamentos antiangiogênicos, essa ocorrência não deve ser ignorada (PIMOLBUTR; PORTER;

FEDELE; 2018). Em outra revisão não-sistemática, o antiangiogênico mais encontrado foi o bevacizumabe, com 58% dos relatos (n=11), seguido do sunitinibe, com 11% (n=2) (CAMINHA *et al.*, 2019).

Este estudo possui limitações. Para a produção desta pesquisa apenas 03 bases de dados foram escolhidas e consultadas, limitando assim os resultados sobre o conteúdo abordado. As palavras-chave escolhidas pelo autor demonstraram amplitude de informações, dificultando o afunilamento de resultados e fazendo com que poucos artigos fossem acessados durante a busca. Outro possível viés refere-se à dificuldades na exploração das plataformas e ao fato de que grande parte de artigos não estarem disponíveis gratuitamente, este estudo apresenta limitações em sua resolução. Apesar disso, todos os esforços foram feitos na tentativa de buscar estudos atualizados sobre o assunto.

Desta forma, constatou-se que o medicamento mais relatado nos estudos de osteonecrose foi o denosumabe, seguido por ácido zoledrônico da classe dos antirreabsortivos. Dos medicamentos antiangiogênicos, o bevacizumabe apresenta o maior índice. Apesar dos dados apresentados, é importante que o cirurgião-dentista considere qualquer medicamento que possua indicação para tratamentos de osteoporose, metástases ou osteopenia como um possível indicador de risco para a osteonecrose dos maxilares.

6. CONCLUSÃO

Conclui-se por esta pesquisa que ainda são necessários estudos que acompanhem o efeito adverso dos medicamentos remodeladores celulares. Ainda sim, o cirurgião-dentista deve estar atento ao medicamento utilizado pelo paciente, pois mesmo não apresentando casos relevantes, a classe de bifosfonatos iv. e o denosumabe apontam maiores implicações sob a osteonecrose medicamentosa dos maxilares. É importante que o profissional da odontologia realize o atendimento inicial com um levantamento detalhado sobre informações de saúde do paciente, como antecedentes familiares, médico e patológico do mesmo, bem como fazer uma análise visual e tátil intra e extraoral. Com isso, o profissional pode realizar de forma segura os procedimentos preventivos que antecedem os tratamentos designados pelos médicos com o propósito de minimizar os efeitos dos medicamentos sob a cavidade oral.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALDHALAAN, N. A.; BAQAIS, A.; AL-OMAR, A. **Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review.** *Cureus*, v. 12, n. 2, p. 6944, Feb. 2020.

BERNHARDSSON, M.; ASPENBERG, P. **Abaloparatide versus teriparatide: a head to head comparison of effects on fracture healing in mouse models.** *Acta Orthop*. v. 89, n. 6, Dec 2018.

BERQUET, A.; LOUVRIER, A.; DENIS, F.; BORNERT, F.; WEBER, E.; MEYER, C. **Évaluation des délais de guérison des ostéochimionécroses des maxillaires après traitement chirurgical: étude rétrospective monocentrique et revue de la littérature.** *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*, v.118, p.11–19, 2017.

BODEM, J. P.; SCHAAL, C.; KARGUS, S.; SAURE, D.; MERTENS, C.; ENGEL, M.; HOFFMANN, J.; FREUDLSPERGER, C. **Surgical management of Bissphosphonate-related osteonecrosis of the jaw Stage II and III.** *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol.*, v. 121, n. 4, p. 367-372, 2016.

BOQUETE-CASTRO, A.; GOMÉZ-MORENO, G.; GUIRADO-CALVO, J. L.; AGUILAR-SALVATIERRA, A.; DELGADO-RUIZ, R. A. **Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials.** *Clin Oral Implants Res.*, v. 27, n. 3, p. 367-75, Mar 2016.

CALDAS, T. F.; SANTOS, V. L. C.; MEDRONHO, D. L. S.; PEREIRA, R. S.; MORAES, S. L. C.; SILVA, R. J. **Osteomielite dos maxilares: revisão de literatura e relato de caso.** *Ciência Atual, Rio de Janeiro*, v. 13, n. 1, P. 02-1, 2019.

CAMINHA, R. D. G.; CHICRALA, G. M.; SOARES JR., L. A. V.; SANTOS, P. S. S. **Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos.** *São Paulo: Einstein*, v. 17, n. 3, eRW4628, 2019.

CAIRES, E. L. P.; BEZERRA, M. C.; JUNQUEIRA, A. F. T. A.; FONTENELE, S. M. A.; ANDRADE, S. C. A.; D'ALVA, C. B. **Treatment of postmenopausal osteoporosis: a literature-based algorithm for use in the public health care system.** *Revista Brasileira de Reumatologia*. V. 57, n. 3, p. 254-263, May–June, 2017.

CHEUNG, A.; SEEMAN E. **Teriparatide therapy for alendronate-associated**

osteonecrosis of the jaw. N Engl J Med. v. 363, n. 25, p. 2473-4, Dec, 2010.

CHIU, W. Y.; CHIEN, J. Y.; YANG, W. S.; JUANG, J. M.; LEE, J. J.; TSAI, K. S. **The risk of osteonecrosis of the jaws in Taiwanese osteoporotic patients treated with oral alendronate or raloxifene.** J Clin Endocrinol Metab., v 99, n 8, p. 2729-35, Aug. 2014.

CHIU, W. Y.; YANG, W. S.; CHIEN, J. Y.; LEE, J. J.; TSAI, K. S. **The influence of alendronate and tooth extraction on the incidence of osteonecrosis of the jaw among osteoporotic subjects.** PLoS One, v.13, n.4, p. 0196419, Apr. 2018.

DE ANTONI, C. C.; MATSUMOTO, M. A.; SILVA, A. A.; CURI, M. M.; SANTIAGO JÚNIOR, J. F.; SASSI, L. M.; CARDOSO, C. L. **Medication-related osteonecrosis of the jaw, osteoradionecrosis, and osteomyelitis: A comparative histopathological study.** Braz. oral res., São Paulo, v. 32, n. 23, 2018.

DE JESUS, A.; SOUSA FILHO, F.; CARDOSO, J.; CÂNCIO, A.; SIMÕES, C.; DE FARIAS, J. **Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos.** RFO UPF, Passo Fundo, v. 24, n. 1, p. 22-30, jan.-abr. 2019.

DELANIAN, S.; DEPONDY, J.; LEFAIX, J. L. **Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial.** Head Neck, v. 27, p. 114-23, 2005.

EID, A.; ATLAS, J. **The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis.** Oral Maxillofac Surg Clin N Am., v. 26, p. 231-7, 2014.

FILGUEIRA, S. L.; SANTOS, V. L. C.; LIMA, A. M. R.; ESCUDEIRO, E. P.; SILVA, J. R.; MORAES, S. L. C. **Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos.** Rev. Ciência atual, v. 13, n. 1, p. 02-13, 2019.

FONCEA, C.; BISCHHOFFSHAUSEN, K. V.; TEUBER, C.; RAMÍREZ, H.; GOÑI, I.; SÁNCHEZ, C.; RETAMAL, I. N.; VARGAS, A. **Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo [Osteonecrosis of the jaws].** Rev Med Chil. Spanish,, v. 148, n. 7, p. 983-991, Jul. 2020.

FUSCO, V.; CABRAS, M.; EROVIGNI, F.; DELL'ACQUA, A.; ARDUINO, P. G.; PENTENERO, M.; APPENDINO, P.; BASANO, L.; FERRERA, F. D.; FASCIOLO, A.;

CAKA, M.; MIGLIARIO, M. **A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy.** Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal., Dec. 2020.

GUARNERI, V.; MILES, D.; ROBERT, N.; DIÉRAS, V.; GLASPY, J.; SMITH, I.; THOMSEN, C.; BIGANZOLI, L.; TARAN, T.; CONTE, P. **Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer.** Breast Cancer Res Treat, v. 122, n. 1, p. 181-8, Jul. 2010.

KAKEHASHI, H.; ANDO, T.; MINAMIZATO, T.; NAKATANI, Y.; IKEDA, H.; KUROSHIMA, S.; KAWAKAMI, A.; ASAHINA, I. **Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings.** Int J Oral Maxillofac Surg., v. 44, n. 12, p. 1558-64, Dec. 2015.

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.; SÁNDOR, 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.** J Bone Miner Res, v. 30, n. 1, Jan. 2015.

KIM, Y.; TIAN, Y.; YANG, J.; HUSER, V.; JIN, P.; LAMBERT, C. G.; PARK, H.; YOU, S. C.; PARK, R. W.; RIJNBEEK, P. R.; VAN ZANDT, M.; REICH, C.; VASHISHT, R.; WU, Y.; DUKE, J.; HRIPCSAK, G.; MADIGAN, D.; SHAH, N. H.; RYAN, P. B.; SCHUEMIE, M. J.; SUCHARD, M. A. **Comparative safety and effectiveness of alendronate versus raloxifene in women with osteoporosis.** Sci Rep v. 10, p. 11115, 2020.

KIM, K. M.; PARK, W.; OH, S.; KIM, H. J.; NAM, W.; LIM, S. K.; RHEE, Y.; CHA, I. H. **Distinctive role of 6-month teriparatide treatment on intractable bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** Osteoporos Int., v. 25, n. 5, p. 1625-32, May. 2014.

LEE, J. J.; CHENG, S. J.; JENG, J. H.; CHIANG, C. P.; LAU, H. P.; KOK, S. H. **Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy.** Head Neck, v. 33, n. 9, p. 1366-71, Sep. 2011.

LIMONES, A.; SÁEZ-ALCAIDE, L. M.; DÍAZ-PARREÑO, S. A.; HELM, A.;

BORNSTEIN, M. M.; MOLINERO-MOURELLE, P. **Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal, v. 25, n. 3, p. 326-336, May. 2020.

LIN, T. C.; YANG, C. Y.; KAO YANG, Y. H.; LIN, S. J. **Incidence and risk of osteonecrosis of the jaw among the Taiwan osteoporosis population.** Osteoporos Int., v. 25, n. 5, p. 1503-11, May. 2014.

MANFREDI, M.; MERGONI, G.; GOLDONI, M.; SALVAGNI, S.; MERIGO, E.; MELETI, M.; VESCOVI, P. **A 5-year retrospective longitudinal study on the incidence and the risk factors of osteonecrosis of the jaws in patients treated with zoledronic acid for bone metastases from solid tumors.** Med Oral Patol Oral Cir Bucal., v. 22, n. 3, p. 342-348, May. 2017.

MARTINS, M. A. T.; GOGLIO, A.; MARTINS, M. D.; PAVESI, V. C. S.; LASCALA, C. A. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter. São Paulo, v. 31, n. 1, p. 41-46, Feb. 2009.

MARX, R. E. **Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic.** J Oral Maxillofac Surg., v. 61, p. 1115-18, 2003.

MARX, R. E.; SAWATARI, Y.; FORTIN, M.; BROUMAND, V. **Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment.** J Oral Maxillofac Surg., v. 63, p. 1567, 2005.

MASOCATTO, D. C.; OLIVEIRA, M. M.; MENDONÇA, J. C. G. **Osteomielite crônica Mandibular: relato de caso.** Arch Health Invest, v. 6, n. 2, p. 48-52, 2017.

MOHAMED, H. A. M.; NIELSEN, C. E. N.; SCHIODT, M. **Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort.** Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol., v. 125, n. 2, p. 157-163, Feb 2018.

MORIKAWA, T.; SHIBAHARA, T. **Osteonecrose das mandíbulas relacionada a medicamentos: revisão.** Japan Journal of Medicine, v.6, n.1, p. 297-303, 2018.

OHBAYASHI, Y.; MIYAKE, M.; SAWAI, F.; MINAMI, Y.; IWASAKI, A.; MATSUI, Y. **Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.** Oral Medicine Online Only Article, v. 115, n. 4, p. 31-37, April 2013.

PANZARELLA, V.; FUSCO, V. **Inquadramento storico, definizione, epidemiologia della osteonecrosi dei mascellari associata a farmaci.** Il dentista moderno, módulo didático 1, 2017.

PIMOLBUTR, K.; PORTER, S.; FEDELE, S. **Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature.** *Biomed Res Int.*, v. 2018, Apr. 2018.

QI, W. X.; TANG, L. N.; HE, A. N.; YAO, Y.; SHEN, Z. **Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials.** *Int J Clin Oncol.*, v. 12, n. 2, p. 403-10, Apr. 2014.

RADOMINSK, S. C.; BERNARDO, W.; PAULA, A. P.; ALBERGARIA, B. H.; MOREIRA, C.; FERNANDES, C. E.; CASTRO, C. H. M.; ZERBINI, C. A. F.; DOMICIANO, D. S.; MENDONÇA, L. M. C.; POMPEI, L. M.; BEZERRA, M. C.; LOURES, M. A. R.; WENDER, M. C. O.; LAZARETTI-CASTRO, M.; PEREIRA, R. M. R.; MAEDA, S. S.; SZEJNFERL, V. L.; BORBA, V. Z. C. **Diretrizes brasileiras para o diagnóstico e tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa.** *Rev. Bras. Reumatol., São Paulo*, v. 57, n. 2, p. s452-s466, 2017.

RIBEIRO, G. H.; CHRUN, E. S.; DUTRA, K. L.; DANIEL, F. I.; GRANDO, L. J. **Osteonecrose dos maxilares: uma revisão e atualização na etiologia e tratamento.** *Braz. j. otorrinolaringol., São Paulo*, v. 84, n. 1, p. 102-108, janeiro 2018.

ROSEN, C. J.; BILEZIKIAN, J. P. **Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis.** *J Clin Endocrinol Metab.*, v. 86, n. 3, p. 957-964, 2001.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; ASSAEL, L. A.; LANDESBURG, R.; MARX, R. E.; MEHROTRA, B; AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. **Position paper on bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw – 2009 update.** *Journal of Oral And Maxillofacial Surgery* v. 67, n. 5 (suplemento 1), p. 2-12, May 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. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update.** Update. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, New York, 2014.

SAAD, F.; BROWN, J. E.; VAN POZNAK, C.; IBRAHIM, T.; STEMMER, S. M.; STOPECK, A. T.; DIEL, I. J.; TAKAHASHI, S.; SHORE, N.; HENRY, D. H.; BARRIOS, C. H.; FACON, T.; SENEAL, F.; FIZAZI, K.; ZHOU, L.; DANIELS, A.; CARRIÈRE, P.; DANSEY, R. **Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw:** integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol.*, v. 23, n. 5, p. 1341-1347, May 2012.

SIM, I. W.; BORROMEO, G.; TSAO, C.; HARDIMAN, R.; HOFMAN, M.; HJELLE, C. P.; SDDIQUE, M.; COOK, G. J.; SEYMOUR, J. F.; EBELING, P. R. **Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw:** A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 38, n. 26, p. 2971-2980, 2020.

SMIDT-HANSEN, T.; FOLKMAR, T. B.; FODE, K.; AGERBAEK, M.; DONSKNOV, F. **Combination of Zoledronic Acid and Targeted Therapy Is Active But May Induce Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma.** *J Oral Maxillofac Surg.*, v. 71, n. 9, p. 1532-40, September 2013.

STOPECK, A. T.; LIPTON, A.; BODY, J. J.; STEGER, G. G.; TONKIN, K.; DE BOER, R. H.; LICHINITSER, M.; FUJIWARA, Y.; YARDLEY, D. A.; VINIEGRA, M.; FAN, M.; JIANG, Q.; DANSEY, R.; JUN, S.; BRAUN, A. **Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer:** a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.*, v. 28, n.35, p. 5132-5139, 2010.

TAVARES JUNIOR, H. H.; ALMEIDA, J. S.; MOURÃO, C. F.; MEIRA, R.; RIBEIRO, J. **Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura.** *Ciência Atual*, Rio de Janeiro, v. 8, n. 2, p. 02-11, 2016.

VALLINA, C.; RAMÍREZ, L.; TORRES, J.; CASAÑAS, E.; HERNÁNDEZ, G.; LÓPEZ-PINTOR, R. M. **Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib:** a systematic review. *Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal.*, v. 24, n. 3, p. 326-338, May 2019.

VIDAL-REAL, C.; PÉREZ-SAYÁNS, M.; SUÁREZ-PEÑARANDA, J. M.; GÁNDARA-

REY, J. M.; GARCÍA-GARCÍA, A. **Osteonecrosis of the jaws in 194 patients who have undergone intravenous bisphosphonate therapy in Spain.** Med Oral, Patol Oral, Cir Bucal., v. 20, n. 3, p. 267-72, May 2015.

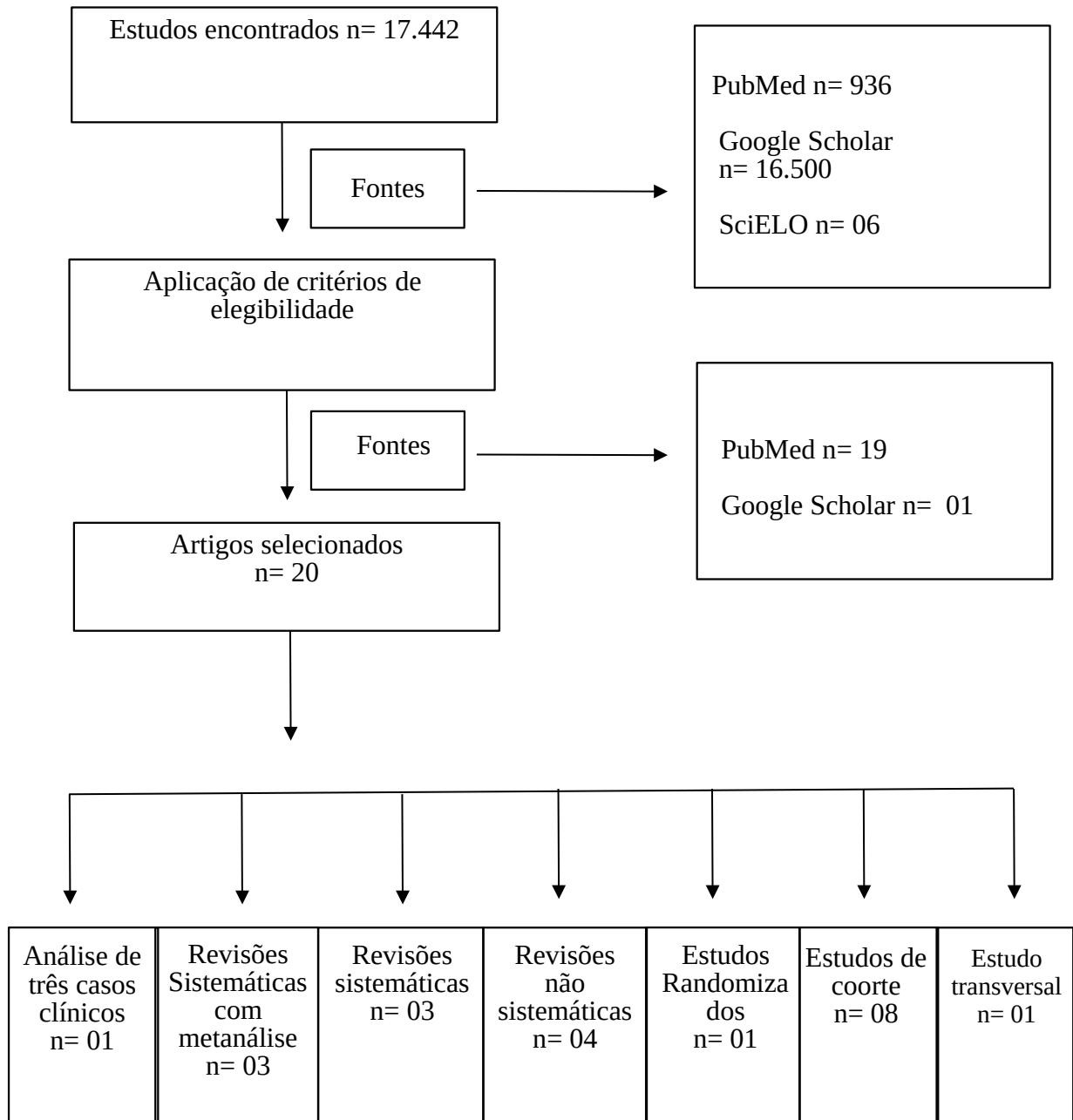
VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LOPEZ-ORTEGA, K. **Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações:** Diagnóstico, tratamento e prevenção. CES odontol., Medellin, v. 31, n. 2, p. 48-63, Dec. 2018.

WILDER, M. A.; COCKERILL, F. R.; CRAIG, W. A.; DUDLEY, M. N.; ELIOPOULOS, G. M.; HECHT, D. W.; HINDLER, J. F.; LOW, D. E.; SHEEHAN, D. J.; TENOVER, F. C.; TURNIDGE, J. D.; WEINSTEIN, M. P.; ZIMMER, B. L.; FERRARO, M. J.; SWENSON, M. P. H. J. M. **Normas de Desempenho para Testes de Sensibilidade Antimicrobiana: 15º** Suplemento Informativo. CLSI/NCCLS document, v. 25, n.1, 2005.

YONEDA, T.; HAGINO, H.; SUGIMOTO, T.; OHTA, H.; TAKAHASHI, S.; SOEN, S.; TAGUCHI, A.; NAGATA, T.; URADE, M.; SHIBAHARA, T.; TOYOSAWA, S. **Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw:** Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. J Bone Miner Metab., v. 35, n. 1, p. 6-19, 2017.

8. APÊNDICE 1

Figura 1- Fluxograma. Osteonecrosis of the jaws and medications



9. APÊNDICE 2

Tabela 1. Principais estudos encontrados a partir de buscas literárias sobre osteonecrose dos maxilares induzida por medicamento

Autor / ano / local	Nº de participantes do estudo e desenho do estudo	Objetivo	Resultados	Conclusões
GUARNERI <i>et al.</i> , 2010, Itália.	Análise com 3.560 pacientes tratados com bevacizumabe. Estudo de Coorte.	Determinar a incidência de osteonecrose da mandíbula (ONJ) e avaliar se a administração aumenta o risco de ONJ.	Os autores observaram uma taxa geral de ONJ de cerca de 0,4% (14/3560).	A incidência de ONJ não é significativamente aumentada em pacientes recebendo bevacizumabe combinado com quimioterapia, do que pacientes recebendo quimioterapia sozinha.
STOPECK <i>et al.</i> , 2010, California.	Estudo com 1.026 pacientes tratados com denosumabe, e 1.020 com ácido zoledrônico (ZA). Estudo randomizado.	Comparar a ação de retardar ou prevenir eventos relacionados ao esqueleto (SREs), em pacientes tratados com denosumabe e ZA.	A ONJ ocorreu com pouca frequência (20 [2,0%] em denosumabe v. 14 [1,4%] ZA).	Taxas de ONJ não foram estatisticamente diferentes entre os grupos.
SAAD <i>et al.</i> , 2012, Estados Unidos.	Análise de 5.723 pacientes tratados com denosumabe. Análise de três ensaios clínicos.	Avaliar a incidência de ONJ, fatores de risco e resultados no contexto de terapias atuais usadas para tratar pacientes com câncer avançado.	Dos 5723 pacientes inscritos, 89 (1,6%) pacientes foram determinados como tendo ONJ: 37 (1,3%) ZA e 52 (1,8%) ZA e denosumabe.	A ONJ foi um evento infrequente, e a incidência de ONJ não diferiu entre os grupos de tratamento com ZA e denosumabe.

SMIDT- Neste estudo, total de Tem como propósito investigar Seis pacientes (29%) dos 21, A ONJ pode ser exacerbada por
HANSEN et 37 pacientes tratados a eficácia e segurança do ZA desenvolveram ONJ, em ZA e sunitinibe concomitantes.
al., 2013, com ZA foram combinado com terapia pacientes que receberam
Dinamarca. estudados. Estudo de direcionada (TT). sunitinibe e ZA. Dezesesseis
coorte. pacientes que receberam TT e
ZA, nenhum ONJ foi observado.

RUGGIERO Revisão de literatura Fornecer estimativas de risco de O risco de MRONJ em pacientes O comitê continua preocupado
et al., 2014, não-sistemática. desenvolver Osteonecrose da expostos ao ZA é de 1%, com com um risco potencial
Nova York. mandíbula relacionada a denosumabe é de 0,7 a 1,9% e em semelhante associado a vários
medicamentos exposição a bevacizumabe e é de outros medicamentos, que têm um
(MRONJ). 0,2%. mecanismo de ação parecido.

KHAN et al., O total de referências Oferece recomendações para o Dentre os pacientes tratados com Finalmente, as opções terapêuticas
2014, Canadá. revisadas foi de 933 e, seu tratamento com base no BPs orais/iv e denosumab para atuais são inadequadas para a
dessas, 599 artigos consenso internacional osteoporose e tumores malignos, prevenção e tratamento da ONJ.
foram revisados na multidisciplinar. os resultados de ONJ
íntegra. Revisão apresentaram variações.
sistemática.

BOQUETE- Um total de 8.963 Revisar a relação entre o A incidência geral de ONJ em O denosumabe, combinado com
CASTRO et pacientes foram tratamento com denosumabe e a pacientes com câncer recebendo fatores de riscos associados, pode
al., 2014, incluídos no estudo. incidência de ONJ . denosumabe foi de 1,7% . favorecer o desenvolvimento de
Espanha. Revisão sistemática e ONJ.
metanálise.

<p>LIN <i>et al.</i>, 2014, Taiwan.</p>	<p>Total de 68.808 participantes. Revisão sistemática.</p>	<p>Encontrar possíveis casos de ONJ, comparar a incidência e o risco de eventos em grupos de alendronato e os grupos de controle ativo.</p>	<p>Total de 25 casos potenciais de ONJ no alendronato (N= 18.030) e 21 nos grupos de controle (N= 25.615). Todos os grupos em comparação com pacientes exibiram uma incidência de ONJ, usando raloxifeno.</p>	<p>Não há risco excessivo de ONJ em pacientes com osteoporose > 50 anos de idade usando alendronato em comparação com pacientes usando raloxifeno.</p>
<p>CHIU <i>et al.</i>, 2014, Taiwan.</p>	<p>No estudo, 7.332 pacientes inscritos para análise. Estudo de coorte.</p>	<p>Explorar a possível associação entre ONJ e alendronato ou raloxifeno oral.</p>	<p>A frequência geral de ONJ por alendronato oral ao longo de um período de 12 anos foi de 0,55%. A taxa de incidência de ONJ foi de 283:100.000 p-a.</p>	<p>O presente estudo apoia a associação de ONJ com BP oral em pacientes com osteoporose.</p>
<p>VIDAL-REAL <i>et al.</i>, 2015, Espanha.</p>	<p>Um estudo com 194 pacientes tratados com BPs iv. Estudo Transversal.</p>	<p>O objetivo deste artigo é determinar a prevalência de ONJ em pacientes submetidos à terapia com Bps iv.</p>	<p>A prevalência de ONJ foi de 12,9%.</p>	<p>A etiologia ainda é um assunto controverso e devemos nos concentrar em fatores de risco conhecidos.</p>
<p>MOHAMED; NIELSEN; SCHIODT; 2017, Dinamarca.</p>	<p>Um estudo inclui 204 MRONJ consecutivos em pacientes. Estudo de coorte.</p>	<p>Examinar a prevalência de casos MRONJ associados a TT e sem tratamento concomitante com antirreabsortivo (AR).</p>	<p>Detectamos sete casos de MRONJ associado ao TT (3,4%).</p>	<p>De acordo com os resultados, notou-se que quatro desses pacientes não tinham recebido tratamento AR.</p>
<p>MANFREDI</p>	<p>Total de 156</p>	<p>Avaliar a incidência e os fatores</p>	<p>Do total de pacientes incluídos no</p>	<p>Este estudo demonstrou a</p>

et al., 2017, pacientes válidos para de risco de ONJ em um grupo estudo, 17 desenvolveram ONJ importância de iniciar a prevenção Itália. o estudo. Estudo de de pacientes tratados com ZA. (10,89%). odontológica antes da exposição coorte. ao ZA na redução da ocorrência de ONJ.

CHIU *et al.*, Um total de 7.627 Investigar as relações entre A incidência de ONJ após terapia O TE confere um risco 9,6 vezes 2018, Taiwan. indivíduos tratados Pamidronato oral, extrações com alendronato foi de maior de ONJ e deve ser realizado com alendronato, e dentárias (TE) e os riscos 262:100.000 p-a, e nenhum com cautela, independentemente 2.223 indivíduos com específicos para ONJ em evento no grupo de raloxifeno. A da duração do medicamento. raloxifeno. Estudo de pacientes com osteoporose. prevalência de ONJ por alendronato foi estimada em coorte. 0,34%, após TE foi para 2,16%.

VALLINA *et al.*, Um total de 13 Realizar uma revisão Dos 102 pacientes tratados com Nesta revisão pode se observar um *al.*, 2018, estudos revisados. sistemática sobre ONJ sunitinibe, 58 desenvolveram aumento de ONJ em pacientes que Espanha. Revisão de literatura relacionada ao sunitinibe. ONJ, tendo sido tratados com são medicados com outras drogas sunitinibe e bifosfonatos ou diferentes de BPs, e denosumabe. sistemática. exclusivamente com sunitinibe.

PIMOLBUTR; Total de 35 casos que Revisar a literatura disponível No total de casos relatados, todos MRONJ associado à terapia PORTER; descreveram sobre MRONJ associada a foram relacionados à história antiangiogênica em pacientes FEDELE; MRONJ. Revisão antiangiogênicos. anterior de tratamento com virgens de reabsorção é um efeito bevacizumabe (14 casos), adverso raro, mas potencialmente sunitinibe (3 casos). sério. 2018, Reino não-sistemática. Unido.

LIMONES *et al.*, Um total de 13.857 Analisar a incidência, razão de A incidência de ONJ em O denosumabe está associado a *al.*, 2019, pacientes foram risco e prognóstico de ONJ pacientes com câncer em um risco significativamente maior

Espanha.	estudados. Revisão sistemática e metanálise.	relacionada à medicação: tratamento com denosumabe e denosumabe ou ZA.	de desenvolver ONJ em tratamento com ZA variou de 1 a 3 anos após a exposição.
CAMINHA <i>et al.</i> , 2019, Brasil.	Foram selecionados de 19 casos. Revisão não-sistemática.	Traçar o perfil dos pacientes acometidos por ONJ associada a medicamentos.	O antiangiogênico encontrado foi o bevacizumabe, com 58% dos relatos (n=11), seguido do sunitinibe, com 11% (n=2). É importante que os pacientes que iniciaram tratamento com agentes antiangiogênicos, realizem avaliação odontológica previamente à terapia.
ALDHALAA N;BAQAIS; AL-OMAR; 2020, Arábia Saudita.	Revisão sistemática.	Identificar todos os agentes causadores de ONJ.	O risco de desenvolver ONJ por osteoporose é de 0,01-0,03%, enquanto em pacientes com câncer, este risco varia de 1-2%. Acredita-se que o denosumabe e os medicamentos antiangiogênicos com meia-vida baixa não tendem a se acumular no osso como os BPs no uso a longo prazo.
FUSCO <i>et al.</i> , 2020, Itália.	Total de 459 casos de MRONJ estudados. Estudo de coorte.	Avaliar o número e as principais características dos casos de MRONJ.	O número de casos de MRONJ ficou estável de 2009 a 2015, com uma média de 51,3/ano, diminuindo nos anos 2016-2018 para 33,3/ ano. Podemos inferir uma estimativa de até 930 novos casos de MRONJ por ano a serem diagnosticados em âmbito nacional, em toda a Itália.
KIM <i>et al.</i> , 2020, Califórnia.	No total, 283.586 pacientes tratados com raloxifeno. Estudo coorte.	Investigar e selecionar eventos adversos entre os iniciadores de alendronato e raloxifeno pela primeira vez. Estudo	Houve 101 eventos ONJ por 1.000 p-a na coorte de alendronato e 9:1.000 p-a, respectivamente, na análise primária da coorte de raloxifeno. O raloxifeno foi tão eficaz quanto o alendronato, e o raloxifeno pode ser uma opção na prevenção de fratura osteoporótica e em eventos adversos.

Legendas: BPs: Bisfosfonatos; iv: Intravenoso; MRONJ: Medications-related osteonecrosis of the jaw; ONJ: Osteonecrosis of the Jaw; p-a: Pacientes ano; SERs: Eventos relacionados ao esqueleto; TE: Extrações dentárias; TT: Terapia direcionada; ZA: Ácido zoledrônico.