

A osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia: Revisão de literatura

Mandibular osteonecrosis associated with dental extraction: A review of the literature

Recebido: 24/10/2022 | Revisado: 28/10/2022 | Aceitado: 28/10/2022 | Publicado: 29/10/2022

Karolyne de Oliveira Nonato

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0526-1245>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Karol-oliveira94@hotmail.com

Tiago Willians Paixão Sanches

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1636-3271>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Tiago_paixao19@hotmail.com

Francisco George Tavares de Aviz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1016-8301>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Georgetavares70@yahoo.com.br

Marcione André Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6225-3095>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Cioneproriso@gmail.com

Amanda Emmer Nascimento Cerqueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9010-940X>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Amandaproriso@gmail.com

Fábio Miranda Portilho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9796-2406>
Escola Superior da Amazônia, Brasil
E-mail: Fabiomiranda1902@gmail.com

Laércio da Costa Tavares

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9358-6327>
Centro Universitário do Pará, Brasil
E-mail: Laerciotavares25@gmail.com

Resumo

Este artigo tem o objetivo de realizar uma revisão de literatura sobre A osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia. Foi efetuada uma revisão de literatura do tipo narrativa, de natureza qualitativa, conduzida por intermédio de levantamento de dados eletrônicos retirados dos sites PubMed, SciELO, Google Acadêmico e Elsevier. Foram consideradas as referências que abordaram temas relevantes para a pesquisa e publicações na língua portuguesa e inglesa e excluídos os estudos que não possuem relevância com a temática proposta e que não estão dentro do limite cronológico de 2010 a 2020. A osteonecrose mandibular ainda não é uma doença totalmente esclarecida, sabe-se que alguns fatores estão ligados, como o uso dos fármacos antirreabsortivos, os bisfosfonato e denosumab ou os fármacos anti-angiogênicos, que ao ser associadas a procedimentos invasivos odontológicos como extrações dentárias aumentam o risco de desenvolvimento desta condição grave. Essa lesão pode envolver tanto o osso da maxila quanto o mandibular, podendo ser assintomático ou apresentar dor. A princípio pode ser identificada pelo o osso exposto por um período de 8 semanas no mínimo, seu tratamento vai depender do estágio que o paciente apresentar, podendo fazer uso de antibióticos, enxaguantes bucais e a remoção da necrose.

Palavras-chave: Osteonecrose; Antirreabsortivos; Fármaco antiangiogênico.

Abstract

This article aims to review the literature on drug-induced mandibular osteonecrosis associated with tooth extraction. A qualitative narrative literature review was carried out, conducted by means of a survey of electronic data taken from PubMed, SciELO, Google Scholar and Elsevier. References that addressed topics relevant to research and publications in Portuguese and English were considered, and studies that are not relevant to the proposed theme and that are not within the chronological limit from 2010 to 2020 were excluded. disease has been fully clarified, it is known that some factors are linked, such as the use of antiresorptive drugs, bisphosphonates and denosumab or anti-angiogenic drugs, which, when associated with invasive dental procedures such as dental extractions, increase the risk of developing this serious condition. This lesion may involve both the maxillary and mandibular bone, and may be asymptomatic or present with pain. At first it can be identified by the exposed bone for a period of at least 8 weeks, its

treatment will depend on the stage that the patient presents, being able to make use of antibiotics, mouthwashes and the removal of necrosis.

Keywords: Osteonecrosis; Antiresorptives; Antiangiogenic drug.

1. Introdução

O uso de fármacos para o tratamento de osteoporose e neoplasias malignas podem gerar uma condição rara e extremamente grave, ao ser associados com cirurgias odontológicas como extrações dentárias: à osteonecrose mandibular. Os medicamentos causadores descritos nas literaturas atuais são os agentes usados para prevenir complicações ósseas como os bifosfonatos e denosumabe ou em tratamento com outros agentes, como inibidores da angiogênese, os antiangiogênicos. (NICOLATOU-GALITIS; SCHIODT; MENDES; RIPAMONTI; HOPE; DRUDGE-COATES; NIEPEL; WYNGAERT, 2019).

Segundo os autores Ribeiro; Chrun; Dutra; Daniel; Grandó (2018):

“Esses medicamentos causam uma diminuição da capacidade de remodelação óssea. A remodelação óssea é um processo fisiológico de equilíbrio entre a deposição (atividade osteoblástica) e a reabsorção (atividade osteoclástica) desse tecido. O processo patológico se estabelece quando ocorre um desequilíbrio entre essas atividades. Os sinais e sintomas clínicos incluem necrose óssea, dor, disgeusia, fístula oroantral, odor ruim, trismo, fístula extraoral e outros (p. 104).”

A osteonecrose mandibular ainda é um assunto bastante discutido pela falta de conhecimento total sobre sua patogenia e etiologia, sabe-se que é uma lesão oral envolvendo o osso mandibular ou maxilar, podendo apresentar sintomas dolorosos ou assintomáticos (STEINBERG, 2017). A identificação é feita pela aparição de osso exposto no período de oito semanas no mínimo, e o tratamento compreende a remoção da necrose, tecido morto, uso de antibióticos e enxaguantes bucais (STEINBERG, 2017). O cirurgião dentista deve ser apto ao trabalhar na prevenção, no diagnóstico precoce e na reabilitação de pacientes com osteonecrose mandibulares (RIBEIRO; CHRUN; DUTRA; DANIEL; GRANDÓ, 2018). A motivação para a realização desse trabalho, surgiu a partir do seguinte questionamento: “quais as formas de evitar e ou minimizar os traumas em pacientes diagnosticados com osteonecrose mandibular medicamentosa após exodontias?”.

Para responder a esta indagação, precisa-se conhecer a fundo o que é a osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia e compreender a gravidade do estado clínico que os pacientes acometidos podem vir a apresentar e, posteriormente, entender sua extrema relevância para o conhecimento da medicina, e assim, postular e catalogar informações generalizada sobre as causas, progressos, e tratamentos, assim como, na prevenção dessa condição que afeta os desprovidos de informação e conhecimento.

Neste sentido, a finalidade desta pesquisa é realizar uma revisão de literatura sobre osteonecrose mandibular medicamentosa após exodontias, visando compreender sobre esta condição. Como objetivos específicos, o artigo propõe-se a: descrever como ocorre a osteonecrose mandibular, analisar fatores que levam a essa condição de necrose óssea e entender sobre os fármacos envolvidos com a osteonecrose mandibular, sua prevenção, tratamento e a importância do diagnóstico precoce.

2. Metodologia

Foi efetuada uma revisão de literatura do tipo narrativa, de natureza qualitativa, com suporte metodológico de Carvalho; Duarte; Figueiredo; Ortega (2018), que foram essenciais para esta pesquisa. Com isso, se obteve a possibilidade de delimitar o tema e realizar uma análise sobre a osteonecrose, suas causas e por fim o devido tratamento.

A pesquisa foi conduzida por intermédio de levantamento de dados eletrônicos retirados das plataformas PubMed (Medline), *Scientific Eletronic Library On-Line* (SciELO), Google Acadêmico, Elsevier e complementado com livros impressos, buscando-se uma visão geral dos estudos sobre a presente temática.

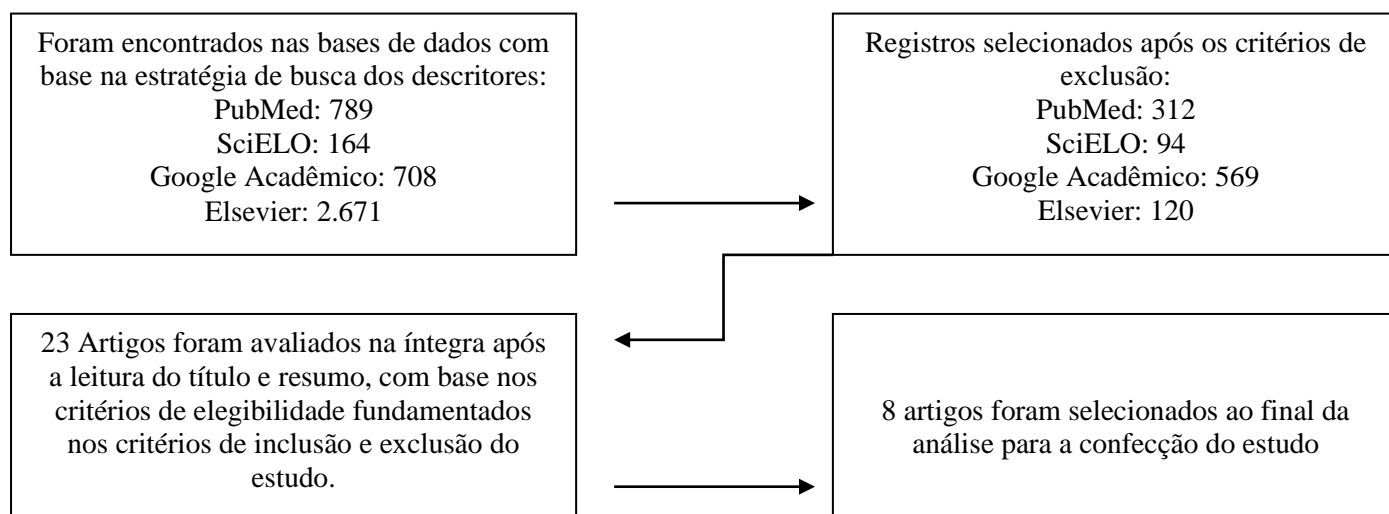
Para as buscas, foram utilizados os seguintes descritores nos idiomas português e inglês: “Osteonecrose”, “Antirreabsortivos” e “Fármaco Antiangiogênico”.

Os descritores usados para o levantamento nas bases de dados seguiram a descrição dos termos DeCS (Descritores em Saúde), nos idiomas português e inglês, com os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Foram considerados como critério de inclusão as referências que abordaram temas relevantes para a pesquisa e publicações na língua portuguesa e inglesa, e excluídos os estudos que não possuem relevância com a temática proposta e que não estão dentro do limite cronológico de 2010 a 2020, publicações duplicadas, trabalhos de conclusão de curso, editoriais, cartas ao editor e estudos reflexivos.

As buscas nas bases de dados através dos descritores resultaram em 789 artigos no PubMed, 164 no SciELO, 708 no Google Acadêmico e 2.671 no Elsevier, porém após a aplicação dos filtros de recorte temporal e linguagem, esses resultados diminuíram para 312 na plataforma PubMed, 94 no SciELO, 569 no Google Acadêmico e 120 no Elsevier. Após a leitura de título e resumo, foram selecionados 23 artigos que demonstravam estar dentro dos critérios de inclusão e elegibilidade para a leitura na íntegra, chegando ao resultado de 8 artigos selecionados para a confecção do estudo, como mostra a Figura 1.

Figura 1 - Demonstração da filtragem de artigos para a confecção do estudo.



Fonte: Autores (2022).

3. Revisão de Literatura

3.1 Osteonecrose mandibular

O primeiro caso de Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) foi historiado por Marx no começo dos anos 2000 em uma análise de osso exposto na qual não houve cicatrização na localidade maxilofacial em que um indivíduo que estava fazendo uso de bifosfonato, um fármaco anti-reabsortivo que prejudica a dissolução do material mineral do osso (A ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

Porém houve a necessidade de alteração da nomenclatura de osteonecrose da mandíbula relacionada aos

bisfosfonatos, para osteonecrose da mandíbula associada à medicação (MRONJ). A alteração se fundamenta para conciliar a grande quantidade de casos de osteonecrose envolvendo maxila e mandíbula ligada a outras terapias anti-sorptivas (denosumabe) e antiangiogênicas (RUGGIERO; DODSON; FANTASIA; GOODDAY; AGHALOO; MEHROTRA; ORYAN, 2014).

3.2 Fármacos

3.2.1 Bisfosfonato

É um fármaco antirreabsortivo bastante famoso, no Quadro 1 observa-se as características clínicas e comerciais desses medicamentos. Ele trabalha em um nível celular, interrompendo a função dos osteoclastos que é o seu alvo. Sua administração pode ser por diferentes vias de acordo com sua força (oral ou intravenosa). De acordo com as sugestões da American Society of Clinical Oncology (ASCO), as diretrizes foram determinadas para a utilização do bifosfonatos, esse fármaco é considerado referência para tratamento terapêutico de hipercalemia ligadas a malignidade e lesões ósseas metastáticas ligadas a mieloma múltiplo e mama câncer. Também, no presente momento o bisfosfonato é o tratamento de preferência para a osteoporose (A ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

Quadro 1 - Características clínicas e comerciais dos fármacos associados a osteonecrose mandibular (Bisfosfonato).

Classe farmacológica	Comercializados no Brasil	Potência antirresortiva	Via de administração	Indicações
Bisfosfonatos que não contém nitrogênio				
Etidronato	Não	1	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose ▪ Doença de Paget
Clodronato	Sim	10	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalemia vinculada a malignidade ▪ Mieloma múltiplo
Pamidronato	Sim	100	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalemia vinculada a malignidade ▪ Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer de pulmão, controle de mieloma múltiplo e doença de Paget
Alendronato	Sim	100-1000	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose ▪ Doença de Paget
Ibandronato	Sim	100-10000	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose
Bisfosfonatos que contem nitrogênio				
Risendronato	Sim	1000-10000	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose ▪ Doença de Paget
Zoledronato	Sim	>10000	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipercalemia vinculada a malignidade ▪ Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer de pulmão ▪ Controle de mieloma múltiplo ▪ Osteoporese ▪ Doença de Paget

Fonte: CARVALHO, DUARTE, FIGUEIREDO, ORTEGA (2018).

3.2.2 Denosumab

É um fármaco antirreabsortivo que foi recém criado com intuito de tratar pessoas com osteoporose e tumores ósseos, como por exemplo o mieloma múltiplo, suas características clínicas e comerciais estão descritas no Quadro 2. O Denosumabe tem meia-vida curta, porque os inibitivos de RANKL não se associam ao osso, portanto ao terminar o tratamento sua ação e efeitos mantem-se por um período de seis meses. Que diferente dos bisfosfonatos que se concentram no osso por anos mesmo depois de terminar o tratamento, o denosumab perdura no corpo por um intervalo de tempo menor, proveniente a sua falta de analogia pela hidroxiapatita (A ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

Quadro 2 - Características clínicas e comerciais dos fármacos associados a osteonecrose mandibular (Denosumab).

Classe farmacológica	Comercializados no Brasil	Potência antirresorptiva	Via de administração	Indicações
Denosumab	Sim	Similar ao zolendronato	Subcutâneo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Osteoporose ▪ Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de câncer de próstata ou mama ▪ Prevenção de metástase óssea de tumores sólidos ▪ Tumor ósseo de células gigantes

Fonte: CARVALHO, DUARTE, FIGUEIREDO, ORTEGA (2018).

3.3 Fármacos Antiangiogênicos

Os antiangiogênicos são anticorpos específicos que se associam aos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). A angiogênese nada mais é que o desenvolvimento de vasos sanguíneos por intermédio das diferentes células do endotélio. Atinge de maneira benéfica o aumento do tumor e provoca a invasão tumoral de vasos e linfa, líquido orgânico criado do sangue, originando em metástase tumoral. Em casos de câncer para impedir metástase no sangue e nódulos linfáticos os fármacos antiangiogênicos são receitados, agindo assim no desenvolvimento de formação de novos vasos sanguíneos, e por consequência resulta em isquemia e possivelmente em ONJ. Consta-se que a ONJ é uma necrose avascular da mandíbula, e, sendo assim, ligadas aos inibidores de angiogênese e ONJ. Estudos apontam que esses fármacos não se concentram ao osso como o bifosfonatos, mesmo com a sua utilização ao logo prazo. Os medicamentos antiangiogênicos usados estão relatados no Quadro 3 (A ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

Quadro 3 - Características clínicas e comerciais dos fármacos associados a osteonecrose mandibular (Antiangiogênicos).

Classe farmacológica	Comercializados no Brasil	Via de administração	Indicações
Bevacizumab	Sim	Intravenoso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Câncer colo-retal, pulmão, mama e rins metastático ▪ Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal
Sunitinib	Sim	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Carcinoma de células renais avançadas ▪ Tutores estromais gastrointestinais ▪ Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado
Lenalidomida	Sim	Oral	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mieloma múltiplo ▪ Síndrome mielodislásica ▪ Tratamento da reação hansênica do tipo eritematosa nodoso ou tipo II ▪ Ulcera aftosa associada a imunodeficiência ▪ Doença do enxerto contra hospedeiro

Fonte: CARVALHO, DUARTE, FIGUEIREDO, ORTEGA (2018).

3.4 Tratamento

Não existe uma regra definida para o tratamento de MRONJ, tendo em vista que o principal objetivo deve ser o controle da infecção, reduzir o aumento da necrose óssea e dor. Se a Osteonecrose ocorre enquanto o paciente está recebendo alta dose desses fármacos, deve-se discutir sobre a necessidade de continuação do tratamento com o paciente e todos os profissionais envolvidos, mas sempre levando em consideração a gravidade da evolução da patologia, a carga da doença oncológica e atividade da mesma. As abordagens mais conservadoras no tratamento, incluem em manter uma boa higiene oral, eliminando qualquer foco de doenças periodontais, utilização de enxaguantes bucais antibacterianos e terapia antibiótica sistêmica. Essas estratégias podem ser utilizadas em casos onde não há evolução óbvia da doença, dor não controlada ou descontinuação de terapia com os fármacos (NICOLATOU-GALITIS; SCHIØDT; MENDES; RIPAMONTI; HOPE; DRUDGE-COATES; NIEPEL; WYNGAERT, 2019).

De acordo com Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, a opção de tratamento escolhido vai provir do estágio apresentado pelo paciente, que estão descritos no Quadro 4 pelos autores: Vilela-Carvalho, Tuany-Duarte, Andrade-Figueiredo e López-Ortega (2018).

Quadro 4 - Estadiamento e tratamento da MRONJ.

Estágios da MRONJ	Tratamento
Em risco Pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antirresorptivos (IV ou oral) ou antiangiogênicos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nenhum tratamento indicado ▪ Orientar a higiene ▪ Educação do paciente (esclarecer riscos)
Estágio 0 Pacientes sem evidencia de exposição óssea, sintomas inespecíficos, alterações radiográficas. Sintomas: odontalgia sem causa dentaria aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurosensorial alterada. Achados clínicos: alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal) Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de MRONJ nas fases 1,2,3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidencia de osso exposto.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orientar a higiene ▪ Educação do paciente (esclarecer riscos) ▪ Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos ▪ Antibióticos a base penicilina Fenoximetilpenicilina potássica (meracilina, Pen-Ve-Oral Penicilina-V) – 500mg, 6/6 horas ▪ Amoxicilina (Amoxil, Amoxicilina) – 500mg, 8/8 horas
Estágio 1 Osso necrótico exposto ou fistulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidencia de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Orientar a higiene ▪ Educação do paciente (esclarecer riscos) ▪ Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: gluconato de clorexidina 0,12% (Periogard) – 2 ou 3 vezes ao dia. ▪ Acompanhamento clínico trimestral ▪ Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório ▪ Próteses devem ser revistas e redesenhadas ▪ Analgésicos ▪ Revisão das indicações de terapia continuada com BPs
Estágio 2 Osso necrótico e exposto ou fistula que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fistulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com a doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard) – 3 vezes ao dia. ▪ Analgésicos ▪ Irrigar local com Clorexidina a cada 72 horas por 4 semanas ou PVPI (iodo). ▪ Antibióticos a base de penicilina: Fenoximetilpenicilina potássica (meracilina, Pen-Ve-Oral, Penicilin-V) – 500mg, 6/6 horas ▪ Amoxicilina (Amoxil, Amoxicilina) – 500mg, 8/8 horas ▪ Amoxicilina + ácido clavulânico (clavulin) – 500mg + 125mg, 8/8 horas. ▪ Clindamicina (clindacin, Dalacin C) – 300mg, 12/12horas ▪ Associação com Metronidazol (Flagl) – 500mg, 8/8 horas ▪ Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para

Estágio 3 Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise estendendo - se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio.	controlar a infecção. <ul style="list-style-type: none">▪ Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana▪ Antibióticos a base de penicilina▪ Analgésicos▪ Debridamento cirúrgico ou ressecção.
---	--

Fonte: CARVALHO, DUARTE, FIGUEIREDO, ORTEGA (2018).

3.5 Prevenção

A prevenção é muito importante para a diminuição de ocorrências de MRONJ. Julga-se que, pacientes que utilizam tratamentos odontológicos de forma preventiva, ou seja, previamente ao começar o uso desses fármacos, antirresorptivas e antiangiogênicas, apresentaram uma queda de 50% na manifestação de MRONJ.

Um exame complementar utilizado para investigação do risco de desenvolvimento da MRONJ é teste do CTx (telo-peptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de MRONJ (Filgueira, 2019).

Desde modo, os pacientes diagnosticados recentemente com doenças oncológicas que tiveram metástases, precisam ser encaminhados ao cirurgião dentista para uma consulta criteriosa, para que inicie o tratamento odontológico e depois seja introduzida a terapia oncológica proposta.

O objetivo com o plano de tratamento é de eliminar completamente as infecções agudas e regiões de possíveis infecções e colocar em pratica o protocolo de prevenção e uma rigorosa higienização oral. Todas as raízes residuais ou dentes que não podem ser restaurados precisam-se extraídos, como também aqueles com doenças periapicais, com mobilidade e envolvimento de furca. Terceiros molares impactados ou irrompidos de maneira incompleta e relacionados com cistos odontogênicos terão que ser extraídos. De preferência essas cirurgias odontológicas necessitam ser realizadas pelo período de 3 semanas antes de começar o uso dos fármacos antirresorptivo ou antiangiogênicos. Pacientes que fazem uso de próteses parciais ou totais precisam ser avaliados novamente, para que seja evitado qualquer trauma à mucosa.

Para pacientes que já fazem uso dos fármacos antirresorptivo ou antiangiogênicos e precisam realizar algum procedimento odontológico, procedimentos não invasivos são os mais indicados, porém muitas vezes esses pacientes precisam ser submetidos a alguma cirurgia odontológica, esta maneira devemos lançar mão da terapia antimicrobiana sistêmica ligados aos antimicrobianos locais até a cicatrização completa da área operada (CARVALHO; DUARTE; FIGUEIREDO; ORTEGA, 2018).

Há um grande conflito quando se diz em suspender o uso desses fármacos, quando se tem a necessidade de fazer extrações dentárias. Em 2011 o Conselho da Associação Dental Americana propôs que pacientes que utilizassem o bisfosfonatos orais ou denosumabe por um período menor que 2 anos, continuariam utilizando o fármaco pelo mesmo período que o procedimento odontológico. Agora em pacientes que fazem uso por um período maior que 4 anos e ainda tenham outros fatores de risco como por exemplo artrite reumatoide, diabetes ou fumo, é orientado a pausa da utilização do fármaco até a cicatrização por completa da área que foi submetida ao procedimento cirúrgico.

Damm e Jones (2013) recomendam que apesar de não ter fundamentos disponíveis para a orientação da pausa desses fármacos, os mesmos teriam que ser suspensos durante um período de 2 meses antes do tratamento odontológico. Tudo porque 50% dos bisfosfonatos são eliminados via renal, e o osteoclasto é o seu maior reservatório, com a durabilidade de tempo de vida de 2 semanas.

No entanto a AAOMS orienta que a pausa do uso dos BPs necessita ser de 3 meses antes ou 3 meses depois do tratamento odontológico invasivo. Deve-se ressaltar que, a pausa do uso desses fármacos está vinculada diretamente ao risco de desenvolvimento da MRONJ quanto ao envolvimento da condição sistêmica que estabeleceu a indicação do uso desse fármaco. Por isso, por exemplo, o paciente que tem osteoporose e existe um rico grande de fratura óssea (fratura vertebral) o fármaco não poderá ser pausado, determinando com isso que o plano de tratamento deverá ser individualmente para cada caso de paciente (CARVALHO; DUARTE; FIGUEIREDO; ORTEGA, 2018).

4. Resultados e Discussão

De acordo com Steinberg (2017), a osteonecrose mandibular é um assunto que ainda deve ser muito explorado devido sua particularidade que vai desde a sua patogenia e etiologia até seu tratamento. Esse tipo de lesão acomete tanto a maxila quanto a mandíbula e apresenta sintomas variados, além de possuir tratamento do mais simples até o mais complexo, no caso, cirúrgico.

Para Paiva (2021), a exodontia é o principal fator desencadeante (mias relatada) para a osteonecrose induzida por medicação, sendo a região de mandíbula a mais afetada devido sua menor vascularização, no entanto, a maxila podendo também ser acometida pode apresentar sintomas mais graves como sinusite maxilar e perfuração do seio maxilar, com isso, gerando um prognóstico mais sombrio. A ocorrência de osteonecrose nesses ossos está ligada a fatores como suprimento sanguíneo, metabolismo acelerado e constante remodelação óssea em volta do ligamento periodontal, gerando uma maior concentração desses fármacos nos ossos maxilares.

Fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos mostram grande ligação com a MRONJ. Os bifosfonatos possuem ação antirreabsortiva, gerando prejuízo na regeneração óssea (AL-OMAR, 2020), além dos bifosfonatos, o Denosumabe também possui essas características que podem gerar a MRONJ (ORYAN, 2014). Os antiangiogênicos geram a osteonecrose, no entanto, pelo mecanismo da não formação de novos vasos sanguíneos. É importante salientar que esse fármaco não se concentra ao osso, como os antirreabsortivos (A ALDHALAAN, 2020).

De acordo com Filgueira (2019), alguns autores sugerem um intervalo entre a interrupção da administração dos fármacos e o procedimento odontológico como exodontia, contudo, não se tem um consenso sobre o período exato entre essa suspensão e o ato operatório. Devido a isso, é indicado acompanhar o paciente através do teste CTx para prevenir complicações advindas dos procedimentos que possam vir a serem realizados.

Quanto ao uso de exames de imagens no acompanhamento dos pacientes com risco de desenvolver a condição, a radiografia panorâmica é uma das mais solicitadas, contudo, quando o paciente apresentar suspeita da presença da osteonecrose, é indicado o uso da tomografia computadorizada, uma vez que esse exame de imagem se mostra superior a radiografia panorâmica (2D), possibilitando uma avaliação de toda a extensão do tecido ósseo tridimensionalmente, trazendo maiores detalhes (HOCKMULLER, *et al.* 2021).

Para os autores Sales e Conceição (2020), ao se tratar de conduta odontológica, ainda existem muitos conflitos sobre os procedimentos cirúrgicos que podem ou não ser feitos em pacientes que fazem uso desses fármacos ou que em algum momento fizeram, e quando administrados por via intravenosa os riscos serão maiores do que administrados por via oral, então quando o paciente precisa passar por procedimentos cirúrgicos como exodontias, é necessário ser investigado, pois sua potência favorece a osteonecrose. A duração do uso dos fármacos precisa também ser examinado, devido os tratamentos com duração igual ou superior a 3 anos que terão o risco maior de desenvolvimento da osteonecrose mandibular.

Diante disso, podemos levar em consideração a importância de saber quanto tempo o paciente faz uso desses fármacos, para qual finalidade foi o tratamento, quanto tempo já está em desuso e qual foi a via de administração desses medicamentos, essas informações se fazem necessárias para tomadas de decisões.

Quando se trata de prevenção, algumas medidas devem ser tomadas para diminuir o risco de osteonecrose. É importante fazer acompanhamento odontológico antes do início da terapia com antiangiogênicos ou antirreabsortivos, quando possível. Tratamentos restauradores, troca ou substituição de próteses e até extrações dentárias devem ser feitas para evitar possíveis danos dento-alveolares futuros, em alguns casos, essas terapias farmacológicas devem ser adiadas até se obter uma saúde dental adequada. Os retornos com o dentista devem ser frequentes e por tempo indeterminado, levando sempre ao reforço da higiene oral e aos riscos potenciais da osteonecrose (FERNANDES, *et al.* 2022).

Segundo a Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial (AAOMS) não se sabe ao certo as causas de osteonecrose, porém, sabemos somente de sua associação ao uso desses medicamentos com as infecções odontogênicas que podem acarretar em extrações desses elementos dentários.

Essas infecções já pré-existent aumentam as chances de osteonecrose, levantando assim a dúvida de fazer ou não a extração do elemento, deve se avaliar os riscos de manter o foco de infecção ou fazer a extração dentaria, ou verificar a possibilidade de ao invés realizar a exodontia pode ser feita um tratamento endodôntico (sepultamento radicular) diminuindo assim os riscos, entretanto precisasse remover está infecção. Se for optado por fazer a extração dentaria do elemento minimamente invasiva fazendo uma terapia antibiótica, profilaxia, assepsia oral e irrigação com clorexidina 0,12%.

5. Considerações Finais

Este artigo possibilitou entender como a MRONJ pode interferir na qualidade de vida do paciente, e o quanto se faz necessário os profissionais envolvidos buscarem um conhecimento profundo sobre o assunto para um diagnóstico precoce e preciso.

Entende-se que, quando os pacientes precisarem fazer uso dessas drogas, devem ser primeiramente encaminhados para uma consulta odontológica criteriosa antes de começar o seu tratamento, sendo assim eliminando toda e qualquer infecção odontogênica. Porém, se o paciente começou ou fez uso de alguns desses medicamentos e precisa fazer extrações dentárias, é de extrema importância uma anamnese completa antes de qualquer procedimento, pois foi observado que os bisfosfonatos, por exemplo, se concentra mais no osso do que o denosumabe e os antiangiogênicos.

Ainda existe uma grande discordância entre fazer ou não extrações dentarias durante ou após o uso desses fármacos, o tratamento proposto vai depender de cada caso.

Os autores desta presente revisão bibliográfica narrativa sugerem que devem ter mais estudos acerca da Osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia, pois muitos dados encontrados se encontram repetitivos em bases de dados. Com isso, há a necessidade do aprofundamento em pesquisas sobre a temática do estudo, possibilitando o desenvolvimento de estratégias de diagnóstico, tratamentos e técnicas para estes pacientes.

Referências

- A ALDHALAAN, N., BAQAIS, A. & AL-OMAR, A. (2020) Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: a review. *Cureus*, 1-9, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.6944>.
- BARROS, C. E. C., OLIVEIRA, H. do C. de, GODÓI, M. F. C. de L., ARTUZI, F. E. (2019) Osteonecrose mandibular induzida por bisfosfonato. *Revista Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas*, [S.L.], v. 1, n. 001, p. 26-32, <http://dx.doi.org/10.47095/issn.2675-3995.rohaco.ed01-2019.art05>.
- CAMINHA, R. D'A. G., et al. (2019) Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. *Einstein* (São Paulo), v. 17, n. 3, p. 1-7, http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019rw4628.
- CARNEIRO, L. K. de A., FERNANDES, V. P., CONCEIÇÃO, L. S. da. (2020) osteonecrose associada à cirurgia odontológica decorrente do uso de bisfosfonatos: revisão de literatura. *Jnt-Facit Business And Technology Journal, Araguaína*, v. 3, n. 19, p. 72-82.
- CARVALHO, L. N. V., DUARTE, N. T., FIGUEIREDO, M. A., ORTEGA, K. L. (2018) *CES Odontologia*. Osteonecrose dos Maxilares Relacionada Ao Uso de Medicações: Diagnóstico, Tratamento e Prevenção, [S.L.], p. 49-63. <http://dx.doi.org/10.21615/cesodon>.

DAMM, D. D. & JONES, D. M. (2013) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.* v.61, n. 5, p. 33-8.

FERNANDES, N. D. L. et. al. (2022) Osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos: como prevenir e tratar. *Research, Society and Development.* v.11, n.12, 2022. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i12.34568>.

FILGUEIRA, S. L. et. al. (2019) Manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos. *Ciência Atual.* v.13, n.1, p. 02-13.

HOCKMULLER, M. et. al. (2021) Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. *Revista Brasileira Multidisciplinar.* v. 24, n.2, <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i2.1132>.

JESUS, A. P. de, SOUSA FILHO, F. S., CARDOSO, J. A., CÂNCIO, A. V., SIMÕES, C. C., FARIAS, J. G. de. (2019) Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista da Faculdade de Odontologia - Upf, [S.L.]*, v. 24, n. 1, p. 22-30UPF Editora. <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>.

NICOLATOU-GALITIS, O, SCHIØDT, M, MENDES, R A, RIPAMONTI, C, HOPE, S, DRUDGE-COATES, L, NIEPEL, D, WYNGAERT, T van Den. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology, [S.L.]*, v. 127, n. 2, p. 117-135. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>.

PAIVA, C L de O. et. al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática. *Research, Society and Development.* v.10, n.5, 2021. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14740>.

RIBEIRO, Guilherme H., CHRUN, Emanuely S., DUTRA, Kamile L., DANIEL, Filipe I., GRANDO, Liliane J. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology, [S.L.]*, v. 84, n. 1, p. 102-108, jan. 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>.

ROCHA, N M. et. al. BIFOSFONATOS X OSTEONECROSE: RELATO DE CASO CLÍNICO. 2019. UniEVANGÉLICA. Disponível em: <http://anais.unievangelica.edu.br/index.php/joa/article/view/4229>. Acesso em: 26 jan. 2021.

RUGGIERO, S L., DODSON, T B., FANTASIA, J, GOODDAY, R, AGHALOO, T, MEHROTRA, B, O'RYAN, F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, [S.L.]*, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, out. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.

SALES, K. O., CONCEIÇÃO, L. S. da. A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *Facit Business And Technology Journal, Tocantins*, v. 12, n. 1, p. 1-12, fev. 2020.

SANTOS, W. B. dos. et. al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. *Revista Eletrônica Acervo Saúde, São Paulo*, v. 12, n. 2, p. 1-8, fev. 2020. <http://dx.doi.org/10.25248/reas.e2398.2020>.

SEVERINO, A. J. *Metodologia do trabalho científico.* (23a ed.) Cortez. 2007.

SOUZA JUNIOR, E F de, SILVA, J A, SOARES, M do S, MORAIS, H H A de. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. *Revista Ciência Plural, [S.L.]*, v. 6, n. 2, p. 205-219, 11 jun. 2020. <http://dx.doi.org/10.21680/2446-7286.2020v6n2id19671>.

STEINBERG, M E. Osteonecrose da mandíbula (ONM). 2017. *Manual MSD*. <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/dist%C3%BArbi%C3%A9s-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculosquel%C3%A9tico/osteonecrose/osteonecrose-da-mand%C3%ADbula-onm?query=Osteonecrose%20da%20mand%C3%ADbula#>. Acesso em: 10 set. 2020.