

**INFERÊNCIAS NA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO
USO DE ANTIREABSORTIVOS**
**INFERENCES IN JAW OSTEONECROSIS RELATED TO THE USE OF
ANTIREABSORPTIVES**

Juliana Santos Lira*

Adriano Costa Ramos**

RESUMO

Os bisfosfonatos são medicamentos antirreabsortivos de escolha para o tratamento de muitas doenças osteolíticas, como osteoporose, doença de Paget e mieloma múltiplo causado por tumores, assim como para o tratamento de câncer de mama, pulmão e próstata. Essas drogas atuam na vasculatura e na remodelação óssea, principalmente nas atividades dos osteoclastos. Eles também podem atuar como drogas antitumorais, inibindo a ativação de proteínas relacionadas ao câncer. Desde 2003, os antireabsortivos também têm sido associados à exposição óssea da mandíbula, chamada de osteonecrose da mandíbula causada pelo uso de bifosfonatos, especialmente em pacientes que recebem esses medicamentos por injeção intravenosa. O tipo de bisfosfonato, a via de administração e a duração do tratamento dessas drogas parecem estar diretamente relacionados à incidência de osteonecrose relacionada aos bifosfonatos (OAB). Considerando que muitas questões relacionadas à osteonecrose dos maxilares relacionadas ao uso de bifosfonatos ainda não estão totalmente elucidadas, não parece fácil fazer recomendações claras sobre as estratégias de prevenção da OJN no contexto odontológico.

Palavras-chave:Osteonecrose. Osteonecrose dos maxilares.Bifosfonatos.

ABSTRACT

Bisphosphonates are antiresorptive drugs of choice for the treatment of many osteolytic diseases, such as osteoporosis, Paget's disease and multiple myeloma arising from tumors, as well as for the treatment of breast, lung and prostate cancer. These drugs act on the vasculature and bone remodeling, mainly in the activities of osteoclasts. They can also act as anti-tumor drugs, inhibiting the activation of cancer-related proteins. Since 2003, antiresorptives have also been associated with bone exposure of the jaw, called osteonecrosis of the jaw caused by the use of bisphosphonates, especially in patients receiving these drugs by intravenous injection. The type of bisphosphonate, the route of administration and duration of treatment of these drugs seems to be directly related to the incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis (OAB). We realized that many issues related to osteonecrosis of the jaws related to the use of bisphosphonates are not yet fully understood, it

*Graduanda de odontologia; Centro Universitário Facol - UniFacol;
ju_santoslira@hotmail.com

**Docente do curso de Odontologia do Centro Universitário Facol - UniFacol;
adrianocramos1@gmail.com

does not seem easy to make clear recommendations about OJN prevention strategies in the dental context.

Keywords: Osteonecrosis. Osteonecrosis of the jaws. Bisphosphonates.

1 INTRODUÇÃO

Segundo Brozoski *et al.*, 2012, mostra-se que, atualmente, o uso e a indicação terapêutica de drogas antirreabsortivas tem tido um aumento significativo, e consequentemente, os efeitos adversos, dos quais um dos mais importantes seja a indução da osteonecrose dos maxilares, sendo uma complicação de difícil tratamento e solução.

Destaca-se que de acordo com Brozoski *et al.*, 2012, desde 1960 os bifosfonatos estabeleceram-se como opção de tratamento de diversos tipos de patologias ósseas, incluindo casos de mieloma múltiplo, doença de Paget, e doenças do metabolismo ósseo, como a osteoporose e as metástases ósseas.

De acordo com Barriviera., 2018, o uso de antireabsortivos (Bifosfonatos) e inibidores de angiogênese (Denosumab), está relacionada principalmente a indução da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos.

Segundo o estudo de Pazianas *et al.* (2007), eles podem aumentar a densidade do tecido ósseo e reduzir o risco de fratura por meio de seu mecanismo de ação. Seu uso é considerado seguro, mas os possíveis efeitos negativos do uso a longo prazo devem ser considerados. Seu efeito inibitório nos ossos pode desencadear danos fisiológicos na renovação óssea e aumentar a mineralização, enfraquecendo o tecido ósseo.

Leva-se em consideração que de acordo com Aljohani *et al.*, 2017, ao fato da doença ser multifatorial, não sabe-se o gatilho para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

“Devido a doença ser multifatorial não sabe-se o exato gatilho para o seu desenvolvimento, entretanto, extrações dentárias estão mais associadas com o desenvolvimento da osteonecrose de maxilares, sendo relatados em 48,5% dos pacientes, cirurgias dento alveolares 21,1%, trauma de prótese 8,4%, histórico de doença periodontal e tratamento endodôntico 4,8% e algum fator que desencadeou a doença que não pode ser identificado em 17,2% dos pacientes”. (BARRIVIERA, 2018)

Este trabalho tem como principal objetivo por meio de uma revisão de literatura detectar a causa, ação e efeitos desencadeadores na administração das drogas anti-reabsortivas como auxílio ao cirurgião-dentista nos atendimentos de pacientes que utilizam esses tipo de fármaco. Sistematizando informações disponíveis com base em artigos de maior fator de impacto sobre métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento das lesões de ONJ. Assim como objetivos específicos de analisar a indução da osteonecrose dos maxilares, a interação farmacológica do uso de antirreabsortivos, etiopatogenia, os fatores desencadeadores, prevenção e protocolos de tratamentos.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo resultará de uma revisão integrativa de literatura, a partir das plataformas de dados eletrônicas via Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Medline via PubMed onde os seguintes termos utilizados para a busca “Osteonecrosis”, “Osteonecrosis of the jaws” e “Bisphosphonates” foram aplicados. Serão analisados os artigos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, entre janeiro de 2006 a outubro de 2020. Como critério de inclusão, serão considerados artigos que condizem com o objetivo do trabalho entre pesquisas científicas, revisões de literatura e relatos de caso.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A descrição clínica da osteonecrose dos maxilares (Osteonecrosis of the Jaw ONJ) feita por Marx entre 2003 e 2004 e o aumento dos relatos nos anos seguintes deram início a um importante início no campo da biologia óssea. A maior parte dos trabalhos relacionados à osteonecrose induzida por medicamentos - MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaw) estudou bifosfonatos porque esses foram os primeiros medicamentos relacionados a essa condição, e continua sendo ainda o mais comum grupo de medicamentos relacionados a essas condições (ALLEN, 2015).

No entanto, a necrose dos maxilares levando à exposição óssea está associada a outros fatores. (SOULAFÁ, 2009).

Osteonecrose da mandíbula (OMAM) relacionada ao uso de medicamentos é uma entidade clínica causada pelo uso de drogas antiangiogênicas como os bifosfonatos e o denosumab, sendo um fármaco antiangiogênico. (PINTO, 2016).

Bifosfonatos (BF's) são medicamentos de ação inibidora de reabsorção óssea, muito utilizados para o tratamento de doenças como hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, doença de Paget's, osteoporose, osteogênese imperfeita, câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão. Mais usado para tratar a osteoporose e para prevenir fraturas (BARRIVIERA, 2018).

Os inibidores da angiogênese (Denosumab) são drogas que interferem no processo de crescimento e diferenciação das células endoteliais. É utilizado para tratar tumores gastrointestinais, carcinoma de células renais, tumores neuroendócrinos e outros tumores malignos (BARRIVIERA, 2018).

Os bifosfonatos são classificados em dois grupos: os não nitrogenados (etidronato, clodronato e tiludronato) e os nitrogenados (ibandronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, risedronato, alendronato e zoledronato) (MOURÃO *et al.*, 2013).

O primeiro bifosfonato utilizado no tratamento de doenças ósseas foi o Etidronato. Estudos posteriores demonstraram que os bifosfonatos que possuem um átomo de nitrogênio na sua cadeia lateral R2 possuem uma potência relativa superior comparativamente a essa molécula inicial - o Etidronato. (FERNANDES, C. *et al* 2005).

Os bifosfonatos nitrogenados (pamidronato, alendronato, residronato, ibandronato, ácido zoledrônico), como já foi referido, são os bifosfonatos mais potentes. E os menos potentes são os bifosfonatos não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato) (RODAN, 2005).

No Brasil, os bifosfonatos aprovados para uso pela ANVISA incluem alendronato, ácido clodrônico, ibandronato, risedronato, pamidronato e ácido zoledrônico. Dentre eles, o alendronato, risedronato e pamidronato foram incorporados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

CARACTERÍSTICAS DOS BFS DISPONÍVEIS NO MERCADO BRASILEIRO

Génerico	Comercial	Nit	Indicações	Via
Etidronato	Didronel	não	Paget	IV
Tiludronato	Skelid	não	Paget	Oral
Clodronato	Bonefos	não	Neoplasias	IV/Oral
Pamidronato	Aredia	sim	Paget, Neoplasias	IV
Alendronato	Fosamax	sim	Osteoporose	Oral
	Alendil		Paget	
	Recafel			
	Endrox			
	Cleveron			
	Osteoral			
	Osteoform			
	Osteonan			
	Osteotrat			
	Osteofar			
	Bonalen			
	Endronax			
	Minusorb			
Ibandronato	Bondronat Boniva	sim	Osteoporose	IV/Oral
Risedronato	Actonel	sim	Osteoporose	Oral
Zoledronato	ZometaAclasta	sim	Paget, Neoplasias	IV

Fontes: Elaborado pelos autores.

No entanto, essas drogas têm um efeito colateral importante - a osteonecrose da mandíbula. O resultado da perda temporária ou permanente do fluxo sanguíneo pode levar à necrose e colapso ósseo (MAAHS et al., 2009).(MAAHS *et al.*, 2009).

Em 2003, foi publicado o primeiro trabalho relacionando o uso de bifosfonatos, por Robert E. Marx. Desde então, muitas revisões de literatura foram publicados, relacionando o risco de desenvolver essa condição clínica com fatores de risco, no qual, cirurgias dentoalveolares estão relacionadas (RUGGIEIRO *et al.*, 2009; MARX *et al.*, 2005; BENINATI; PRUNETI; FICARRA, 2007).

Na maioria dos casos, essa condição se desenvolve após operações cirúrgicas nos tecidos orais. No entanto, a história natural e fisiopatológica da osteonecrose da mandíbula

associada ao uso de bifosfonatos (BRONJ) não foi totalmente elucidada.. (LANDESBURG *et al.*, 2008).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares podem ser modulados pela natureza da droga, fatores locais e sistêmicos. A potência e a duração do tratamento são diretamente proporcionais ao aparecimento da osteonecrose dos maxilares. O uso de BF intravenoso de longa duração, e a execução de procedimentos odontológicos invasivos são o maior fator de risco. Pacientes que fazem uso de BF e são submetidos a cirurgia dento-alveolar apresentam risco sete vezes maior de adquirir OAB.(RUGGIERO *et al.*, 2009; FILLEUL *et al.*, 2010; HOFF *et al.*, 2011; MIGLIORATI *et al.*, 2011).

Esta necrose óssea pode ser provocada após um procedimento odontológico invasivo ou pode ocorrer espontaneamente sem nenhum fator desencadeante aparente, no qual, gera-se uma má cicatrização do tecido ósseo. Fatores de risco específicos a esta patologia óssea incluem radioterapia de cabeça e pescoço, doença periodontal avançada, procedimentos bucais envolvendo cirurgia óssea, peri-implantar e trauma crônico por próteses mal adaptadas em regiões edêntulas (ASSAEL, 2004).

A osteonecrose da mandíbula é clinicamente semelhante osteorradiationecrose, manifesta-se pela destruição da mucosa oral e expõe osso necrótico maxilar e/ou mandibular, de formato irregular e de aspecto amarelado. Esta osteonecrose, pode apresentar sintomatologia dolorosa ou não. Pode ocorrer espontaneamente ou após cirurgias dentoalveolares. Esta condição pode vir estar relacionada a vermelhidão das gengivas, edema, supuração intra e extra oral, mobilidade dos dentes adjacentes, sinusite, secreção nasal purulenta, parestesias, fraturas patológicas e perda espontânea de necrose óssea na cavidade oral(FILLEUL, 2010).

Os principais achados radiográficos e clínicos da osteonecrose dos maxilares de acordo com Ruggiero *et al.*, 2014 são:

Achados radiográficos
Perda óssea alveolar ou reabsorção não atribuível à doença periodontal crônica
Alterações no osso trabeculado e não formação de novo osso nos alvéolos pós-extração
Regiões da osteosclerose que incluem o osso alveolar ou que circundam o osso basilar e / ou espessamento ou diminuição do ligamento periodontal apical ou lâmina dura

Descobertas clínicas
Dor de dente não explicada por causa odontogênica

Dor incômoda que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular
Dor nos seios da face associada ou não a inflamação e/ou espessamento da mucosa do assoalho do seio
Função neurossensorial prejudicada
Mobilidade dentária não associada à doença periodontal crônica; e / ou fístula periapical ou periodontal não associada a necrose pulpar devido a cárie, trauma ou restaurações

CASOS DE OAB RELATADOS NA LITERATURA

Autor	Diagnóstico	Localização	BF
Migliorati <i>et al.</i> (2005)	Desconhecido	Mandíbula	Pamidronato Zoledronato
Marx., (2005)	Mieloma C. Mama	Mandíbula Maxila	Zoledronato Pamidronato
	Osteoporose	Ambos	Alendronato
Wang <i>et al.</i> , (2007)	C. Mama	Mandíbula Maxila	Pamidronato Outros
	Diabetes		
	Trombose		
Ruggiero <i>et al.</i> , (2009)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato
	C. Mama	Maxila	Zoledronato Alendronato
	Metástase		
	Osteoporose		
Bagan <i>et al.</i> , (2006)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato
	C. Mama	Maxila	Zoledronato
Vannucchi <i>et al.</i> , (1996)	Mieloma	Mandíbula	Zoledronato
Migliorati <i>et al.</i> , (2006)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato
	C. Mama	Maxila	Zoledronato Alendronato
	C. Próstata		Pamidronato
	C. Ovário		
	Osteoporose		
Lugassy <i>et al.</i> , (2009)	Mieloma	Mandíbula	Zoledronato
			Alendronato
Ficarra (2009)	Mieloma	Mandíbula	Pamidronato
	C. Mama	Maxila	Zoledronato
	C. Próstata		Alendronato
	Osteoporose		
Melo & Obeid (2005)	C. Mama	Maxila	Zoledronato

Schirmer <i>et al.</i> , (2005)	Mieloma	Maxila	Aledronato
	C. Mama	Mandíbula	
Viale & Lin (2005)	C. Pulmão	Mandíbula	Zoledronato
Migliorati <i>et al.</i> , (2006)	Mieloma	desconhecida	Zoledronato
	C. Mama		Pamidronato
Lugassy <i>et al.</i> , (2009)	C. Próstata	Maxila	Pamidronato
		Mandíbula	Zoledronato
Ficarra (2009)	Mieloma	Maxila	Zoledronato
	C. Mama	Mandíbula	Pamidronato
	C. Próstata		
	C. Pulmão		
	Linfoma Não-Hodgkin		

FONTE: MIGLIORATI *et al.*, 2006.

A seguinte tabela, descrita por MIGLIORATI *et al.*, 2006, mostra alguns casos relatados na literatura com os respectivos diagnósticos que levaram os pacientes a receber bifosfonatos, as localizações dos casos de OAB e os tipos de BFs utilizados. Sendo eles os causadores de maiores injúrias de origem maxilares; Pamidronato, Zoledronato e Aledronato.

Os BFs apresentam dosagens e potências variadas, diretamente proporcionais ao risco de osteonecrose associada a bisfosfonatos (OAB). A administração por via intravenosa parece estar associada a um expressivo número de casos de osteonecrose dos maxilares e apenas uma pequena parcela dos casos foi atribuída ao uso destes medicamentos por via oral. (GREENSBURG, 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2006; JUNIOR, 2007; MIGLIORATI *et al.*, 2011).

Segundo Allen., 2011, a capacidade de diminuir a remodelação óssea dos BF's intravenosos (IV) é significativa em comparação com os orais. Estudos mostraram que o uso de bifosfonatos orais diminuem a remodelação óssea cerca de 39% em 6 meses e até 80% após 3 anos. Bifosfonatos intravenosos diminuem cerca de 95% da capacidade de remodelação óssea nos 3 primeiros meses e após 6 meses pode chegar a 99%. (ALLEN, M. R., 2015)

Os bifosfonatos intravenosos têm uma potência mais alta, levando a um maior risco de osteonecrose. Este é um risco proporcional à duração do uso da droga (MARX, 2005;

RUGGIERO *et al.*, 2009).A via intravenosa tem absorção mais rápida, o fármaco pode se depositar no osso e tendo efeito farmacológico mais rapidamente(FERNANDES *et al.*, 2005).

Os BF intravenosos incluem o Pamidronato, administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas em doses de 90 mg e, o ácido Zoledrônico,administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas em uma dose de 4 mg. Em comparação com Pamidronato, o Zoledronato é muito mais potente e mais eficaz no controle da hipercalemia da malignidade e da redução do número global de complicações ósseas. (MARTIN & GILL, 2000; MARX, 2005)

Segundo Yamazaki e colaboradores, 2012, a administração endovenosa foi associada com o desenvolvimento da osteonecrose após a exodontias. Sendo assim, o risco de desenvolver OAB é maior em pacientes que usam bifosfonatos por administração via intravenosa (YAMAZAKI *et al.*, 2012)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE ONJ

Em risco	Sem exposição óssea aparente, fez tratamento com bifosfonato via oral ou intravenosa
Estágio 0	Sem exposição óssea clínica, alterações radiográficas e sintomatologia dolorosa
Estágio 1	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, assintomática, sem alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais.
Estágio 2	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais com presença de inflamação ou infecção.
Estágio 3	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais com presença de inflamação ou infecção, presença de fistula intra-oral e extra-oral, alterações radiográficas sugestivas de osteonecrose com extensão para base da mandíbula e assoalho de seio maxilar.

FONTE: BARRIVIERA, 2018.

Para orientar o tratamento dos pacientes de riscos e com OAB, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) recomendou a seguinte classificação em 2009:

Pacientes de Risco: fazem uso de bifosfonatos, porém não apresentam osteonecrose com exposição óssea.

Estratégias de tratamento para pacientes com OAB:

Categoria de risco: Sem tratamento indicado; Orientação do paciente.

Estágio 0: Não há evidência clínica de osso necrótico, mas há achados clínicos e sintomas inespecíficos.

Tratamento: Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos.

Estágio 1: Pacientes com osteonecrose assintomática e sem sinais de infecção.

Tratamento: Bochechos antibacterianos; acompanhamento clínico trimestral; orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de bifosfonatos.

Estágio 2: Pacientes com osteonecrose com exposição e com sinais de infecção clínica.

Tratamento: Antibióticos para tratamento sintomático via oral; bochechos antibacterianos; Controle da dor; Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa.

Estágio 3: : Osteonecrose com infecção e presença de fratura patológica, fístula extra-oral ou osteólise.

Tratamento: Bochechos antibacterianos; Terapia antibiótica e controle da dor; Debridamento/ressecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção.

Pacientes recebendo tratamento de BF intravenoso ou oral devem ser avaliados por um cirurgião-dentista com antecedência para eliminar focos infecções potenciais. Exames adicionais intrabucais e extrabucais devem ser realizados juntamente com exames radiográficos. (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Os pacientes devem receber tratamento periodontal para atingir um nível satisfatório de saúde. Para evitar possíveis complicações, deve-se realizar uma extração dentária estratégica, um ambiente bucal adequado e uma adaptação satisfatória às próteses. O dentista deve fazer um levantamento investigativo e cuidadoso do uso de BFs pelo paciente. A higiene oral e outros fatores predisponentes dos pacientes que podem estar usando esses medicamentos devem ser monitorados (MIGLIORATI *et al.*, 2006).

Pacientes devem consultar regularmente o cirurgião dentista a fim de controle de placa e caso alguma alteração na cavidade bucal seja percebida esteja no início. O cirurgião dentista deve sempre fazer reforço de higiene bucal a fim de conscientizar o paciente para que não seja preciso fazer procedimentos cirúrgicos pós início do tratamento antireabsortivo. (YONEDA *et al.*, 2018)

Pacientes que irão iniciar tratamento com BF's são recomendados a consultar com cirurgiões dentistas duas semanas antes de iniciar a terapia com BF'S a fim de prevenir possíveis casos de ONJ. Caso não seja possível adiar o tratamento com BF's em duas semanas (risco de metástases ósseas ou fraturas) e seja necessário fazer algum procedimento odontológico por exemplo, a extração dentária, essa pode ser feita concomitantemente ao início do BF's. (YONEDA *et al.*, 2018)

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vale ressaltar que a cooperação estreita entre pacientes, médicos e dentistas é essencial para a prevenção, rápida identificação e tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Quanto aos atributos da orientação profissional, é importante que, durante a anamnese realizada na consulta odontológica, questione-se sobre doenças prévias e atuais. Em caso de lesões tumorais ósseas ou osteoporose deve-se ficar atento ao tipo de tratamento utilizado. Se o paciente for tratado com bisfosfonatos, deve-se informar o risco de tratamento invasivo neste momento e qual o melhor método. O paciente deve compreender plenamente os riscos para que possa participar da tomada de decisões e lembrar que a agilidade no acesso às consultas odontológicas é um atributo importante da atenção primária.

Considerando as diversas indicações do medicamento e a alta incidência de pacientes que fazem uso do medicamento para tratamentos patológicos, é necessário compreender a relação entre o uso de bifosfonatos e a osteonecrose de mandíbula e maxilares, de modo que os profissionais possam identificar os primeiros sinais e sintomas desta complicação.

Curiosamente, como a causa do uso de bifosfonatos venha de uma doença que causa alterações biossociais e psicológicas, o paciente deve ser monitorado por uma equipe multidisciplinar ao longo do tempo. Caso o procedimento odontológico invasivo ainda seja necessário, deve-se avaliar o momento mais seguro para a tomada de decisão, evitando assim iatrogenias.

O risco potencial de pacientes submetidos à terapia com bifosfonatos desenvolverem Osteonecrose dos Maxilares requer a atenção pela morbidade desta patologia. Algumas formas de tratamento têm sido adotadas para a OAB, porém sem resultados satisfatórios. A

falta de esclarecimento sobre a doença dificulta o diagnóstico e o tratamento. Antes de realizar o tratamento odontológico, deve-se chegar a um consenso entre o dentista, o paciente em uso de BF e o prescritor.

REFERÊNCIAS

- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillo Fac Surg** 2007; 65:369-376.
- ALJOHANI, S. , Fliefel, R., Ihbe, J., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., Otto, S., What is the effect of Anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in Osteoporosis Patients: A Systematic Review, **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery** (2017)
- ALLEN, M. R. 2011. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology*, 99(1), 8–17; 2011.
- ALLEN, M. R. 2015. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Basic and Translational Science Updates. **Oral Maxillofac Surg Clin NorthAm**, 27, 497-508.
- ASSAEL, L. New foundations in understanding osteonecrosis of the jaws. **J. oral Maxillofac. Surg.**, v. 62, p. 125-6, 2004.
- BAGAN J. Scully C, Madrid C., Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy, **Implant Dentistry** 2006; 15:212-215.
- BARRIVIERA, Fernando Antunes. Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ): o estado da arte. 2018. 53 f., il. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) - **Universidade de Brasília**, Brasília, 2018.
- BENINATI, F.; Pruneti, R.; Ficarra, G.; Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (Bronj). **Medicina Oral, Patología Oral y Cirurgia Bucal, Valencia**, v. 18, no. 5, p. 752-758, Sep. 2013.
- BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Rev. Bras. Reumatologia**. 2012, vol.52, n.2, pp.265-270.
- FERNANDES, C. et al (2005). Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, 11(5), pp. 396-400.
- FICARRA, G. Beninati, F. (2007). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao bisfosfonato: uma atualização sobre aspectos clínicos, patológicos e de manejo. **Patologia da Cabeça e Pescoço**, 1 (2), 132–140.

FILLEUL, O.; Crompton, E.; Saussez, S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. **J Cancer Res Clin Oncol.** 136(8):1117- 24, 2010.

GREENSBERG, M. S. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. **Oral Med Pral Pathol Oral Radiol Endo.** 98:259-60, 2004.

HOFF, A.O.; Toth, B.; Hu, M.; Hortobagyi, G.N.; Gagel, R.F. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. **Ann N Y Acad Sci.** 1218:47-54, 2011.

JUNIOR, C. D. F.; Casado, P. L.; Barboza, E. S. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. **R. Periodontia.** Volume 17. Número 04. p. 24-30. Dezembro, 2007.

LANDESBERG, R. et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Sugery,** Philadelphia, v.66, no. 5, p. 830-847, May 2008.

LUGASSY, J., Eckl, K.-M., de Juanes, S., Kurtenbach, J., Nätebus, M , Oji, V., Hennies, HC (2009). Análise molecular de 250 pacientes com ictiose congênita recessiva autossômica: evidências para pontos críticos de mutação em ALOXE3 e heterogeneidade alélica em ALOX12B. **Journal of Investigative Dermatology,** 129 (6), 1421-1428.

MAAHS, M. A. P et al. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis. **Revista Odonto Ciência,** Porto Alegre, v. 24, no. 4, p. 337-344, May 2009.

MARTIN, T.J.; GILL, V. Bisphosphonates–Mechanism of action. Experimental and clinical pharmacology. **Auctr Preser** 23:130, 2000

MARX, R.E. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention, and tratamento. **Journal of Oral and Maxillofacial Sugery, Philadelphia,** v. 63, p. 1567-1575, 2005.

MIGLIORATI CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel M, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis An American Academy of Oral Medicine position paper. **J Am Dent Assoc** 2006; 136(12):1658-1668.

MIGLIORATI, C.A.; Epstein, J.B.; Abt, E.; Berenson, J.R. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. **Nat Rev Endocrinol.** 7(1):34-42, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília - Rename/ Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, **Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos.** – 8. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2013.

MOURÃO, C. F. et al. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. **Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço.** V. 42, Nº 2, p. 113-117, Jun 2013.

NASE, J. B.; SUZUKI, J. B. Osteonecrosis of jow and oral bisphosphonate treatment. **J Am Dent Assoc.** 137(8), pp. 1115-9, 1169-70, 2006

PAZIANAS M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on

osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. **Clin Ther** 2007; 29(8):1548–58.

PINTO, C. S. M; Figueiredo, J.P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM)., **Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra**, Portugal., 2016.

RODAN, G. A., Fleish, H. A. (2005). Bisphosphonates: Mechanisms of action. **J. Clin Invest.**, 97(12), pp. 2692-2696.

RUGGIERO SL, Mehrotra B, Rosemberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **J Oral Maxillofac Surg.** 2004;62:527-34.

RUGGIERO, S. L.; Dodson, T. B.; Assael, L. A.; Landesberg, R.; Marx, R. E.; Mehrotra, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws-2009 update. **J. Oral Maxillofac. Surg.** 67 (5 Suppl), 2–12, 2009.

RUGGIERO SL, Dodson Tb, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. Artigo de posicionamento da associação americana de cirurgiões bucomaxilofaciais sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos - atualização de 2014. **J Oral Maxillofac Surg** 2014; 72 (10): 1938-1956. doi: 10.1016 / j.joms.2014.04.031.

SOULAFA A, Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and Nonbisphosphonate Associated Osteonecrosis of the Jaw: **A Review. J Am Dent Assoc** vol. 140, 864-875, 2009.

SCHIRMER, I., Peters, H., Reichart, P.A., Dürkop, H. Bisphosphonate und Osteonekrosen im Kieferbereich. **Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie** 2005;9(4):239-45

VANNUCCHI H, Unamuno M, Marchini Js. Avaliação do estado nutricional. *Medicina (Ribeirao Preto)* 30 de março de 1996

VIALE PH, LIN A. Exposed bone in oral cavities. **Clin J Oncol Nurs.** 2005;9(3):355-7.

WANG HL, Weber D, Mccauley Lk. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **J Periodontol** 2007; 78:584-594.

YAMAZAKI, T.; Yamori, M.; Ishizaki, T.; Asai, K.; Goto, K.; Takahashi. K.; Nakayama, T.; Bessho, K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 41: 1397–1403, 2012.

YONEDA, H. Hagino, T. Sugimoto, H. Ohta, S. Takahashi, et al. Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese allied committee on osteonecrosis of the jaw **J Bone Min Metab**, 35, pp. 6-19; 2017.

GLOSSÁRIO

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BFs:Bifosfonatos

IV: Via Intravenosa

MRONJ:Medication Related Osteonecrosis of the Jaw

OAB: Osteonecrose Associada aos Bifosfonatos

OMAM: Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos

ONJ: Osteonecrosis of the Jaw

SUS: Sistema Único de Saúde

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me dado coragem de enfrentar um dos grandes desafios da minha vida, por estar sempre me acompanhando durante todos os momentos de minha vida, me dando coragem, força e determinação, e não me deixando desistir dos meus objetivos.

A minha eterna gratidão aos meus pais e ao meu irmão Marcelo Lira, que acreditaram em mim e me deram todo apoio e compreensão durante esses 5 anos, e em toda a minha vida. Em especial a minha mãe, Maria do Carmo, que sempre esforçou muito para que eu conseguisse chegar até aqui. Muito obrigada, mãe! Meu amor por você é insuperável.

E ao meu grande amor, minha filha Diana Lira, o meu muito obrigada, pois sem você eu não teria me transformado na minha melhor versão, mesmo que ainda não entenda o tamanho da sua importância nessa jornada e o quanto você foi fundamental pro meu desenvolvimento.

Meus agradecimentos a minha madrinha Fernanda Chaves, que mesmo longe, foi essencial na minha vida acadêmica, obrigada por todo apoio.

O meu muito obrigada aos meus amigos da graduação, que sempre estiveram comigo nos bons e maus momentos, dando força e apoio diário, para que conseguíssemos essa vitória juntos. Em especial a Eduarda Lapenda, minha dupla. Maria Paula, Luís Fernando, Alyce Mendes e Palloma Lins.

E ao meu orientador Adriano Costa Ramos, no qual sinto uma grande admiração, e a minha coordenadora de curso, Rogéria Cursino Tenório, que é um exemplo de dedicação, o meu muito obrigada!