



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

JULIANA BATISTA ARAÚJO

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR AGENTES
ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

SÃO LUÍS - MA

2023

JULIANA BATISTA ARAÚJO

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR AGENTES
ANTIRREABSORPTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção
do título de Cirurgião-dentista pela
Universidade Federal do Maranhão - UFMA.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosana Costa
Casanovas.

Coorientador: Prof. Me. César Augusto Abreu
Pereira.

SÃO LUÍS - MA

2023

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Araújo, Juliana Batista.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR AGENTES
ANTIRREABSORPTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: UMA REVISÃO DA
LITERATURA / Juliana Batista Araújo. - 2023.

44 f.

Coorientador(a): César Augusto Abreu Pereira.

Orientador(a): Rosana Costa Casanovas.

Curso de Odontologia, Universidade Federal do Maranhão,
São Luís, 2023.

1. Antirreabsortivos. 2. Cirurgião dentista. 3.
Inibidores da Angiogênese. 4. Osteonecrose. I.
Casanovas, Rosana Costa. II. Pereira, César Augusto
Abreu. III. Título.

ARAÚJO, JB. **Osteonecrose dos maxilares induzida por agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos: Uma revisão da literatura.** Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Curso de Odontologia da Universidade Federal do Maranhão como pré-requisito para obtenção do grau de Cirurgião-Dentista.

Monografia apresentada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. ROSANA COSTA CASANOVAS
(Orientadora)

Prof^a. Dr^a. PAULO MARIA SANTOS RABELO JÚNIOR
(Titular)

Prof^a. Dr^a. LUIS RAIMUNDO SERRA RABELO
(Titular)

Prof^a. Dr^a. FERNANDA FERREIRA LOPES
(Suplente)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente eu agradeço aquele que é o autor e consumidor da minha fé: Jesus Cristo, porque se hoje estou aqui, foi porque ele permitiu que eu estivesse, suprindo todas as minhas necessidades e me proporcionando momentos que eu jamais pude imaginar que viveria. Ele era aquele que me socorria quando eu vivenciava minhas crises internas e com quem eu chorava e recorria quando tudo se tornava difícil. Hoje eu trago a memória Salmos 126 que diz: “ Então a nossa boca se encheu de riso e a nossa língua, de júbilo. Então entre as nações se dizia: Grandes coisas o Senhor tem feito por eles. ” De fato grandes coisas o Senhor tem feito por mim, por isso estou alegre.

Agradeço imensamente aos meus queridos pais: Wanderson e Graça, aqueles que foram meus principais incentivadores e financiadores, que não mediram esforços para me manter na universidade, trabalhando todos os dias incansavelmente para que eu tivesse todos os meus materiais e nunca me faltasse nada e de fato nunca faltou, obrigada por caminharem, se esforçarem e chorarem comigo, essa conquista é nossa meus pais.

Agradeço ao meu noivo Guilherme, por que por ser minha rocha antes e durante todo esse processo longo e árduo que foi a universidade, por me acalmar nas horas de choro e desespero e me dá todo o suporte emocional para continuar, assim como por se disponibilizar a está comigo em todos os momentos em que eu precisava, se tornando aquele em que eu recorria quando eu não tinha mais ninguém.

Agradeço às minhas grandes amigas Kananda e Vanessa que caminharam comigo durante toda essa graduação. Estudamos, choramos, sorrimos, brincamos e crescemos juntas nesses 5 anos, obrigada por serem minhas parceiras desde o 1º período, vocês tornaram essa fase da minha vida muito mais linda e suportável, minhas queridas popocas. Queria agradecer também a minha querida amiga Beatriz Mayara por ser minha parceira de trabalho e também nas voltas para casa, você me ajudou a ter condições de chegar até aqui e sou extremamente grata por isso. Externo minha gratidão também a minha carona José Leandro e as meninas do carro que fizeram toda a diferença na minha vida nesses últimos anos, tornando a minha ida e volta para casa muito mais feliz e suportável.

Agradeço também aos meus queridos monitores do quinto e sexto período: Edson, Mayza, Gabriel e Rosane, porque foi graças a eles que consegui vivenciar e vencer esses períodos tão difíceis e desafiadores.

E por fim, e não menos importante agradeço à minha querida orientadora Rosana Casanovas que me acolheu e impulsionou a ser uma profissional cada dia melhor. Na vida eu costumo dizer que não importa o quanto nós estudamos e nos esforçamos, não somos nada se não tivermos as oportunidades certas, diante disso sou grata a ela por me proporcionar as oportunidades para crescer e expandir meus conhecimentos. Nunca conheci alguém na vida tão paciente, empática e acolhedora, uma exímia profissional docente, agradeço a Deus por ter me levado até você. Serei eternamente grata também ao meu coorientador César Augusto, por suas orientações e paciência e por se disponibilizar a caminhar comigo nesse momento ímpar na minha vida: o final da minha graduação.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem sucedidos”

(Provérbios 16:3)

SUMÁRIO

1. RESUMO	07
2. REFERENCIAL TEÓRICO	09
3. ARTIGO CIENTÍFICO	12
3.1 INTRODUÇÃO	13
3.2 METODOLOGIA	14
3.3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
3.3.1 AGENTES ANTIRREABSORTIVOS	15
3.3.2 AGENTES ANTIANGIOGÊNICOS	17
3.3.3 OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS	18
3.3.4 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS	19
3.3.5 DIAGNÓSTICO	20
3.3.6 ATUAÇÃO DO CIRURGIÃO DENTISTA NO TRATAMENTO DA OMRM	21
3.3.7 MANEJO E PROTOCOLOS NO TRATAMENTO DA OMRM	21
3.4 DISCUSSÃO	24
3.5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	27
3.6 REFERÊNCIAS	27
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
REFERÊNCIAS	34
ANEXOS A	40

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) é uma complicação relativamente rara, mas potencialmente grave e debilitante. Consiste basicamente em uma destruição óssea e progressiva na região maxilofacial de pacientes expostos a fatores de risco, sendo o tratamento com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, na ausência de tratamento prévio com radiação, um fator primário para a osteonecrose dos maxilares. Esta revisão de literatura teve como objetivo identificar os fármacos envolvidos no processo de OMRM, compreender sua incidência e fatores desencadeantes, além de analisar os critérios diagnósticos envolvidos e estratégias de tratamento da doença, por meio de uma investigação nas bases de dados bibliográficas: PubMed, MEDLINE e SciELO, utilizando os seguintes descritores: “osteonecrose”, “anti-reabsortivos”, “Inibidores da Angiogênese”, “Cirurgião dentista”, sendo incluídos 27 artigos que apresentaram conteúdos disponíveis em inglês ou português; publicados em um período de tempo de até 10 anos e disponibilizados na íntegra. Conclui-se que a osteonecrose dos maxilares é uma complicação que pode surgir em pacientes que fazem o uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo essencial um cuidado especializado antes e durante o tratamento medicamentoso, levando em consideração os fatores desencadeantes da doença e o diagnóstico adequado para que se possa estabelecer a melhor terapêutica para os pacientes.

Palavras chave: Osteonecrose, Antirreabsortivos; Inibidores da Angiogênese; Cirurgião dentista.

REFERENCIAL TEÓRICO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) é uma complicação relativamente rara, mas potencialmente grave e debilitante. Consiste basicamente em uma destruição óssea e progressiva na região maxilofacial de pacientes expostos a fatores de risco, sendo o tratamento com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, na ausência de tratamento prévio com radiação, um fator primário para a osteonecrose dos maxilares. (CAMPISI *et al.*, 2014; FUSCO *et al.*, 2016; FUSCO *et al.*, 2017). Seu diagnóstico está associado à história patológica e farmacológica do paciente e às características clínicas e radiológicas da destruição óssea, independente de sua exposição. (CAMPISI *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2014)

A OMRM associada ao tratamento com antirreabsortivos, mais especificamente os bisfosfonatos, foi relatada pela primeira vez em 2003 por Robert E. Marx (MARX 2003; SIGUA-RODRIGUEZ *et al.*, 2014). Posteriormente, essa condição foi observada em pacientes que fizeram o uso do fármaco Denosumabe, um medicamento antirreabsortivo não relacionado à classe dos bisfosfonatos (BONE *et al.*, 2017). Na atualidade, existe uma quantidade cada vez maior de relatos de casos sugerem que a OMRM também está associada a agentes antiangiogênicos, tais como Bevacizumabe, Aflibercept, Temsirolimus, Sunitinibe, e Everolimus, entre outros (RUGGIERO *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2016). Assim sendo, a condição anteriormente referida como 'osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos' foi renomeada como 'osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos' devido à quantidade crescente de casos associados a tratamentos não relacionados a essas substâncias. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Atualmente, existe uma crescente lista de fármacos que podem causar a OMRM com níveis variados de evidência. Ainda que o risco de ocorrência dessa doença possa apresentasse com uma variação considerável de um fármaco para outro, ela também está associada a fatores determinantes, como a posologia de administração, a duração do tratamento do paciente e a existência de patologias sistêmicas concomitantes (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2017; MCGOWAN K; MCGOWAN T; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2018).

Entre todos os fatores que estão relacionados com o desenvolvimento da OMRM, os principais fatores de risco podem ser resumidos em três pontos principais: fator de risco local, doença médica e o tipo/posologia do medicamento (MCGOWAN K; MCGOWAN T; IVANOVSKI, 2018). O uso de bisfosfonato ou denosumabe, assim

como os antiangiogênicos, são considerados fatores de risco primários no desenvolvimento da OMRM (DI FEDE *et al.*, 2018; KUROSHIMA, *et al.*, 2019). O risco pode ser mensurado avaliando a via e a duração da administração, sendo eles considerados dose-tempo dependentes, o que significa que, à medida que a dose aumenta por um período mais longo, o risco de desenvolver a OMRM aumenta proporcionalmente. (RUGGIERO, 2009; MCGOWAN K; MCGOWAN T; IVANOVSKI, 2018)

A epidemiologia e a patogênese da OMRM ainda não estão totalmente claras; entretanto, nos últimos tempos, progressos consideráveis foram realizados em relação à prevenção dessa condição por meio do estudo dos fatores de risco locais e sistêmicos da doença e pelo planejamento de procedimentos odontológicos, já que os mesmos se configuram como principais fatores desencadeadores, os chamados “gatilhos”, quando se trata da OMRM. (CAMPISI *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2014; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2017; MUTHUKRISHNAN *et al.*, 2017)

Ao se comparar os locais anatômicos com maior probabilidade de serem afetados pela necrose óssea devido a fármacos, a mandíbula é mais propensa a desenvolver osteonecrose (75%) se comparada à maxila (25%), visto que a mesma possui um único suprimento sanguíneo, sendo mais propensa a necrose e infecções, fazendo com que a extração dentária seja um fator desencadeante mais comum para o desenvolvimento de necrose óssea, com 52-61% dos pacientes relatando extração dentária como fator causal inicial. (MCGOWAN K; MCGOWAN T; IVANOVSKI, 2018; KUROSHIMA, *et al.*, 2019; RUGGIERO *et al.*, 2022)

Quando se trata do diagnóstico é extremamente necessário que este seja feito de forma correta. As lesões que se apresentem na região maxilofacial que preenchem as seguintes situações clínicas são diagnosticadas como OMRM: (1) osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional da área da saúde; (2) tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; e (3) sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares”. (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2017)

Um sistema de estadiamento foi desenvolvido em 2006 por Ruggiero e colaboradores e adaptado pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais em 2014, estratégia essa que se tornou essencial para o pós diagnóstico dos pacientes, uma vez que com um estadiamento apropriado com base em sintomas clínicos e achados

radiográficos os profissionais têm a possibilidade de fornecer estratégias de tratamento adequadas, proporcionando uma melhor qualidade de vida aos pacientes portadores de OMRM. (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; YAROM *et al.*, 2019)

Na atualidade não existe um tratamento totalmente eficaz para OMRM, assim sendo, a prevenção se torna essencial nesses casos. Logo, os objetivos deste estudo foram revisar de forma abrangente, através de uma revisão da literatura atual, a incidência da doença, os medicamentos e fatores de risco associados, assim como o estadiamento da mesma e suas estratégias de tratamento, dando ênfase ao papel do cirurgião dentista no cuidado especializado dos pacientes, atuando tanto na prevenção dessa condição, como tratamento da doença já estabelecida, promovendo desse modo, uma melhor qualidade de vida aos seus portadores.

ARTIGO CIENTÍFICO**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR AGENTES ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA****OSTEONECROSIS OF THE JAWS INDUCED BY ANTI-RESORPTIVE AND ANTI-ANGIOGENIC AGENTES: A LITERATURE REVIEW**

Juliana Batista Araújo¹
Matheus Moreira Costa²
César Augusto Abreu-Pereira³
Ana Luíza Gorayb Pereira⁴
Rosana Costa Casanovas⁵

¹ Graduanda de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

² Graduando de Odontologia. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

³ Doutorando em Odontologia. Universidade Estadual Paulista – UNESP

⁴ Mestranda em Odontologia. Universidade Estadual Paulista – UNESP

⁵ Profa. Doutora em Odontologia. Universidade Federal do Maranhão – UFMA

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi analisar a produção científica acerca da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) e descrever os fármacos envolvidos no processo de OMRM, compreender sua incidência e fatores desencadeantes, além de analisar os critérios diagnósticos envolvidos e estratégias de tratamento da doença. **Metodologia:** O trabalho foi elaborado a partir de buscas feitas nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, com o tema Osteonecrose dos Maxilares Induzida por agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, utilizando os seguintes descritores: “osteonecrose”, “antirreabsortivos”, “antiangiogênicos”, “cirurgião dentista”, sendo incluídos 27 artigos que apresentaram conteúdos disponíveis em inglês ou português; artigos publicados em um período de tempo de até 10 anos e aqueles disponibilizados na íntegra. **Resultados:** A OMRM é um efeito colateral adverso potencialmente sério de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos podendo causar dor crônica, disfunção, infecção e desfiguração e afetar diretamente a qualidade de vida dos indivíduos que os utilizam. A etiopatogenia associada a OMRM ainda não foi completamente esclarecida, no entanto afirma-se que o desenvolvimento da OMRM esteja relacionado com uma combinação de fatores de risco sistêmicos e locais. **Conclusão:** Conclui-se que a osteonecrose dos maxilares é uma complicação que pode surgir em pacientes que fazem o uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo essencial um cuidado especializado antes e durante o tratamento, levando em consideração os fatores desencadeantes da doença e o diagnóstico adequado para que se possa estabelecer a melhor estratégia de tratamento.

Palavras-chave: Osteonecrose. Antirreabsortivos. Inibidores da Angiogênese. Cirurgião dentista

ABSTRACT

Drug-related osteonecrosis of the jaw (MRMO) is a rare, serious and debilitating condition, the exact etiology of which has not yet been fully determined, and is characterized by the presence of exposed bone that does not heal for more than 8 weeks in patients with a history of or continuous use. of an antiresorptive or antiangiogenic agent and no history of radiation exposure to the head and neck region. The objective of this study was to analyze the scientific production on the subject and describe, through a literature review, the drugs involved in the RMOM process, understand their incidence and triggering factors, in addition to analyzing the diagnostic criteria involved and treatment strategies for the disease. The work was elaborated from searches carried out in PubMed, MEDLINE and SciELO databases, with the theme Osteonecrosis of the Jaws Induced by Anti-Resorptive and Antiangiogenic Agents, using the following descriptors: "osteonecrosis", "anti-resorptive", "antiangiogenic agents", "Bone Density Conservation Agents" "Dental Surgeon", including 27 articles that presented content available in English or Portuguese; articles published in a period of up to 10 years and those available in full. It is concluded that osteonecrosis of the jaws is a complication that can arise in patients who use anti-resorptive and antiangiogenic agents, and specialized care before and during treatment is essential, taking into account the triggering factors of the disease and the appropriate diagnosis so that the best strategy can be established. treatment.

Keywords: Osteonecrosis. Bone Density Conservation Agents. Angiogenesis Inhibitors. Dental surgeon.

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) é uma condição rara, grave e debilitante; cuja etiologia exata ainda não foi totalmente determinada. A OMRM é caracterizada pela presença de osso exposto que não cicatriza por mais de 8 semanas em pacientes com histórico ou uso contínuo de um agente antirreabsortivo ou antiangiogênico e sem histórico de exposição à radiação na região da cabeça e pescoço. (AKASHI *et al.*, 2012; PEER *et al.*, 2015; DI FEDE *et al.*, 2018)

O primeiro caso de OMRM foi relatado no ano de 2003, por Marx Lerman em um estudo sobre osso exposto que não cicatriza na região maxilofacial de pacientes tratados com um antirreabsortivo do grupo bisfosfonato, um medicamento que afeta a dissolução do conteúdo mineral do osso, sendo esse um medicamento considerado padrão ouro para tratamento de determinadas doenças, tais como: Osteoporose primária e secundária, doença de Paget, Hipercalcemia, Mieloma Múltiplo e Osteólise associada a metástases ósseas de tumores malignos, sendo o principal fármaco relacionado a Osteonecrose da mandíbula, apesar de não ser o único. (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2017; RIBEIRO *et al.*, 2021)

Estudos indicaram uma associação entre a osteonecrose dos maxilares (OM) e medicamentos diferentes dos bifosfonatos, sendo esses o Denosumabe e medicamentos antiangiogênicos durante o tratamento de malignidades, e foi observado

um aumento da incidência de necrose óssea relacionada a esses medicamentos. Dessa forma, como a prerrogativa de incluir todos os medicamentos supracitados no discurso diagnóstico relacionado a OMRN, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sugeriu que a nomenclatura fosse alterada de Osteonecrose da Mandíbula relacionada a Bifosfonatos para Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos. (KHAN *et al.*, 2017; ALDHALAAN *et al.*, 2021)

A ocorrência de necrose óssea relacionada aos bisfosfonatos é relativamente maior pela via de administração endovenosa, apresentando uma incidência que varia entre 0,8 a 12% dos casos, já os tratamentos que se utilizam da via oral do medicamento apresentam incidência inferior a 1%. Em contrapartida, a incidência de OMRM em pacientes sob uso de Denosumab varia entre 0,04 e 1,9 %, a depender da dose utilizada. Segundo De Almeida *et al.* (2021), quando se trata dos agentes inibidores de angiogênese, o risco de se desenvolver OMRM associada a seu uso é de aproximadamente 0.2%. (LERMAN *et al.*, 2013; PEER *et al.*, 2015; DE ALMEIDA *et al.*, 2021; KAWAHARA, KUROSHIMA, SAWASE, 2021)

A OMRM é caracterizada por meio de estadiamento das lesões, sendo as consideradas mais simples com características menos pronunciadas e que apresentam melhores prognósticos caracterizadas no estágio 0/1. Ao passo que, à medida que a lesão evolui e seu prognóstico torna-se mais grave, o estágio se eleva, sendo que as lesões mais agressivas são caracterizadas como estágio 3 da doença. (RUGGIERO *et al.*, 2014)

Esta revisão de literatura teve como objetivo identificar os fármacos envolvidos no processo de OMRM, compreender sua incidência e fatores desencadeantes, além de analisar os critérios diagnósticos envolvidos e estratégias de tratamento da doença.

2. METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão de literatura, de caráter descritivo e exploratório que reúne resultados de estudos previamente publicados acerca do tema em questão, possibilitando a ampliação dos conhecimentos sobre a temática. O trabalho foi elaborado a partir de buscas feitas nas bases de dados PubMed, MEDLINE e SciELO, com o tema Osteonecrose dos Maxilares Induzida por agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, utilizando os seguintes descritores: “osteonecrose”, “antirreabsortivos”, “antiangiogênicos”, “cirurgião dentista”.

Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que apresentaram conteúdos disponíveis em inglês ou português; artigos publicados em um período de tempo de até 10 anos, disponibilizados na íntegra e que abordassem a respeito dos agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, sua correlação com a osteonecrose dos maxilares, a etiopatogenia envolvida e os principais aspectos que envolvem sua terapêutica e a abordagem odontológica envolvida. Os critérios de exclusão deram-se por intermédio de artigos que não exibiram livre acesso, estudos em pacientes irradiados na região

acometida pela osteonecrose e artigos relacionados à osteonecrose que não envolviam os maxilares.

Após a busca pelos artigos nas bases de dados supracitadas, foram encontrados 244 artigos e um total de 66 trabalhos foram selecionados. A primeira fase de seleção dos mesmos foi realizada a partir da leitura dos títulos, eliminando os artigos que apresentassem títulos não relacionados ao tema escolhido, assim como duplicados, sendo eliminados 10 artigos na primeira etapa. A segunda etapa de seleção foi realizada a partir da leitura dos resumos, com posterior eliminação de 27 artigos e a terceira etapa se deu pela leitura dos artigos na íntegra, com exclusão de 2 artigos, sendo selecionados no final 27 artigos.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. AGENTES ANTIRREABSORTIVOS

Os agentes antirreabsortivos têm como função principal diminuir a reabsorção óssea excessiva ao favorecerem a diminuição da atividade e/ou do número de células osteoclásticas, sendo utilizados, principalmente, para tratamento de doenças osteometabólicas, como por exemplo a osteoporose, o mieloma múltiplo, a doença de Paget e tumores sólidos com metástases ósseas. Os principais medicamentos com propriedades antirreabsortivas presentes no mercado são os bifosfonatos. No entanto, recentemente, a literatura tem chamado a atenção para outra classe de medicamentos antirreabsortivos, tendo como principal deles a droga Denosumabe. (PELAZ *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2014; OTTO, 2015; HUGUENIN *et al.*, 2016; MALUF, CALDAS, SANTOS, 2018)

Os agentes bifosfonatos são substâncias análogas sintéticas do pirofosfato inorgânico, um composto produzido naturalmente pelo organismo humano, sendo ele um regulador fisiológico da calcificação e inibidor da reabsorção óssea, que atuam especificamente sobre a atividade dos osteoclastos (JESUS *et al.*, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2021). Essas substâncias podem apresentar-se em 2 principais categorias: Os nitrogenados e os não-nitrogenados sendo os dois internalizados pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea. A meia-vida plasmática desses fármacos é de aproximadamente 10 anos, e quando utilizado por um período de tempo prolongado pode resultar em um acúmulo substancial da droga no esqueleto. (LUCIANO, DOMINGUETE, 2018; STARLING, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2021)

Os fármacos bifosfonatos atuam através de dois mecanismos de ação relacionados à atividade antiosteoclástica e antiangiogênica, fazendo com que a OMRM se apresente como principal evento adverso associado a sua utilização, visto que a exposição óssea e necrose tecidual estão intrinsecamente associadas a falta de suprimento sanguíneo adequado no local (VILELA *et al.*, 2018). Dessa forma, as lesões necróticas características dessa doença, também estão relacionadas com o efeito isquêmico dos compostos bifosfonatos sobre os vasos sanguíneos, afetados pela

inibição de fator de crescimento endotelial vascular na área. (RIBEIRO *et al.*, 2018; VILELA *et al.*, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2021)

Tabela 1 - Bisfosfonatos: indicações, presença de nitrogênio e via de administração.

Bisfosfonatos	Indicações	Presença de Nitrogênio	Via de Administração
Etidronato	Doença de Paget	Não	Oral
Tiludronato	Doença de Paget	Não	Oral
Clodronato	Reabsorção óssea por doenças malignas	Não	Oral/ Endovenosa
Alendronato	Osteoporose	Sim	Oral
Risendronato	Osteoporose	Sim	Oral
Ibandronato	Osteoporose/ Metástase óssea	Sim	Oral
Pamidronato	Metástase óssea/Doença de Paget/ Hipercalcemia/ osteólise	Sim	Endovenosa
Zolendronato	Metástase óssea	Sim	Endovenosa

Fonte: RUGGIERO *et al.* (2022).

Já o agente Denosumab é um anticorpo monoclonal humano, tendo como principal função bloquear a ligação de RANKL (um fator primordial na diferenciação terminal e ativação de osteoclastos) sendo encontrado na superfície das células osteoclásticas, atuando na inibição da diferenciação e sobrevivência dessas células, e consequentemente promovendo uma diminuição da reabsorção óssea e eventual aumento da densidade mineral óssea. (MIN, 2015; PACK *et al.*, 2016; DE ALMEIDA *et al.*, 2021; RIBEIRO *et al.*, 2021)

Tabela 2. Denosumabe: Nomes comerciais, vias de administração e indicações.

Denosumabe	Indicações	Via de Administração
------------	------------	----------------------

Prolia	Osteoporose/Câncer	Subcutâneo
	Hipercalemia maligna,	
Xgeva	Mieloma múltiplo e Metástases ósseas.	Subcutâneo

Fonte: RUGGIERO *et al.* (2022).

3.2. AGENTES ANTIANGIOGÊNICOS

O processo da angiogênese é responsável pela formação de novos vasos sanguíneos, o que viabiliza o crescimento e a invasão tumoral nos vasos, oportunizando as metástases tumorais. Esses agentes são utilizados no tratamento de doenças que necessitam de neoformação vascular para seu crescimento e metastização. (RUGGIERO *et al.*, 2014) Os inibidores antiangiogênicos estão sendo cada vez mais utilizados no manejo de diversas doenças de cunho maligno, incluindo câncer de células renais metastático, câncer de pulmão de células maiores, câncer de mama, câncer de ovário, câncer colorretal, e glioblastoma multiforme. Sendo eles categorizados em três principais grupos com base em seu mecanismo de ação: anticorpo monoclonal anti-VEGF, receptores chamariz VEGF ou VEGF-Trap e inibidores de tirosina quinase de molécula pequena (TKI). (AL-HUSEIN *et al.*, 2012; DE FALCO, 2014)

Tabela 3. Medicamentos antiangiogênicos aprovados e suas indicações de uso.

Antiangiogênicos	Indicações de uso
Bevacizumab	Câncer colorretal metastático Câncer de pulmão de células não pequenas Glioblastoma multiforme Câncer de células renais metastático Degeneração macular Câncer de mama HER2 metastático negativo Câncer cervical persistente, recorrente e metastático Ovariano epitelial recorrente resistente à platina, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário
Sorafenib	Câncer de células renais metastático Câncer hepático (carcinoma hepatocelular)

Sunitinib	Carcinoma de células renais metastático Tumor Estromal Gastrointestinal Tumor Neuroendocrino Pancreático
Axitinib (outros)	Câncer de células renais metastático
Ranibizumab (outros)	Degeneração macular
Sirolimus (OUTROS)	Inibe a rejeição de órgãos no transplante renal
Panzopanib (OUTROS)	Câncer de células renais metastático Sarcoma de tecidos moles
Imatinib	Leucemia mielóide crônica Câncer de células renais Tumor estromal gastrointestinal
Everolimus	Câncer renal com metástases.

Fonte: RUGGIERO *et al.* (2022).

3.3. OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é um efeito colateral adverso potencialmente sério de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, podendo causar dor crônica, disfunção, infecção e desfiguração e afetando diretamente a qualidade de vida dos indivíduos que os utilizam. (HINCHY *et al.*, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2014; CAPOCCI *et al.*, 2017)

A etiopatogenia associada a OMRM ainda não foi completamente esclarecida, no entanto afirma-se que o desenvolvimento da OMRM esteja relacionado com uma combinação de fatores de risco sistêmicos e locais. Dentre os quais pode-se citar: a presença de inflamação ou infecção, alterações na remodelação óssea ou supressão da reabsorção, inibição da angiogênese, flora bacteriana bucal, deficiência de vitamina D, baixa imunidade, microtrauma, vascularização terminal da mandíbula e toxicidade do bisfosfonato ao tecido mole. (RUGGIERO *et al.*, 2014; SCHIODT *et al.*, 2015)

As alterações na remodelação óssea ou supressão da reabsorção estão relacionadas à ação dos agentes antirreabsortivos, como bisfosfonatos e Denosumabe. Esses fármacos atuam de forma parecida, impedindo a ação das células osteoclásticas, gerando conseqüentemente, um desequilíbrio no processo de remodelação óssea no indivíduo, sendo um fator risco primário para quando se trata da OMRM. (OTTO, 2015)

A OM associada aos agentes antiangiogênicos ocorre principalmente pela interferência na angiogênese do processo de reparo ósseo, levando à uma diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos maxilares, gerando a necrose e resultando também em contaminação bacteriana do osso exposto. (BRUNAMONTI *et al.*, 2012; RUGGIERO *et al.*, 2014; EROVIGNI *et al.*, 2016)

Essa doença é principalmente limitada à região maxilofacial de seus portadores, já que em contraste com outros ossos do esqueleto, os maxilares possuem uma vascularização relativamente alta e apresentam renovação e remodelação óssea constante devido ao estresse mecânico contínuo assim como sua constante exposição a milhões de bactérias na cavidade oral, o que pode torná-los mais suscetíveis aos efeitos adversos das drogas. Dessarte, as hipóteses propostas que tentam explicar a localização da OMRM como restrita aos maxilares incluem remodelação óssea alterada, microtrauma constante, inibição da angiogênese, supressão da imunidade inata ou adquirida e possíveis efeitos relacionados à inflamação ou infecção. (RUGGIERO *et al.*, 2014)

A infecção dentária ou periodontal pré-existente em pacientes tratados com fármacos antirreabsortivos ou antiangiogênicos é um fator de risco para o desenvolvimento da OMRM, visto que a infecção aumenta a acidez na área, levando à diminuição do mecanismo de cicatrização e, assim, resultando em necrose óssea. (RUGGIERO *et al.*, 2014; DI FEDE *et al.*, 2018; SHIBAHARA, TOHOKU, 2019)

3.4. FATORES DE RISCO ASSOCIADOS

A identificação de fatores de risco tem sido considerada o método mais seguro e prático para prever o desenvolvimento de OMRM.

Tabela 4. Fatores de risco para OMRM.

Fatores de risco		
Fatores de risco locais	Fatores anatômicos	Mandíbula ao invés de maxila, presença de toros maxilares ou mandibulares, Rebordo milo-hióideo pronunciado, presença de rebordos com formato de ponta de faca.
	Tratamento dentário	Extração dentária, Implante (instalação, enxerto ósseo, periimplantite, remoção), Cirurgia periodontal, Tratamento endodôntico (especialmente apicectomia) e Cirurgias orais em geral.
	Prótese dentária	Próteses fixas (ajuste não passivo) e Próteses mal adaptadas.

Fatores de risco		
Outras condições orais	Força de mordida excessiva, Higiene oral deficiente (infecções) e Xerostomia.	
Fatores de risco sistêmicos	Remédios	Quimioterapia para tumores malignos e corticosteróides.
	Doenças sistêmicas	Pacientes oncológicos recebendo bifosfonatos IV ou denosumabe ou antiangiogênicos em altas doses, Diabetes, Osteoporose, Artrite Reumatóide, doença Cardiovascular (Hipertensão, Hiperlipidemia e Angina), Síndrome de Sjögren, Sarcoidose, Hipocalcemia, Hipoparatiroidismo, Deficiência de vitamina D, Anemia, Doença Óssea de Paget.
	Outras	Uso de tabaco, ingestão de álcool, obesidade e idade avançada.

Fonte: Adaptado pelos autores de KAWAHARA *et al.*, 2019.

3.5. DIAGNÓSTICO

Os critérios diagnósticos para OMRM elaborados pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) são baseados na história farmacológica, assim como nas características clínicas e radiográficas da lesão (LERMAN *et al.*, 2013). Um indivíduo pode ser diagnosticado com OMRM se ambos os critérios apresentados a seguir forem atendidos: histórico ou tratamento contínuo com agentes antiangiogênicos ou antirreabsortivos, como Bisfosfonato e Denosumabe; e a apresentação clínica do osso exposto ou não cicatrizado que pode ser sondado por intermédio de uma fístula ou não na região maxilo-facial, que esteja presente por mais de oito semanas e sem histórico de tratamento radioterápico na região de cabeça pescoço ou presença de doença metastática dos maxilares. (PEER *et al.*, 2015; DI FEDE *et al.*, 2018; MCGOWAN, MCGOWAN, IVANOVSKI, 2018; RIBEIRO *et al.*, 2021)

Tabela 5. Sistema de estadiamento da OMRM desenvolvido por Ruggiero *et al.*, 2022 e adaptado pela AAOMS em 2022.

Estágio	Descobertas Clínicas
Estágio de risco	Nenhum osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos.
Estágio 0	Nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas.

Estágio 1	Osso exposto e necrótico, ou fístulas que penetram no osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.
Estágio 2	Osso exposto e necrótico, ou fístulas que sondam o osso, associado a infecção conforme evidenciado por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Esses pacientes também podem apresentar achados radiográficos mencionados para Estágio 0 que estão localizados na região do osso alveolar.
Estágio 3	Osso exposto e necrótico ou uma fístula que se apresenta no osso em pacientes com dor, infecção e uma ou mais de uma das seguintes evidências: osso exposto e necrótico que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila), fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oral-antral / oral-nasal ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio nasal.

Fonte: RUGGIERO *et al.* (2022).

3.6. ATUAÇÃO DO CIRURGIÃO DENTISTA NO TRATAMENTO DA OMRM

As estratégias de tratamento da OMRM ainda não estão totalmente estabelecidas na literatura. Logo, a prevenção se torna essencial na redução dos fatores de risco de necrose óssea dos maxilares em pacientes que fazem o uso de medicamentos considerados predisponentes para osteonecrose. (LERMAN *et al.*, 2013; ROSELLA *et al.*, 2016; VOSS *et al.*, 2017)

Como medida preventiva, a avaliação odontológica antes de iniciar tratamento com qualquer tipo de medicamento relacionado ao risco de osteonecrose pode diminuir significativamente o risco de OMRM (DI FEDE *et al.*, 2018). Desse modo, cabe ao cirurgião dentista a responsabilidade de atuar com os indivíduos de risco prevenindo eventuais infecções dentárias através da promoção de uma boa higiene oral (DI FEDE *et al.*, 2018). Ademais, todos os pacientes que estejam realizando terapia antitumoral ou antiangiogênica devem ser submetidos obrigatoriamente a avaliação odontológica por meio de exame clínico e radiográfico, com a finalidade de eliminar infecções agudas em curso e também prevenir possíveis ocorrências futuras. Aliado a isso, o profissional deve manter os pacientes informados sobre os benefícios dos cuidados profiláticos odontológicos, assim como serem aconselhados a evitar as cirurgias dentoalveolares (RUGGIERO *et al.*, 2014; DI FEDE *et al.*, 2018). O objetivo do tratamento odontológico a esses pacientes está relacionado ao controle da dor e infecção, além do protocolo odontológico para manejo de necrose e reabsorção óssea. (FEDE *et al.*, 2018, MCGOWAN, MCGOWAN, IVANOVSKI, 2018)

3.7. MANEJO E PROTOCOLOS NO TRATAMENTO DA OMRM

O Manejo e o protocolo de tratamento para a OMRM são desafiadores e permanecem como tópicos controversos na literatura (LOMBARD *et al.*, 2016; SHIMAMOTO *et al.*, 2017; KUROSHIMA *et al.*, 2019). Entretanto, o protocolo de tratamento deve ser específico para cada caso e está associado ao estágio e aos sintomas da doença (RUGGIERO *et al.*, 2014). Diversas abordagens de tratamento foram introduzidas para controle da OM, tais como: tratamento conservador, terapia com oxigênio, ressecção das lesões, desbridamento cirúrgico, e recentemente, o uso de células mesenquimais para regenerar o osso danificado, além do uso de outros tratamentos adjuvantes (LOMBARD *et al.*, 2016; KUROSHIMA *et al.*, 2019).

3.7.1. Abordagem Conservadora

Essa abordagem é utilizada em pacientes nos estágios iniciais assintomáticos de risco da doença. Este tratamento também pode ser utilizado em pacientes que não possam ser submetidos ao tratamento cirúrgico, no entanto é importante ressaltar que por mais que essa abordagem proporcione um alívio temporário dos sintomas em cerca de 70% dos casos, ela pode não ser suficientemente eficaz no avanço da doença. (ROSELLA *et al.*, 2016)

O tratamento em questão inclui a promoção de uma boa higiene oral, visitas periódicas ao dentista, enxaguatório bucal com Clorexidina e também antibioticoterapia. Essas iniciativas quando seguidas adequadamente podem estabilizar ou melhorar minimamente a condição do paciente. Alguns estudos da literatura relatam que uma taxa maior de sucesso no tratamento pode ser alcançada se o tratamento conservador for combinado com tratamentos adjuvantes, como a utilização do protocolo PENTO (pentoxifilina + tocoferol), terapia com ozônio, oxigênio hiperbárico ou terapia de laser de baixa potência. (AGRILLO *et al.*, 2012; RODRIGUEZ, OÑATE, 2016; RIBEIRO *et al.*, 2021)

3.7.2. Abordagem Cirúrgica

A abordagem cirúrgica para qualquer osso necrótico exposto pode ser planejada sempre que o manejo conservador falhar. A exposição óssea propriamente dita, conforme definida nos estágios 2 e 3 da OMRM, requer intervenção cirúrgica. A abordagem cirúrgica pode ser conservadora ou um procedimento cirúrgico isolado ou associada a um tratamento adjuvante. (AGRILLO *et al.*, 2012)

Uma abordagem cirúrgica conservadora se dá por meio do desbridamento ósseo necrótico superficial e pela sequestrectomia (remoção do sequestro ósseo), além do uso de antibióticos e bochechos antissépticos. A cirurgia conservadora pode ser associada com outros tratamentos, como terapia com ozônio ou laser de baixa potência (AGRILLO

et al., 2012; RODRIGUEZ, OÑATE, 2016; MOMESSO, *et al.*, 2020). O método de ressecção segmentar é aplicado em casos avançados de OMRM e/ou quando o desbridamento conservador falhar. Sendo esse método caracterizado pela remoção de todo o material necrótico da lesão, deixando apenas o osso saudável. Entretanto, o impasse na ressecção segmentar é a dificuldade em conseguir osso puro e saudável. (AGRILLO *et al.*, 2012; RODRIGUEZ, OÑATE, 2016)

3.7.3. Abordagem de acordo com os estágios

Segundo a classificação desenvolvida por Ruggiero e colaboradores e atualizada pela AAOMS em 2022, a abordagem do tratamento quando se trata da OMRM difere de acordo com o estágio e os sintomas em que o paciente se encontra. (RUGGIERO *et al.*, 2014)

Os pacientes de risco pelo uso de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos não requerem tratamento com monitoramento clínico e radiográfico rigoroso. Entretanto, é necessário que eles sejam alertados sobre a possibilidade de exposição óssea e posterior necrose óssea, assim como sobre os possíveis sinais e sintomas da doença e devem ser aconselhados a procurar atendimento odontológico, mesmo antes da condição ser observada. Assim sendo, é essencial que os pacientes no grupo de risco sejam educados sobre a importância de se ter uma higiene oral adequada, acompanhamento odontológico regular e tratamento odontológico conservador, que desempenha um papel fundamental na redução do risco de necrose óssea nesses indivíduos. (ALDHALAAN *et al.*, 2020)

A abordagem de tratamento baseada no estadiamento das lesões (ALDHALAAN *et al.*, 2020) é:

Estágio 0: por ser considerado o período prodrômico e sem sintomatologia específica, o objetivo do tratamento nesse estágio é apenas o controle da dor e das infecções, ou seja somente controle sintomático da doença, somado ao rigoroso monitoramento do quadro clínico e radiográfico do paciente.

Os pacientes que apresentam a OMRM estabelecida são tratados de forma diferente; sendo os objetivos principais o tratamento e o controle da progressão da necrose óssea e o eventual controle da dor e da infecção.

Estágio 1: Neste estágio, o paciente se encontra assintomático, mas já apresenta evidência de exposição óssea. O tratamento consiste no uso do clorexidina a 0,12% e acompanhamento regular através das consultas, não sendo necessário intervenção cirúrgica e nem o uso de antibiótico nessa fase.

Estágio 2: Nesta fase, o tratamento de escolha, devido à evidência de necrose e infecção associada, será um esquema de antibióticos com e enxaguatório bucal antimicrobiano.

Estágio 3: Neste estágio o manejo cirúrgico em combinação com um regime de antibióticos é indicado. A abordagem cirúrgica irá variar entre desbridamento (abordagem cirúrgica conservadora) e ressecção completa com possível reconstrução imediata com placas ou materiais obturadores.

4. DISCUSSÃO

Inúmeros estudos na literatura indicam a correlação de agentes antirreabsortivos com a osteonecrose dos maxilares (OM), entre os medicamentos mais discutidos estão os sendo os Bifosfonatos e o Denosumabe. Limones *et al.*, (2020) em sua última revisão sistemática e meta-análise analisaram 13.857 pacientes com câncer que se utilizavam de Bifosfonatos e Denosumabe em um período de 3 anos. A prevalência de Osteonecrose de mandíbula induzida por bifosfonatos (OMIB) recebendo o ácido zoledrônico (Zol), teve uma taxa variou de 0,4% a 1,6%; 0,8% a 2,1% e 1,0% a 2,3% após 1, 2, e 3 anos de exposição ao Zol, respectivamente, enquanto a prevalência de pacientes com Osteonecrose da mandíbula induzida por Denosumabe (OMID) variou de 0,5% a 2,1%, 1,1% a 3,0% e 1,3% a 3,2% nos 3 anos em que estiveram sendo medicados, evidenciando dessa forma uma forte correlação do medicamentos com a Osteonecrose da mandíbula. Segundo a Força-Tarefa Internacional (2015), a incidência de OMIB em indivíduos com câncer tratados com o medicamento na forma intravenosa (IV), incluindo Zol, variou de 0 a 12.222 por 100.000 pacientes-ano, ao mesmo tempo que a incidência de osteonecrose em pacientes com câncer tratados com Denosumabe variou de 0 a 2.316 por 100.000 pacientes-ano.

Quando se trata dos fatores desencadeadores da OMIB, os autores Fliefel R, *et al.*, (2015) realizaram uma revisão sistemática da literatura investigando 3.198 casos de Osteonecrose associada a bifosfonatos e relataram os seguintes fatores desencadeantes, independentemente das vias de administração, extração dentária (61,7%), início espontâneo (14,8%), trauma induzido por prótese (7,4%), dentaduras mal ajustadas (7,2%), história de cirurgia dentária (5,0%) e periodontite e tratamento relacionado a implantes dentários (3,9%), observando desse modo, a grande influência de procedimentos odontológicos na fisiopatologia da doença.

Dessa forma, os autores Ribeiro *et al* (2021) trazem em sua revisão abrangente da literatura noções de conduta para o profissional cirurgião dentista quando se trata do atendimento associado aos pacientes com risco de OMRM e chegaram a conclusão que a associação de alguns fatores, tais como: uma anamnese cautelosa, exames complementares assertivos, observância dos fatores de risco sistêmicos e locais e um tratamento individualizado se tornam essenciais quando se trata do manejo de pacientes em risco ou portadores da OMRM.

Quando se refere aos fatores desencadeantes associados a OMID, há informações limitadas na literatura, no entanto, dois estudos relataram alguns potenciais fatores desencadeantes associados ao uso do Denosumabe, sendo eles: a extração dental, higiene oral deficiente, aparelhos dentários e próteses removíveis. (FIZAZI *et al.*, 2015; KAWAHARA, KUROSHIMA, SAWASE, 2021)

Segundo HAMADEH IS *et al.*, (2015) um número notavelmente menor de casos de osteonecrose dos maxilares está associado ao uso de agentes antiangiogênicos, sendo necessário mais estudos para se determinar a prevalência de pacientes que fazem o uso desses fármacos sem interferência de radioterapia ou agentes anti-reabsortivos.

De acordo com Fedele *et al.*, (2015), as apresentações clínicas da OM associadas aos antiangiogênicos parecem ser diferentes das OMs associadas aos agentes antirreabsortivos, segundo os autores, aproximadamente 25% dos casos de OMs relacionadas a fármacos antirreabsortivos podem se apresentar sem exposição óssea ou mesmo como exposição óssea leve. Não obstante, o número de pacientes com OM sem exposição óssea pode estar subestimado, posto que até o ano de 2014 a OM só poderia ser diagnosticada em pacientes com evidência clínica de osso exposto de acordo com a definição da doença em questão na época. (HAYANO *et al.*, 2020; KUROSHIMA *et al.*, 2019)

Mais estudos precisam ser desenvolvidos na área para se devolver um padrão consistente sobre o tempo médio para o desenvolvimento de OMRM. Entretanto, Palaska *et al.*, (2009) determinou que o tempo médio de desenvolvimento de osteonecrose em pacientes que faziam o uso de antiangiogênicos intravenosos ou orais foi menor se comparado a aqueles tratados com drogas antirreabsortivas. O tempo médio até a necrose óssea para agentes antiangiogênicos, segundo os autores, foi de 6,5 a 16,71 meses, e aproximadamente 1,8 a 3 anos para terapia com bifosfonatos. (KAWAHARA, KUROSHIMA, SAWASE, 2021)

Existem evidências limitadas na literatura sobre os mecanismos que envolvem a OMRM, portanto grande parte das estratégias de tratamento são baseadas nos aspectos clínicos da doença que foram organizados em estágios que vão de 0, estágio de risco, até o 3, estágio mais avançado da doença. (WILLIAMS *et al.*, 2014)

Quando se trata do estágio 0 da doença a AAOMS, a Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), a American Society of Clinical Oncology (ACSO) (YAROM *et al.*, 2019) , o Japanese Allied Committee on ONJ (YONEDA *et al.*, 2017) e a Associação Coreana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais optaram por incluir o estágio 0 no estadiamento das lesões (KIM *et al.*, 2015), apesar do International Task Force on ONJ discordar dessa decisão devido ao risco potencial de sobrediagnóstico (KHAN *et al.*, 2015). Contudo, o tratamento sintomático, aquele relacionado à dor crônica e ao controle da infecção somados ao manejo conservador são preconizados para pacientes que estejam no estágio 0. Ademais, um sistema de acompanhamento deve ser criado com a finalidade de detecção precoce das possíveis progressões para um estágio superior da OMRM. (RUGGIERO *et al.*, 2014; FLIEFEL *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2017; YAROM *et al.*, 2019; MORASCHINI *et al.*, 2021)

O uso de enxaguantes orais antimicrobianos, o monitoramento dos pacientes 4 vezes ao ano e visitas regulares ao cirurgião dentista para a melhoria da higiene oral são exemplos do que os autores chamam de terapia conservadora, que associada a

educação continuada do paciente são o manejo adequado para o estágio 1 da doença. A cirurgia imediata pode ser evitada nesta fase, apesar de que procedimentos cirúrgicos menores, como a remoção de espículos ósseos necróticos, sejam recomendados com o intuito de reduzir o trauma dos tecidos moles em contato com a lesão. A comunicação entre os oncologistas e/ou médicos e dentistas é de extrema importância nesse estágio e nos estágios seguintes, visando um atendimento multiprofissional de qualidade ao paciente. (FLIEFEL *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2015; RUGGIERO, KOHN, 2015; KHAN *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2017; YAROM *et al.*, 2019)

As estratégias de tratamento para os estágios 2 e 3 da OMRM são difíceis de distinguir claramente. No entanto, quando se trata do estágio 2 a grande maioria preconiza o controle antimicrobiano local (enxaguatórios bucais) e sistêmico (antibióticos), ainda que exista evidências clínicas limitadas sobre quais antibióticos são melhores para pacientes com OMRM especificamente nesse estágio. (FLIEFEL *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2015; RUGGIERO, KOHN, 2015; KHAN *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2017; YAROM *et al.*, 2019). Ademais, associado a isso o controle da dor e a remoção ou desbridamento do osso necrótico podem ser considerados nessa fase, dado que segundo a literatura a formação de uma membrana bacteriana no osso exposto inibe a eficácia da terapia antimicrobiana sistêmica (WANGER *et al.*, 2013). O acompanhamento a cada 8 semanas e a educação do paciente também são recomendados como base na diretriz de tratamento para a OMRM. (YAROM *et al.*, 2019)

O estágio 3 especificamente assim como em outros estágios da OMRM, tem como abordagem de tratamento o uso de bochechos antimicrobianos e antibioticoterapia sistêmica associada ao controle da dor. Todavia, a necessidade de tratamento extenso é maior em casos de estágio 3. A remoção cirúrgica de um sequestro superficial e bem definido deve ser considerada quando o tecido mole adjacente é irritado pela lesão. Ademais, a ressecção de um sequestro, ressecção parcial do osso maxilar ou ressecção hemi-mandibular devem ser realizadas com o intuito de melhora dos sintomas a longo prazo. (FLIEFEL *et al.*, 2015; KIM *et al.*, 2015; RUGGIERO, KOHN, 2015; KHAN *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2017; YAROM *et al.*, 2019)

A depender do estágio em que o paciente se encontra, a utilização de tratamentos coadjuvantes também pode ser considerada. Momesso e colaboradores (2020) em sua metanálise descreveram que a terapia não cirúrgica associada somente com a administração de medicamentos obteve a cura de menos de 23% dos casos de osteonecrose dos maxilares. Já a terapia não cirúrgica aliada à otimização tecidual utilizando o laser de baixa potência, também chamada fotobiomodulação, resultou em 44% de cura. A remoção cirúrgica do sequestro ósseo utilizando brocas obteve a cura em aproximadamente 68% dos casos, em contrapartida o procedimento cirúrgico com laser de alta potência associado à fotobiomodulação foi efetivo em 90% dos casos, demonstrando que a conduta cirúrgica para remoção do osso necrótico associado ao uso do laser pode ser uma opção de tratamento para pacientes com OMRM.

Outro tratamento que pode ser utilizado como para otimização das respostas teciduais das lesões, é o protocolo PENTO, sendo ele a associação de dois

medicamentos, a Pentoxifilina e o Tocoferol (vitamina E). Segundo os autores Heifetz-li *et al.* (2019) o uso de pentoxifilina 400 mg, de 12/12h por 30 dias, e tocoferol 1.000 UI, um comprimido por dia durante 30 dias, tem efeitos promissores quando se trata da OMRM, já que a pentoxifilina promove aumento da perfusão vascular, propiciando um aumento da angiogênese e o tocoferol (vitamina E), controla o processo inflamatório, inibindo a ativação do fator de necrose tumoral alfa. Dessa forma, Cavalcante e Tomasetti (2020) afirmam que quando o paciente possui a necessidade e não tem contraindicação para o uso do fármaco Pentoxifilina (hepatopatas, cardiopatas, nefropatas ou que fazem uso de anticoagulantes), a prescrição desses medicamentos pode ser realizada.

Ademais, outro tratamento coadjuvante que vem sendo estudado é o ozônio medicinal (O^3) que tem sido empregado no tratamento da OMRM por suas propriedades químicas. Em geral, provou-se que o O^3 desempenha um papel no tratamento de feridas crônicas, ou seja, aquelas que não cicatrizam ou as isquêmicas, devido às suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes e à bioestimulação causada. Di Fede *et al.* (2022) realizaram uma pesquisa com o objetivo de avaliar a eficiência e segurança do ozônio (protocolo OZOPROMAF - $O^2 O^3$), via infiltração da mucosa oral, em pacientes com câncer e com OMRM, não elegíveis para cirurgia e concluíram que em todos os casos, as infiltrações de $O^2 O^3$ proporcionaram efeitos positivos para os pacientes a curto e longo prazo, levando a sequestro espontâneo, cicatrização da mucosa, diminuição da dor e em alguns casos remodelação óssea. Demonstrando que o protocolo ZOPROMAF pode, portanto, ser considerado uma terapia não cirúrgica convincente para promover o sequestro do osso necrótico, acelerando a cicatrização de feridas e induzindo a formação óssea.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se, desse modo, que a osteonecrose dos maxilares é uma complicação que pode surgir em pacientes que fazem o uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo essencial um cuidado especializado antes e durante o tratamento, levando em consideração os fatores desencadeantes da doença e o diagnóstico adequado para que se possa estabelecer a melhor estratégia de tratamento. Diante disso, o cirurgião dentista deve estar apto a diagnosticar e tratar a OMRM. Na literatura, vários tratamentos são propostos, seja medicamentoso, cirúrgico agressivo, cirúrgico conservador, associado a terapias teciduais ou a partir de técnicas adjuvantes, sendo imprescindível que o tratamento seja individualizado e discutido de forma multiprofissional, de maneira que se previna a evolução e desenvolvimento da OMRM.

REFERÊNCIAS

AGRILLO, A. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 16, n. 12, p. 1741-7, 2012.

AKASHI, M. et al. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral and maxillofacial surgery**, v. 22, n. 4, p. 369-378, 2018.

ALDHALAAN, A.; BAQAIS, A.; AL-OMAR, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. **Cureus**, v. 12, n. 2, 2020.

BELAL AL-HUSEIN, M.; ABDALLA, M.; DEREMER, D. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 12, p. 1095-1111, 2012.

BINELLO, P. et al. Osteonecrosis and the Jaws and Bevacizumab Therapy: A Case Report. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 789-791, 2012.

CAVALCANTE, R; TOMASETTI, G. Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 48, n. 11, p. 1080-1086, 2020.

CAPOCCI, M. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: A pilot study. **Clin Ter**, v. 168, n. 4, p. e253-e257, 2017.

DE ALMEIDA, A. et al. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos-revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e4210212168-e4210212168, 2021.

DE FALCO, S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. **The Korean journal of internal medicine**, v. 29, n. 1, p. 1-11, 2014.

DI FEDE, O. et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

DI FEDE, O. et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 18, p. 5307, 2022.

EROVIGNI, F. et al. Delayed diagnosis of osteonecrosis of the jaw (ONJ) associated with bevacizumab therapy in colorectal cancer patients: report of two cases. **Dentistry Journal**, v. 4, n. 4, p. 39, 2016.

FEDELE, S. et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 1, p. 13-17, 2015.

Fizazi, K. *et al* (2015), & Maxillofac Surg. 2015;73(9):1879. Erratum in: **J Oral Maxillofac Surg**;73(7):1440.

FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015.

HAMADEH, S.; NGWA, B.; GONG, Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 5, p. 455-464, 2015.

HAYANO, H. et al. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. **Bone**, v. 135, p. 115308, 2020.

HEIFETZ-LI, J. et al. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 128, n. 5, p. 491-497. e2, 2019.

HINCHY, N. V. et al. Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals. **Oral oncology**, v. 49, n. 9, p. 878-886, 2013.

JESUS, A.; SOUSA F., F.; CARDOSO, J.; et al. 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. 22-30, 28 mar. 2019. UPF Editora. <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>.

JUNIO, H. et al. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. **Ciência Atual—Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José**, v. 8, n. 2, 2016.

LUCIANO, D.; DOMINGUETE, M. . OSTEONECROSE DOS OSSOS MAXILARES POR USO DE BIFOSFONATO. **Rev da Universidade Vale do Rio Verde** | v. 16 | n. 1 | jan./jul. 2018 | p. 1

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T.. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2021.

KHAN, A. A. et al. Compston J International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone Miner Res**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KHAN, A. et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. **Journal of clinical densitometry**, v. 20, n. 1, p. 8-24, 2017.

KIM, K. et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of

Oral and Maxillofacial Surgeons. **Journal of bone metabolism**, v. 22, n. 4, p. 151-165, 2015.

KUROSHIMA, S. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Gerodontology**, v. 36, n. 4, p. 313-324, 2019.

LERMAN, A. et al. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. **Oral oncology**, v. 49, n. 9, p. 977-983, 2013.

LIMONES, A., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*, v. 25, n. 3, p. e326, 2020.

LOMBARD, T. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. **Stem cells international**, v. 2016, 2016.

MALUF, G.; CALDAS, R.; SANTOS, P. Use of leukocyte-and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 76, n. 1, p. 88-96, 2018.

MARX, R. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.

MARX, R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 24, n. 4, p. 527-536, 2018.

MIN, Y.. Update on denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 19-26, 2015.

MORASCHINI, V. et al. Weak evidence for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: An overview of systematic reviews and meta-analyses. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n. 1, p. 10-21, 2021.

MOMESSO G., LEMOS C., SANTIAGO JF, et al. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. **J Oral Maxillofac Surg** ;24(2):133-44, 2020.

OTTO, S.; PAUTKE, C. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. In (ed.), *Medication Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab and New Agents*. 2015.

PALASKA, P.; CARTSOS, V; ZAVRAS, A. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. **The oncologist**, v. 14, n. 11, p. 1154-1166, 2009.

PEER, A.; KHAMAISI, M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of dental research**, v. 94, n. 2, p. 252-260, 2015.

PELAZ, A. et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 19, n. 4, p. e320, 2014.

PIMOLBUTR, K.; PORTER, S.; FEDELE, S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naive patient: a comprehensive review of the literature. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

RIBEIRO, G. *et al.* 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. 2018a. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>.

RIBEIRO, B. *et al.* Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8744-8762, 2021.

RODRIGUEZ-LOZANO, F.; OÑATE-SÁNCHEZ, R. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 21, n. 5, p. e595, 2016.

ROSELLA, D. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. 2, p. 97, 2016.

RUGGIERO, S. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S.; KOHN, N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 12, p. S94-S100, 2015.

RUGGIERO, S.. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, 2022.

SCHIODT, M., et al. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw—work in progress and challenges. **Clinical Epidemiology**, v. 7, p. 107, 2015.

SHIBAHARA, T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): a twist of fate in the bone. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 247, n. 2, p. 75-86, 2019.

SHIMAMOTO, H. et al. Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws?. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 46, n. xxxx, p. 20170290, 2017.

STARLING, I. **Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: relato de caso e revisão de literatura**. Tese (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 53. 2018.

VILELA- LN *et al.* OSTEONECROSIS DE LOS MAXILARES RELACIONADOS CON EL USO DE MEDICAMENTOS: DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN. **Rev. CES Odont.** 31(2): 48-63. 2018.

VOSS, P. J. et al. Update MRONJ and perspectives of its treatment. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, v. 118, n. 4, p. 232-235, 2017.

WANGER, G. et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 115, n. 1, p. 71-78, 2013.

WILLIAMS, D. et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and Anti-Receptor Activator of NF- κ B Ligand Antibody in mice. **The American journal of pathology**, v. 184, n. 11, p. 3084-3093, 2014.

WONG-PACK, M. et al. The Effects of noncompliance to prolia (denosumab) on the changes in bone mineral density: a retrospective review. **Journal of Osteoporosis**, v. 2016, 2016.

YAROM N. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. **Journal of Oncology Practice**, v. 15, n. 11, p. 603-606, 2019.

YONEDA, T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 35, n. 1, p. 6-19, 2017.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM) é uma complicação grave e altamente debilitante, com manifestações clínicas que podem afetar significativamente a qualidade de vida de seus portadores. Embora sua etiologia não seja totalmente elucidada, está evidente a forte relação dos medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos com a osteonecrose dos maxilares.

Na literatura, vários tratamentos são propostos, seja medicamentoso, cirúrgico agressivo, cirúrgico conservador, associado a terapias teciduais ou a partir de técnicas coadjuvantes, no entanto é imprescindível que o tratamento seja individualizado e discutido de forma multiprofissional, levando em consideração que cada paciente apresenta uma doença de base e histórico de terapias e medicações diferentes.

A prevenção é um aspecto fundamental para reduzir a incidência de OMRM, tornando o cirurgião dentista um profissional essencial nesses casos, assim sendo, antes de iniciar uma terapia com fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, o paciente deve ser encaminhado para avaliação odontológica completa com a finalidade de identificar e tratar qualquer fonte potencial de infecção, por meio de avaliação minuciosa e tratamento odontológico profilático, reduzindo assim, o risco de contrair essa doença.

REFERÊNCIAS

- AGRILLO, A. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 16, n. 12, p. 1741-7, 2012.
- AKASHI, M. et al. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral and maxillofacial surgery**, v. 22, n. 4, p. 369-378, 2018.
- ALDHALAAN, A.; BAQAIS, A.; AL-OMAR, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. **Cureus**, v. 12, n. 2, 2020.
- BELAL AL-HUSEIN, M.; ABDALLA, M.; DEREMER, D. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. **Pharmacotherapy**, v. 32, n. 12, p. 1095-1111, 2012.
- BINELLO, P. et al. Osteonecrosis and the Jaws and Bevacizumab Therapy: A Case Report. **International journal of immunopathology and pharmacology**, v. 25, n. 3, p. 789-791, 2012.
- BONE, H. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. **The lancet Diabetes & endocrinology**, v. 5, n. 7, p. 513-523, 2017.
- CAMPISI, G. et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. **Future oncology**, v. 10, n. 2, p. 257-275, 2014.
- CAPOCCI, M. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and quality of life evaluation: A pilot study. **Clin Ter**, v. 168, n. 4, p. e253-e257, 2017.
- DE ALMEIDA, A. et al. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos-revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e4210212168-e4210212168, 2021.
- DE FALCO, S. Antiangiogenesis therapy: an update after the first decade. **The Korean journal of internal medicine**, v. 29, n. 1, p. 1-11, 2014.
- DI FEDE, O. et al. The dental management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: new paradigm of primary prevention. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.
- DI FEDE, O. et al. Ozone Infiltration for Osteonecrosis of the Jaw Therapy: A Case Series. **Journal of Clinical Medicine**, v. 11, n. 18, p. 5307, 2022.

EROVIGNI, F. et al. Delayed diagnosis of osteonecrosis of the jaw (ONJ) associated with bevacizumab therapy in colorectal cancer patients: report of two cases. **Dentistry Journal**, v. 4, n. 4, p. 39, 2016.

FEDELE, S. et al. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 53, n. 1, p. 13-17, 2015.

Fizazi, K. *et al* (2015), & Maxillofac Surg. 2015;73(9):1879. Erratum in: **J Oral Maxillofac Surg**.;73(7):1440.

FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015.

FUSCO, V. et al. Definition and estimation of osteonecrosis of jaw (ONJ), and optimal duration of antiresorptive treatment in bone metastatic cancer patients: supplementary data from the denosumab extension study?. **Supportive Care in Cancer**, v. 25, n. 2, p. 345-349, 2017.

FUSCO, V. et al. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 15, n. 7, p. 925-935, 2016.

HAMADEH, I.; NGWA, B.; GONG, Y.. Drug induced osteonecrosis of the jaw. **Cancer treatment reviews**, v. 41, n. 5, p. 455-464, 2015.

HAYANO, H. et al. Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. **Bone**, v. 135, p. 115308, 2020.

HEIFETZ-LI, J. et al. Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 128, n. 5, p. 491-497. e2, 2019.

HINCHY, N.V. et al. Osteonecrosis of the jaw—Prevention and treatment strategies for oral health professionals. **Oral oncology**, v. 49, n. 9, p. 878-886, 2013.

JESUS, A.; SOUSA FILHO, F.; CARDOSO, J.; et al. TRATAMENTO CIRÚRGICO PARA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS: RELATOS DE CASOS. **Revista da Faculdade de Odontologia - Ufpf**, [S.L.], v. 24, n. 1, p. 22-30, 28 mar. 2019. UPF Editora. <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>.

JUNIO, H. et al. Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. **Ciência Atual—Revista Científica Multidisciplinar do Centro Universitário São José**, v. 8, n. 2, 2016.

LUCIANO, D.; DOMINGUETE, M. OSTEONECROSE DOS OSSOS MAXILARES POR USO DE BIFOSFONATO. **Rev da Universidade Vale do Rio Verde** | v. 16 | n. 1 | jan./jul. 2018 | p. 1

KAWAHARA, M.; KUROSHIMA, S.; SAWASE, T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. **International Journal of Implant Dentistry**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2021.

KHAN, A. A. et al. Compston J International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone Miner Res**, v. 30, n. 1, p. 3-23, 2015.

KHAN, A. et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. **Journal of clinical densitometry**, v. 20, n. 1, p. 8-24, 2017.

KIM, K., et al. Medication related osteonecrosis of the jaw: 2015 position statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. **Journal of bone metabolism**, v. 22, n. 4, p. 151-165, 2015.

KUROSHIMA, S., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in rodents: a comprehensive systematic review and meta-analysis. **Gerodontology**, v. 36, n. 4, p. 313-324, 2019.

LERMAN, Mark A. et al. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. **Oral oncology**, v. 49, n. 9, p. 977-983, 2013.

LIMONES, A., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal*, v. 25, n. 3, p. e326, 2020.

LOMBARD, T., et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. **Stem cells international**, v. 2016, 2016.

MALUF, G.; CALDAS, R.; SANTOS, P.. Use of leukocyte-and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 76, n. 1, p. 88-96, 2018.

MARX, R. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.

MARX, R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 61, n. 9, p. 1115-1117, 2003.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral Diseases**, v. 24, n. 4, p. 527-536, 2018.

MIN, Y.. Update on denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. **Endocrinology and Metabolism**, v. 30, n. 1, p. 19-26, 2015.

MORASCHINI, V. et al. Weak evidence for the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: An overview of systematic reviews and meta-analyses. **Journal of Oral Pathology & Medicine**, v. 50, n. 1, p. 10-21, 2021.

MUTHUKRISHNAN, A. et al. MRONJ risk reduction pathway-360 degree survey. **British Dental Journal**, v. 222, n. 5, p. 386-390, 2017.

OTTO, S.; PAUTKE, C. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. In (ed.), *Medication Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab and New Agents*. 2015.

OTTO, S. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. **Cancer Treatment Reviews**, v. 69, p. 177-187, 2018.

PALASKA, P.; CARTSOS, V.; ZAVRAS, Athanasios I. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. **The oncologist**, v. 14, n. 11, p. 1154-1166, 2009.

PEER, A.; KHAMAISI, M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of dental research**, v. 94, n. 2, p. 252-260, 2015.

PELAZ, A., et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 19, n. 4, p. e320, 2014.

PIMOLBUTR, K.; PORTER, S.; FEDELE, S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naive patient: a comprehensive review of the literature. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

RIBEIRO, B. et al. Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8744-8762, 2021.

RODRIGUEZ-LOZANO, F.; OÑATE-SÁNCHEZ, R. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 21, n. 5, p. e595, 2016.

ROSELLA, D. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry**, v. 6, n. 2, p. 97, 2016.

RUGGIERO, S., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

RUGGIERO, S.; KOHN, N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 73, n. 12, p. S94-S100, 2015.

RUGGIERO, S., et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2022 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, 2022.

SCHIODT, M., et al. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw—work in progress and challenges. **Clinical Epidemiology**, v. 7, p. 107, 2015.

SHIBAHARA, T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): a twist of fate in the bone. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 247, n. 2, p. 75-86, 2019.

SHIMAMOTO, H., et al. Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws?. **Dentomaxillofacial Radiology**, v. 46, n. xxxx, p. 20170290, 2017.

SIGUA-RODRIGUEZ, E., et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. **International journal of dentistry**, v. 2014, 2014.

STARLING, I.,. **Tratamento de osteonecrose extensa associada ao uso de anti reabsortivos: relato de caso e revisão de literatura**. Tese (Especialização em Cirurgia e Traumatologia Buco-maxilo-facial) - Faculdade de Odontologia, Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, p. 53. 2018.

VILELA L. *et al.* osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: diagnóstico, tratamiento y prevención. **Rev. CES Odont.** 31(2): 48-63. 2018.

VOSS, P., et al. Update MRONJ and perspectives of its treatment. **Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery**, v. 118, n. 4, p. 232-235, 2017.

WANGER, G., et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 115, n. 1, p. 71-78, 2013.

WILLIAMS, D. , et al. Impaired bone resorption and woven bone formation are associated with development of osteonecrosis of the jaw-like lesions by bisphosphonate and Anti-Receptor Activator of NF- κ B Ligand Antibody in mice. **The American journal of pathology**, v. 184, n. 11, p. 3084-3093, 2014.

WONG-PACK, M., et al. The Effects of noncompliance to prolia (denosumab) on the changes in bone mineral density: a retrospective review. **Journal of Osteoporosis**, v. 2016, 2016.

YAROM N. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. **Journal of Oncology Practice**, v. 15, n. 11, p. 603-606, 2019.

YONEDA, T., et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. **Journal of bone and mineral metabolism**, v. 35, n. 1, p. 6-19, 2017.

ZHANG, X., et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States food and drug administration's adverse event reporting system (FAERS). **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 2, p. 336-340, 2016.

ANEXOS

ANEXO A- NORMAS DA REVISTA

TÍTULO DO TRABALHO**TITLE IN ENGLISH**Autor ¹Autor ²Autor ³

¹ INSERIR BREVE DESCRIÇÃO DOS AUTORES. Exemplo: Graduando do curso de História. Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN

² Mestrando em Recursos Hídricos. Programa de Pós-Graduação em Engenharia – UFBA

³ Professor Adjunto do Departamento de Artes. Universidade Federal do Amazonas – UFAM

RESUMO

Artigos que não estiverem de acordo com as diretrizes presentes neste modelo, não serão encaminhados para avaliação. Para otimizar o tempo e adequar-se melhor as normas, redija o seu trabalho neste documento, seguindo todas as instruções. Os trabalhos podem conter **até 6 autores**, caso o número de autores ultrapasse esse limite, haverá uma taxa de R\$30,00 para cada autor extra. Os manuscritos devem ser redigidos em português, outros idiomas são permitidos em chamadas específicas (conferir na página de chamadas abertas). O resumo deverá ser justificado, sem deslocamento, com espaçamento simples, devendo possuir no máximo 250 palavras.

Pular uma linha

Palavras-chave: No máximo. Cinco. Separadas por. Ponto.

ABSTRACT

Articles that do not follow the guidelines present in this template will not be sent for evaluation. To save time and better adapt to the rules, write your work in this document, following all the information in this template.

Pular uma linha

Keywords: Education. Health. Environment.

1. INTRODUÇÃO

Utilize os estilos pré-definidos (Figura 1) para identificar os tópicos e facilitar a adequação do trabalho as normas. Os artigos destinados a publicação em capítulos de livro devem possuir de **8 a 15 páginas** (a partir da 16ª página, há um custo de R\$10,00 por página extra), devem ser escritos em **Calibri (Corpo), tamanho 12, com espaçamento 1,5**. Margens superior/esquerda e inferior/direita 2,5 cm. As ilustrações (figuras, desenhos, esquemas, fluxogramas, fotografias, gráficos, mapas, organogramas, plantas, quadros, retratos e outros) deverão estar assinaladas no texto, com identificação na parte superior, precedida da palavra Figura, centralizada, seguida de seu número de ordem de ocorrência no texto, em algarismos

arábicos, do respectivo título. Na parte inferior, deve ser indicada a fonte, legenda, notas e outras informações necessárias.

Figura 1 – Utilize os estilos pré-definidos para identificar os tópicos



Fonte: Autoria própria.

As tabelas (informações tratadas estatisticamente) devem ser numeradas com números arábicos, com identificação na parte superior, precedida da palavra Tabela, centralizada. A fonte deve ser colocada abaixo da tabela. Um exemplo de tabela está indicado na Tabela 1. **Não serão aceitas páginas em orientação paisagem.**

Tabela 1 – Todas as tabelas devem ser editáveis

Número da sala	Quantidade de alunos
1	45
2	20
3	19
4	39
5	23

Fonte: Autoria própria.

2. USO DE IMAGENS DE TERCEIROS

A maioria das editoras e periódicos (assim como a Ampla) utilizam a licença Creative Commons (CC). A atribuição CC BY: permite a cópia, reprodução, modificação e distribuição para fins lucrativos ou não, desde que seja atribuído o crédito ao autor. Dessa forma, os autores devem verificar o tipo de licença que o local de publicação da figura utiliza, para evitar problemas futuros relacionados a direitos autorais.

Para mais informações, verificar a **Lei 9.610/98**. Todas as Figuras compostas por fotografias devem borrar o rosto de pessoas envolvidas, conforme previsto pelo Código Civil - Lei 10406/02. *Utilize itálico para termos em outros idiomas.*

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Os tópicos devem ser enumerados, em maiúsculas. Subtópicos devem ser enumerados conforme a sequência lógica, em itálico, com a primeira letra da frase em maiúscula. **Os tópicos presentes neste modelo servem apenas para nortear os autores, suas nomenclaturas podem alterar de acordo com as necessidades de cada trabalho.** Utilize os estilos 'Título 1', 'Título 2', 'Título 3' e 'Título 4' para facilitar o processo de numeração e evitar erros no processo de diagramação.

3.1. *A educação no Brasil*

3.2. *Educação a distância*

3.2.1. *Educação a distância no Brasil*

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

AGRADECIMENTOS

Se houver agradecimentos, estes devem ser inseridos após as conclusões (ou considerações finais).

REFERÊNCIAS

Deverão apresentar apenas as referências utilizadas no texto. As referências, com todos os dados da obra citada, devem seguir as normas da **NBR 6023:2002 ou NBR 6023:2018** da ABNT. Para citações, utilize a **NBR 10520:2002**. Em citações diretas ao longo do texto, o autor deve indicar, entre parênteses, logo depois da referida citação, o nome do autor em letra maiúscula, o ano da publicação e a página em que se encontra a citação. Para citações com mais de 4 linhas, utilizar recuo de 4 cm, espaçamento simples e fonte tamanho 11. Nas referências, sempre que possível, colocar as informações completas das obras.

A Ampla não cobra taxas de submissão. Caso o artigo seja aceito, as informações referentes a taxa de editoração e publicação serão encaminhadas por e-mail, de acordo com os valores estabelecidos pela editora (para informações sobre valores, acesse o portal (www.amplaeditora.com.br)). **Lembre-se:** A Ampla jamais irá solicitar dados bancários contendo senhas dos usuários.

