

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENSINO E PESQUISA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Luiza Pires Kirchoff

Santa Maria, RS
2024

Luiza Pires Kirchoff

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à banca examinadora do Curso de
Odontologia da Faculdade SOBRESP, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Odontologia.

Orientador: Prof.^a Me. Martina Zanon Custodio

Santa Maria, RS
2024

Luiza Pires Kirchoff

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à banca examinadora do Curso de
Odontologia da Faculdade SOBRESP, como
requisito parcial para a obtenção do grau de
Bacharel em Odontologia.

Aprovado em 9 de dezembro de 2024:

Prof^ª. Me. Martina Zanon Custódio (SOBRESP)
(Orientadora)

Prof. Walter Blaya Perez (SOBRESP)

Prof^ª Maria Laura Braccini Fagundes (UFSM)

Santa Maria, RS
2024

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus, pela força, sabedoria e bênçãos concedidas ao longo desta jornada acadêmica. Sem Sua presença, nada disso seria possível.

Aos meus pais, Claudia e Luiz, minha eterna gratidão por tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim. Vocês são o meu maior exemplo de força, amor e dedicação. Obrigada por acreditarem em mim mesmo quando eu não conseguia enxergar meu próprio potencial, por me apoiarem em cada decisão e por segurarem minha mão nos momentos de insegurança. Cada conquista que alcanço carrega o reflexo do esforço e sacrifício de vocês. Amo vocês profundamente e dedico este trabalho a tudo o que me ensinaram e a todo amor que sempre me deram. Vocês são minha inspiração e meu porto seguro.

Aos meus familiares, pelo carinho e suporte contínuos, que tornaram possível essa caminhada com mais leveza e confiança.

Ao meu namorado, Pedro Lorenci, meu companheiro, agradeço pelo amor, apoio e paciência incondicionais durante toda essa jornada. Sua presença ao meu lado foi um alicerce fundamental.

Aos meus amigos e colegas, pelo incentivo, pela compreensão da minha ausência, pelas palavras de motivação e pelos momentos compartilhados que tornaram essa experiência mais especial.

Agradeço imensamente à minha orientadora, Prof.^a Me. Martina Zanon Custodio, pela paciência, dedicação e orientações preciosas ao longo deste trabalho. Sua sabedoria, ensino e incentivo foram essenciais para minha evolução acadêmica e para a realização deste projeto."

Aos professores da minha instituição de ensino, pelo conhecimento compartilhado e pelo comprometimento em formar não apenas profissionais, mas também cidadãos conscientes.

E, finalmente, à instituição SOBRESP, pela estrutura, recursos e oportunidades oferecidas, que foram indispensáveis para o desenvolvimento deste projeto.

Agradeço de coração a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para esta conquista.

RESUMO

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

AUTORA: Luiza Pires Kirchoff
ORIENTADORA: Martina Zanon Custodio

A Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Medicamentos (MRONJ) é um efeito adverso que pode ocorrer em pacientes que fizeram o uso de medicações antirreabsortivas. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a relação entre o uso de medicações antirreabsortivas e a osteonecrose de maxilares e sua influência na Odontologia, esclarecendo os recursos para o tratamento desta patologia. Para isto foi realizada uma busca de artigos nas bases eletrônicas, Google Acadêmico, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizando os termos “*Bisphosphonates*”, “*Treatment*”, “*Medication-related osteonecrosis*”, “*osteonecrosis*” e “*jaws*”, combinados aos operadores booleanos "AND/OR". Foram incluídos apenas estudos publicados no período de 2010 a 2024, nos idiomas inglês e português. Resultando em onze artigos para a revisão. A MRONJ se apresenta com tecido ósseo exposto que persiste por mais de 8 semanas em pacientes que estão ou estiveram em uso de antirreabsortivos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região maxilofacial, ocorre com mais frequência em pacientes que fizeram o uso de antirreabsortivos por via intravenosa, especialmente em pacientes em terapia para metástases oncológicas. A localização mais comum é em mandíbula. Os antirreabsortivos mais relacionados são os bisfosfonatos, seguido pelo denosumabe e inibidores da angiogênese. As terapias conservadoras são frequentemente a primeira linha de defesa, contudo, para lesões mais avançadas, as intervenções cirúrgicas, como sequestrectomia e ressecção óssea, podem ser necessárias. As terapias adjuvantes, como o uso de laser de baixa potência e fatores plaquetários (PRF e PRP), apresentam promissora eficácia na regeneração tecidual. O tratamento mais adequado para cada estágio segue sendo um desafio, porém o avanço na compreensão desta condição, aliado à pesquisa contínua sobre novas terapias e protocolos de tratamento, será fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Palavras-chave: Denosumabe. Medicamentos Antirreabsortivos. Osteonecrose da mandíbula associada a Bifosfonatos. Osteonecrose Associada a Medicamentos.

ABSTRACT

MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW: A REVIEW OF THE LITERATURE

AUTHOR: Luiza Pires Kirchoff
ADVISOR: Martina Zanon Custodio

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is an adverse effect that can occur in patients who have used antiresorptive medications. The aim of this study was to conduct a narrative literature review on the relationship between the use of antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaw and its influence on dentistry, elucidating available treatment options for this condition. A search for articles was conducted in electronic databases, including Google Scholar, PubMed, and the Virtual Health Library (BVS). The terms “Bisphosphonates,” “Treatment,” “Medication-related osteonecrosis,” “Osteonecrosis,” and “Jaws” were used, combined with the boolean operators "AND/OR." Only studies published between 2010 and 2024 in English and Portuguese were included, resulting in eleven articles for the review. MRONJ is characterized by exposed bone that persists for more than eight weeks in patients who are or have been on antiresorptive therapy and have not undergone radiotherapy in the maxillofacial region. It occurs more frequently in patients who have used intravenous antiresorptives, particularly those undergoing therapy for oncological metastases. The most common site of occurrence is the mandible. The antiresorptives most commonly associated with MRONJ are bisphosphonates, followed by denosumab and angiogenesis inhibitors. Conservative therapies are often the first line of treatment; however, for more advanced lesions, surgical interventions, such as sequestrectomy and bone resection, may be necessary. Adjuvant therapies, including low-level laser therapy and platelet-derived factors (PRF and PRP), have shown promising efficacy in tissue regeneration. Determining the most appropriate treatment for each stage remains a challenge. However, advancements in the understanding of this condition, combined with ongoing research on new therapies and treatment protocols, will be crucial for improving clinical outcomes and the quality of life of affected patients.

Keywords: Antiresorptive Agents. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Denosumab. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	7
2 ARTIGO.....	9
INTRODUÇÃO.....	13
METODOLOGIA.....	14
REVISÃO DA LITERATURA.....	16
DISCUSSÃO.....	24
RESULTADOS.....	25
CONCLUSÃO.....	26
REFERÊNCIAS.....	26
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	29
REFERÊNCIAS.....	30
ANEXOS.....	33

1 INTRODUÇÃO

Medicamentos são substâncias fundamentais no tratamento de indivíduos com doenças e desempenham um papel essencial na preservação da vida e promoção da saúde. Em meados da década de 1960, foram desenvolvidas as primeiras medicações da classe dos antirreabsortivos. Estas medicações são substâncias relacionadas à inibição da reabsorção óssea e calcificação heterotópica (BROZOSKY MA et al.,2012). São utilizadas no tratamento de condições patológicas caracterizadas por distúrbios no processo reabsortivo ósseo como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e em casos de metástase óssea (FERREIRA, 2021). Apresentam, uma prolongada permanência nos ossos podendo chegar até 10 anos (SIGUA- RODRIGUEZ et. al., 2014).

Quanto ao mecanismo de ação, essas drogas interferem na remodelação óssea, podendo alterar a angiogênese ao inibir o fator de crescimento endotelial vascular; essa condição pode complicar a realização de alguns procedimentos odontológicos invasivos, como a instalação de implantes e cirurgias orais, devido ao risco potencial de desencadear uma condição incomum, porém grave, conhecida como Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Antireabsortivos (MRONJ) (RUGGIERO et. al., 2009). Ela impacta a regeneração de lesões ósseas, prejudicando a eliminação do osso necrótico e a formação de novo tecido ósseo (ROLLASON et al, 2016). A MRONJ é um efeito adverso observado em pacientes submetidos a terapia prolongada com esse tipo de medicamento. Inicialmente descrita em 2003, essa condição se manifesta por uma região do osso exposta na área maxilofacial que não cicatriza dentro de um prazo de oito semanas, em indivíduos tratados com antirreabsortivos e que não foram submetidos à radioterapia na região craniofacial (RUGGIERO et. al., 2009; LEITÃO, NEMETALA e JÚNIOR, 2024).

De acordo com Sartori et al. (2015) e Santos et al. (2020), a MRONJ impacta tanto o osso da mandíbula quanto o osso da maxila, sendo mais comum na mandíbula, abrangendo mais de 60% dos casos, enquanto cerca de 30% ocorrem na maxila e 10% afetam ambos os maxilares (SARTORI et. al.,2015). Além disso, na etapa inicial, não há sinais visíveis e, em fases mais avançadas, surgem asperezas no tecido mole ao redor do osso necrótico, infecção secundária, dor intensa, áreas de sensibilidade reduzida e feridas na mucosa com exposição da região subjacente (SANTOS e NETO, 2021). Apesar da falta de evidências, a principal teoria sobre a causa da MRONJ sugere que ocorre devido à interação entre a diminuição da renovação óssea, lesões locais, infecção, falta de irrigação sanguínea e o impacto dos

antirreabsortivos nos osteoclastos. A causa exata dessa condição não é completamente compreendida, porém é sabido que ela é influenciada por vários fatores locais e sistêmicos (GIOVANNACCI et. al., 2016).

Atualmente, não há um tratamento padrão para a osteonecrose maxilar associada ao uso de Bifosfonatos. O uso intravenoso de bifosfonatos parece estar associado a um risco maior do que a administração oral, embora o uso oral por mais de três anos possa aumentar o risco (RUGGIERO et. al., 2009). A cirurgia dentoalveolar é frequentemente apontada como desencadeadora da MRONJ, então medidas preventivas incluem manter uma boa higiene bucal e realizar qualquer tratamento odontológico necessário antes de iniciar o tratamento com antirreabsortivos intravenosos. As intervenções para tratar essa complicação são diversas, controversas e em grande parte baseadas em experiência clínica. Dentre os tratamentos possíveis, podem ser identificadas três principais categorias de intervenções: tratamento conservador convencional de cicatrização de feridas, diferentes técnicas cirúrgicas e vários tratamentos adjuvantes. Geralmente, essas abordagens são utilizadas em conjunto, simultaneamente ou sequencialmente (ROLLASON et al., 2016)

Neste contexto, o objetivo deste estudo é, por meio de uma revisão narrativa da literatura, analisar a relação entre o uso de medicações antireabsortivas e a osteonecrose de maxilares e sua influência na Odontologia, assim como esclarecer os melhores recursos para intervir nesta patologia.

2 ARTIGO

Este trabalho de revisão, intitulado “OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA” segue a formatação conforme as normas para submissão da revista Saberes Conectados. Estas normas estão descritas no anexo A.

OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AO USO DE MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Luiza Pires Kirchoff¹, Martina Zanon Custodio²

¹ Acadêmica da Faculdade SOBRESP, Santa Maria – RS, Brasil.

² Docente da Faculdade SOBRESP, Santa Maria – RS, Brasil.

Autor correspondente:

Luiza Pires Kirchoff, graduanda de odontologia, faculdade SOBRESP
Rua Almerinda Iensen Ferreira, Bairro Campestre, CEP-97090020
Rio Grande do Sul, Santa Maria, Brasil.
Telefone: +55.55991355771.
E-mail: luizakirchoff18@gmail.com

RESUMO

A Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Medicamentos (MRONJ) é um efeito adverso que pode ocorrer em pacientes que fizeram o uso de medicamentos antirreabsortivos. O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa da literatura sobre a relação entre o uso de medicamentos antirreabsortivos e a osteonecrose de maxilares e sua influência na Odontologia, esclarecendo os recursos para o tratamento desta patologia. Para isto foi realizada uma busca de artigos nas bases eletrônicas, Google Acadêmico, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizando os termos “*Bisphosphonates*”, “*Treatment*”, “*Medication-related osteonecrosis*”, “*osteonecrosis*” e “*jaws*”, combinados aos operadores booleanos "AND/OR". Foram incluídos apenas estudos publicados no período de 2010 a 2024, nos idiomas inglês e português. Resultando em onze artigos para a revisão. A MRONJ se apresenta com tecido ósseo exposto que persiste por mais de 8 semanas em pacientes que estão ou estiveram em uso de antirreabsortivos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região maxilofacial, ocorre com mais frequência em pacientes que fizeram o uso de antirreabsortivos por via intravenosa, especialmente em pacientes em terapia para metástases oncológicas. A localização mais comum é em mandíbula. Os antirreabsortivos mais relacionados são os bisfosfonatos, seguido pelo denosumabe e inibidores da angiogênese. As terapias conservadoras são frequentemente a primeira linha de defesa, contudo, para lesões mais avançadas, as intervenções cirúrgicas, como sequestrectomia e ressecção óssea, podem ser necessárias. As terapias adjuvantes, como o uso de laser de baixa potência e fatores plaquetários (PRF e PRP), apresentam promissora eficácia na regeneração tecidual. O tratamento mais adequado para cada estágio segue sendo um desafio, porém o avanço na compreensão desta condição, aliado à pesquisa contínua sobre novas terapias e protocolos de tratamento, será fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados.

Palavras-chave: Osteonecrose dos Maxilares. Bisfosfonatos. Denosumabe. Medicamentos Antirreabsortivos. Osteonecrose Associada a Medicamentos.

ABSTRACT

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) is an adverse effect that can occur in patients who have used antiresorptive medications. The aim of this study was to conduct a narrative literature review on the relationship between the use of antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaw and its influence on dentistry, elucidating available treatment options for this condition. A search for articles was conducted in electronic databases, including Google Scholar, PubMed, and the Virtual Health Library (BVS). The terms “Bisphosphonates,” “Treatment,” “Medication-related osteonecrosis,” “Osteonecrosis,” and “Jaws” were used, combined with the boolean operators "AND/OR." Only studies published between 2010 and 2024 in English and Portuguese were included, resulting in eleven articles for the review. MRONJ is characterized by exposed bone that persists for more than eight weeks in patients who are or have been on antiresorptive therapy and have not undergone radiotherapy in the maxillofacial region. It occurs more frequently in patients who have used intravenous antiresorptives, particularly those undergoing therapy for oncological metastases. The most common site of occurrence is the mandible. The antiresorptives most commonly associated with MRONJ are bisphosphonates, followed by denosumab and angiogenesis inhibitors. Conservative therapies are often the first line of treatment; however, for more advanced lesions, surgical interventions, such as sequestrectomy and bone resection, may be necessary. Adjuvant therapies, including low-level laser therapy and platelet-derived factors (PRF and PRP), have shown promising efficacy in tissue regeneration. Determining the most appropriate treatment for each stage remains a challenge. However, advancements in the understanding of this condition, combined with ongoing research on new therapies and treatment protocols, will be crucial for improving clinical outcomes and the quality of life of affected patients.

Keywords: Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonates. Denosumab. Antiresorptive Agents. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

INTRODUÇÃO

Os antirreabsortivos são medicamentos que inibem a diferenciação e a função dos osteoclastos, além de promover a apoptose dessas células, resultando na diminuição da reabsorção e remodelação óssea (RUSSELL et al., 2008). Esses agentes são utilizados no tratamento da osteoporose e das metástases ósseas malignas. A eficácia desses medicamentos na prevenção e tratamento das complicações ósseas associadas a essas condições têm tido um impacto positivo para os pacientes, o que contribui para sua utilização generalizada na prática médica. No entanto, apesar desses benefícios, a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de antirreabsortivos surgiu como uma complicação significativa em alguns pacientes que recebem esses medicamentos (RUGGIERO; DREW, 2007).

Clinicamente, a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao Uso de Medicamentos (MRONJ) se apresenta com tecido ósseo exposto que persiste por mais de 8 semanas em pacientes que estão ou estiveram em uso de antirreabsortivos e que não tenham sido submetidos a radioterapia na região maxilofacial (RUGGIERO, 2022). Outros sintomas associados podem incluir dor, edema e fístula cutânea supurativa (SHARMA et al., 2013). A MRONJ foi primeiramente relatada por Marx em 2003, sendo, portanto, uma patologia relativamente nova e ainda pouco conhecida por alguns profissionais da odontologia, especialmente no que diz respeito à sua etiologia e manejo. Além disso, muitos profissionais da área médica ainda consideram os antirreabsortivos como a primeira escolha no tratamento da osteoporose, possivelmente desconhecendo a relação entre esses medicamentos e o possível desenvolvimento de osteonecrose.

Diversos tratamentos têm sido descritos na tentativa de tratar essa enfermidade, de acordo com o estágio da doença, conforme a Associação Americana de Cirurgias Bucomaxilofaciais (AAOMS). No entanto, ainda não há consenso sobre a melhor abordagem para o manejo da MRONJ (FLIEFEL et al., 2015). Diante desse cenário, é fundamental um conhecimento mais aprofundado sobre o tema para auxiliar cirurgiões-dentistas, médicos e outros profissionais da saúde no manejo e na compreensão desta condição.

Neste contexto, o objetivo deste estudo é, por meio de uma revisão narrativa da literatura, analisar a relação entre o uso de medicações antireabsortivas e a osteonecrose de

maxilares e sua influência na Odontologia, assim como esclarecer os melhores recursos para intervir nesta patologia.

METODOLOGIA

Delineamento do estudo

O estudo trata-se de uma revisão narrativa da literatura.

Questão de pesquisa

Quais são os principais medicamentos associados à osteonecrose dos maxilares e quais os fatores de risco, manifestações clínicas, opções de tratamento e estratégias de prevenção relatadas na literatura?

Procedimentos metodológicos

A busca dos artigos foi realizada nas bases eletrônicas, Google Acadêmico, Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Utilizando os termos “Bisphosphonates”, “Treatment”, “Medication-related osteonecrosis”, “osteonecrosis” e “jaws”, combinados aos operadores booleanos "AND/OR". Foram incluídos apenas estudos publicados no período de 2010 a 2024, nos idiomas inglês e português.

Critérios de inclusão:

Tipos de estudos

Artigos originais, revisões sistemáticas, revisões sistemáticas com e sem meta-análise, estudos clínicos e série de casos que abordem a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos.

Período de publicação

Estudos publicados nos últimos 15 anos para garantir a relevância e atualidade das informações.

Idioma

Estudos publicados em inglês e português.

População

Estudos que envolveram pacientes com diagnóstico de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos, como bisfosfonatos, denosumabe, inibidores de angiogênese, entre outros.

CrITÉRIOS de Exclusão

Tipo de estudo: Cartas ao editor, resumos de congressos e artigos de opinião sem embasamento científico.

Desatualização: Estudos publicados antes do período definido (por exemplo, mais de 15 anos).

População específica: Estudos que abordem outras condições osteonecróticas dos maxilares não relacionadas ao uso de medicamentos.

Falta de informações relevantes: Estudos que não detalham o tipo de medicamento associado ou que não apresentem dados claros sobre a relação entre o uso do medicamento e a osteonecrose dos maxilares.

Duplicidade: Estudos duplicados ou revisões de literatura já incluídas.

REVISÃO DA LITERATURA

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos

É definida como uma necrose avascular do osso (YAROM et al., 2019). Resultado da perda transitória ou permanente de fornecimento de sangue, o que leva à necrose e colapso do osso (YAROM et al., 2019).

Em 2003, Marx foi o primeiro a demonstrar que os pacientes oncológicos que recebem BF's, ocasionalmente manifestam a MRONJ. Em 2007, a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) se posicionou oficialmente sobre a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) e publicou um artigo estabelecendo critérios específicos para o diagnóstico dessa condição. Esses critérios são:

- Uso atual ou prévio de anti reabsortivos;
- Presença de exposição óssea na região maxilofacial por mais de 8 semanas;
- Ausência de histórico de radioterapia na região da cabeça e pescoço.

Embora diversas hipóteses tenham sido levantadas a respeito da etiologia da MRONJ, questões essenciais ainda não foram completamente esclarecidas. Acredita-se que a causa seja multifatorial, envolvendo a interrupção da remodelação óssea, doenças dentárias preexistentes, tratamentos quimioterápicos concomitantes, redução da angiogênese e infecções, que contribuem para a necrose óssea. Contudo, o papel exato de cada um desses fatores no desenvolvimento da doença ainda está sendo investigado (BENINATI et al, 2013).

Fatores de risco importantes para a osteonecrose dos maxilares incluem traumas locais causados por extrações dentárias, procedimentos cirúrgicos ósseos ou o uso de dentaduras inadequadas, sendo amplamente relatados em diversos estudos (AAOMS, 2009). Em uma revisão sistemática recente, Fliefel et al. (2015) indicaram que há especulações sobre a relação entre a terapia de reposição hormonal com estrogênio e o aumento do risco de MRONJ. Essa associação pode, possivelmente, explicar a maior incidência da condição entre as mulheres. A MRONJ afeta principalmente a população idosa, o que pode estar associado aos efeitos fisiológicos do envelhecimento, como dificuldades inflamatórias, comprometimento do sistema imunológico, diminuição do fluxo sanguíneo e redução da capacidade de renovação óssea (FLIEFEL et al, 2015).

A mandíbula e a maxila são as únicas regiões ósseas que parecem ser particularmente vulneráveis, o que destaca sua singularidade em relação a outras partes do esqueleto. Esses ossos são os únicos que mantêm contato constante com o ambiente externo e estão expostos a microtraumas recorrentes devido à presença dos dentes e às forças geradas pela mastigação. Além disso, a taxa de renovação do osso alveolar é dez vezes maior em comparação com os ossos longos (BENINATI et al, 2013).

A incidência da MRONJ é mais comum em pacientes com doenças malignas, especialmente entre aqueles diagnosticados com mieloma múltiplo e câncer de mama (LAPUTKOVA; TALIAN; SCHWARTZOVA, 2023). O ácido zoledrônico parece apresentar um risco estatisticamente mais elevado de causar MRONJ em comparação com outros bisfosfonatos. Isso pode ser atribuído a um mecanismo de ação distinto, à maior frequência de seu uso e ao fato de ser o bisfosfonato mais prescrito no tratamento de doenças hematológicas e oncológicas. Além disso, a administração intravenosa de bisfosfonatos nitrogenados apresenta um risco maior, o que está provavelmente relacionado à sua utilização predominante em pacientes oncológicos (CAMPISI et al, 2014).

MEDICAMENTOS RELACIONADOS A OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (BF's) são compostos sintéticos que mimetizam o pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. No entanto, o pirofosfato não pode ser utilizado terapeuticamente em doenças ósseas, pois é rapidamente degradado por hidrólise enzimática. Já os bisfosfonatos são mais estáveis à degradação enzimática, o que permite que eles modifiquem o metabolismo ósseo ao inibir a atividade osteoclástica (OTTO, 2016).

Tradicionalmente, os bisfosfonatos (BF's) são divididos em duas classes: os bisfosfonatos não nitrogenados e os bisfosfonatos nitrogenados, com base na presença ou ausência de nitrogênio no grupo R2 (WAT, 2016).

Indicações terapêuticas

Os BF's são empregados em diversas áreas médicas, como endocrinologia, oncologia, ortopedia, gerontologia e odontologia. Esses medicamentos antirreabsortivos são

recomendados no tratamento de várias condições, incluindo osteoporose, Doença de Paget óssea, hipercalcemia maligna, metástases ósseas e lesões ósseas associadas ao mieloma múltiplo (FLIEFEL et al., 2015; RUGGIERO et al., 2022). A Tabela 1 resume as características dos principais bisfosfonatos em uso atualmente.

Tabela 1 – Bisfosfonatos: Potência, via de administração e principais indicações

Tipo de Bisfosfonato	Potência relativa*	Via de Administração	Cadeia R2 contendo Nitrogênio	Principais indicações
Etidronato	1	Oral	Não	Doença de Paget
Tiludronato	50	Oral	Não	Doença de Paget
Alendronato	1000	Oral	Sim	Osteoporose
Ibandronato	1000	Oral/Intravenosa	Sim	Osteoporose
Risedronato	1000	Oral/Intravenosa	Sim	Osteoporose
Pamidronato	1000-5000	Intravenosa	Sim	Metástases ósseas
Zoledronato	10000	Intravenosa	Sim	Metástases ósseas

Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 2007.

*Potência relativa ao etidronato.

Efeitos colaterais dos BF's

Os BF's administrados por via oral podem causar úlceras recorrentes e bolhas na cavidade oral, esofagite erosiva, estenose esofágica, uveíte, ulcerações gástricas, dor abdominal e osteomalácia. Já os bisfosfonatos nitrogenados administrados por via intravenosa estão mais frequentemente associados a flebite, febre, fadiga, anemia, problemas renais e, principalmente, à osteonecrose dos maxilares (WAT, 2016).

Denosumabe

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que age como inibidor da RANKL (ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa-B), uma proteína essencial para a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea. Ao inibir a RANKL, o denosumabe diminui a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção óssea e aumentando a densidade óssea, o que torna o medicamento útil no tratamento de diversas condições relacionadas à perda óssea (KING; TANNA; PATEL, 2019).

O denosumabe frequentemente é indicado para as seguintes condições:

Osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e homens com risco aumentado de fraturas; Perda óssea induzida por tratamento hormonal em homens com câncer de próstata não metastático, tratados com privação de andrógenos, e em mulheres com câncer de mama, tratadas com inibidores de aromatase; Metástases ósseas de tumores sólidos para prevenir eventos esqueléticos em pacientes com tumores que se disseminaram para os ossos; Doença óssea de células gigantes e hipercalcemia maligna refratária (Rachner et al., 2012). Além disso, pode ser administrado via injeção subcutânea, com uma posologia variável conforme a indicação.

A prevalência de ONM associada ao denosumabe é comparável à observada em pacientes tratados com bisfosfonatos. Estudos mostram que, em pacientes com câncer metastático tratados com denosumabe, a incidência de ONM varia entre 1% a 2%, enquanto em pacientes com osteoporose, o risco é significativamente menor, em torno de 0,1% (Stopeck et al., 2010).

O risco de ONM com denosumabe está relacionado principalmente a tratamentos prolongados e cumulativos, especialmente em pacientes oncológicos. Acredita-se que o denosumabe afeta a remodelação óssea, deixando os ossos da mandíbula e maxila mais vulneráveis a infecções e à necrose em condições de trauma ou infecção dentária, uma vez que esses ossos apresentam uma alta taxa de remodelação. Alguns estudos recomendam avaliação odontológica prévia ao início do tratamento com denosumabe e a adoção de medidas preventivas rigorosas para minimizar o risco dessa patologia (Khosla et al., 2015).

Inibidores de angiogênese

Os inibidores de angiogênese são utilizados no tratamento de tumores malignos, pois atuam bloqueando a formação de novos vasos sanguíneos, o que é crucial para o crescimento e a disseminação tumoral. Medicamentos como Bevacizumabe (*Avastin*) e Sunitinibe (*Sutent*) são exemplos comuns dessa classe terapêutica. Eles são indicados para condições como câncer colorretal metastático, carcinoma renal e outros tipos de neoplasias (CAMINHA et al., 2019).

A relação entre o uso de inibidores de angiogênese e o desenvolvimento da MRONJ é bem documentada na literatura científica. Os principais mecanismos envolvidos incluem:

- **Inibição da Vascularização:** Os inibidores de angiogênese reduzem a formação de novos vasos sanguíneos, levando a uma diminuição do

suprimento sanguíneo para os ossos maxilares. Isso pode resultar em isquemia e necrose do tecido ósseo (CAMINHA et al., 2019; GLEDEN, 2023).

- Comprometimento da cicatrização: A falta de vascularização adequada prejudica a capacidade do osso em cicatrizar após traumas ou intervenções cirúrgicas, como extrações dentárias, que são frequentemente desencadeantes da MRONJ (BROZOSKI et al., 2012).
- Fatores Adicionais: Outros fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da MRONJ incluem a duração do tratamento com inibidores de angiogênese, condições médicas subjacentes (como diabetes), e hábitos como tabagismo (CAMINHA et al., 2019; GLEDEN, 2023).

MODALIDADES DE TRATAMENTO

A falta de consenso sobre os critérios de diagnóstico para MRONJ, vem aumentar a dificuldade inicial na definição para o seu tratamento, tornando-o controverso e sem um padrão definido (CARLSON; BASILE, 2009). Porém o sistema de estadiamento proposto por Ruggiero et al. (2006) poderá ajudar a categorizar os vários estágios da MRONJ, e assim, ser adotado na maioria das publicações e orientações sobre a doença. Este sistema foi revisado no documento de posição da AAOMS em 2007 (MCLEOD et al, 2011) e sua última atualização foi publicada em 2022, e está representado na Tabela 3.2.

Tabela 2 - Estratégias de tratamento para cada estágio da Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações (MRONJ) segundo a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS).

Estágio da MRONJ	Condições Clínicas	Estratégias de tratamento
Em risco	Pacientes que tem sido tratados com bisfosfonatos intravenosos ou orais e não apresentam necrose óssea aparente	Não é indicado tratamento, apenas orientação ao paciente
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrosado, mas achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas, e sintomas	Tratamento sistêmico, incluindo o uso de medicação para a dor e antibióticos
Estágio 1	Osso necrosado exposto ou fístulas à sondagem óssea em doentes que são assintomáticos e não têm evidência de infecção	Enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico numa base trimestral, educação do paciente e avaliação das indicações para a continuação da terapia com bisfosfonatos
Estágio 2	Osso necrosado exposto ou fístulas à sondagem óssea associada com infecção como evidenciado pela dor e eritema na região do osso exposto com ou sem drenagem purulenta	Tratamento sintomático com antibióticos orais, enxaguatório bucal antibacteriano, controle da dor, debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controle da infecção
Estágio 3	Osso necrosado exposto ou fístulas à sondagem óssea em pacientes com dor, infecção e com um ou mais das seguintes condições: osso necrosado exposto se estendendo para além da região do osso alveolar (borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e processo zigomático da maxila), resultando em fratura patológica, fístula extraoral, oro-antral ou comunicação oronasal, ou osteólise se estendendo para a borda inferior da mandíbula ou soalho do seio maxilar.	Enxaguatório bucal antibacteriano, antibioticoterapia e controle da dor, debridamento ou ressecção cirúrgica para controle paliativos de longo prazo da infecção e dor

Fonte: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update.

Uma das estratégias de tratamento para a MRONJ é a abordagem conservadora, que consiste em reforçar e orientar o paciente sobre a higiene oral, acompanhamento odontológico regular, terapia farmacológica, antimicrobianos para lavagem oral e antibióticos orais ou sistêmicos (PELAZ et al, 2014; VESCOVI et al, 2014). A interrupção da terapia com bisfosfonatos deve ser discutida com o profissional responsável pela prescrição (RUGGIERO et al, 2014).

O tratamento cirúrgico da MRONJ consiste em terapia medicamentosa prévia seguida por desbridamento e curetagem do osso adjacente e/ou sequestrectomia do osso necrosado e/ou a ressecção cirúrgica da região afetada (FERLITO et al, LOPES et al, 2015; RUGANI et al, 2015).

O uso da terapia com Laser pode apresentar uma boa estratégia terapêutica da MRONJ (VESCOVI et al, 2014), pois dispositivos a laser já demonstraram ter efeitos benéficos na promoção de neoformação óssea, incluindo a proliferação e diferenciação de osteoblastos. Além disso tem potencial antimicrobiano e efeitos bioestimulantes com proliferação de macrófagos, linfócitos, fibroblastos, células endoteliais, e queratinócitos quando aplicado nos tecidos orais (PELAZ et al, 2014).

A Terapia medicamentosa com injeções subcutâneas de Teriparatida (TPTD), foi utilizada no tratamento da MRONJ. A TPTD é um composto sintético recombinante de 34 aminoácidos do hormônio da paratireoide, que inicialmente estimula a formação de osso pelos osteoblastos e subsequentemente a reabsorção óssea pelos osteoclastos e, portanto, pode reativar a remodelação óssea suprimida e exercer efeitos anabólicos sobre osso (KIM, K. M. et al, 2014, PELAZ et al, 2014).

Kim K. M. et al (2014), analisaram a eficácia da TPTD como opção de tratamento para BRONJ. Vinte e dois pacientes que apresentavam diagnóstico clínico da BRONJ estágios 2 ou 3 foram analisados. Todos os pacientes incluídos tinham sido recomendados para o tratamento com TPTD durante 6 meses. Os sujeitos que concordaram com a terapia TPTD (15 pacientes) receberam uma injeção subcutânea diária de TPTD, com suplementação de cálcio e vitamina D durante 6 meses, e este grupo foi designado como grupo TPTD. Aos 9 indivíduos restantes, que se recusaram a utilizar TPTD, só foi prescrita a suplementação de vitamina D e cálcio e, em seguida, foram designados como grupo não-TPTD. Todos os pacientes tinham Osteoporose como doença primária. No grupo não-TPTD, 60,0% dos indivíduos apresentaram melhora moderada, no entanto, 40,0% dos indivíduos não mostraram qualquer melhora no estado da doença após 6 meses. Já no grupo TPTD, 62,5% e 37,5% dos pacientes mostraram melhora moderada e acentuada, respectivamente.

O plasma rico em plaquetas (PRP) representa uma técnica relativamente nova, a qual se propõe, graças à ação de vários fatores de crescimento, a aumentar a vascularização do

tecido, combatendo um dos principais fatores na patogênese da BRONJ, a falta de vascularização. Além disso, é autólogo e, portanto, biocompatível, seguro, e contém fatores de crescimento que promovem a angiogênese e cicatrização do osso e mucosa (LONGO et al, 2014).

Kim, K. M. et al (2014) relata que níveis ideais de vitamina D também são importantes para a mineralização óssea, e, portanto, o processo de mineralização pode ser prejudicado em um estado de insuficiência da vitamina D, que também desempenha um papel importante na imunidade do paciente. Baixos índices dessa vitamina podem ser associados a um aumento do risco de inflamação gengival. Sendo assim, a suplementação de cálcio e vitamina D podem ter algum efeito no tratamento e prevenção da BRONJ.

Anand (2024) relataram um estudo controlado randomizado de terapia com oxigênio hiperbárico (HBO) como um adjuvante de terapia não cirúrgica e cirúrgica da BRONJ, que mostrou alguma melhoria na cicatrização de feridas, nos escores de dor e qualidade de vida a longo prazo. No entanto, dada a pequena amostra, os resultados devem ser analisados com cautela.

DISCUSSÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) é uma complicação de significativa relevância clínica, especialmente em pacientes submetidos a tratamentos com bisfosfonatos, denosumabe ou inibidores da angiogênese. A epidemiologia da ONM demonstra que sua incidência varia conforme o tipo de medicamento, dose acumulada, e condições predisponentes, como doenças oncológicas e procedimentos dentários invasivos. Estima-se que a prevalência seja maior em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos para controle de metástases ósseas, em comparação com o uso oral para osteoporose, reforçando a necessidade de estratégias preventivas e diagnósticos precoces (RUGGIERO et al., 2022; CAMINHA et al., 2019).

A mandíbula é frequentemente relatada como a localização mais comum para a MRONJ, com incidência superior à maxila. Esse predomínio mandibular pode ser explicado pela diferença na densidade óssea e vascularização entre os dois ossos. A mandíbula, sendo mais densa e menos vascularizada, apresenta uma capacidade reduzida de cicatrização após traumas locais, como extrações dentárias, aumentando o risco de necrose óssea. Além disso,

a maior exposição da mandíbula a forças mastigatórias pode gerar microtraumas repetitivos, contribuindo para a patogênese da MRONJ (OTTO, 2016).

As modalidades de tratamento para a MRONJ variam desde abordagens conservadoras até terapias cirúrgicas e adjuvantes, com escolhas baseadas na severidade da lesão e nas condições sistêmicas do paciente. As terapias conservadoras, como o uso de antimicrobianos sistêmicos e tópicos, enxaguatórios com clorexidina e otimização da higiene oral, são frequentemente recomendadas como primeira linha para estágios iniciais ou controlados da doença. Essas medidas visam minimizar a infecção secundária e promover a manutenção da saúde bucal. No entanto, o controle sintomático nem sempre é suficiente para lesões avançadas, o que ressalta a limitação dessa abordagem (LAPUTKOVA; TALIAN ; SCHWARTZOVA, 2023)

As terapias cirúrgicas, incluindo sequestrectomia e ressecção óssea, são indicadas para casos mais graves ou refratários. A sequestrectomia permite a remoção de tecido ósseo necrótico de forma conservadora, enquanto a ressecção óssea é uma alternativa mais radical para lesões extensas. Embora essas intervenções possam promover o alívio da dor e controle da infecção, estão associadas a riscos significativos, como maior morbidade e complicações pós-operatórias (CURI et al., 2011).

Entre as terapias adjuvantes, a terapia com laser de baixa potência tem demonstrado potencial na promoção da regeneração tecidual e na redução da inflamação local. Apesar de sua segurança e custo relativamente acessível, estudos são limitados quanto à eficácia em estágios avançados. O uso de fatores plaquetários, como PRF (plasma rico em fibrina) e PRP (plasma rico em plaquetas), apresenta benefícios no estímulo à cicatrização óssea, mas enfrenta desafios relacionados à padronização dos protocolos e variabilidade dos resultados clínicos (ATALAY, et al., 2011; BOCANEGRA-PÉREZ, et al., 2012)

O teriparatida, um análogo do paratormônio, tem sido explorado como uma alternativa promissora para estimular a formação óssea em pacientes com MRONJ, particularmente em casos refratários. Contudo, o uso dessa terapia ainda é restrito devido a preocupações com os efeitos colaterais e contraindicações em pacientes oncológicos. Já a oxigenoterapia hiperbárica, ao aumentar a oxigenação tecidual, oferece suporte à cicatrização e ao controle de infecções, mas sua aplicabilidade é limitada pelo custo elevado

e pela disponibilidade restrita em centros especializados (DOS SANTOS FERREIRA et al., 2021; ANAND et al., 2024).

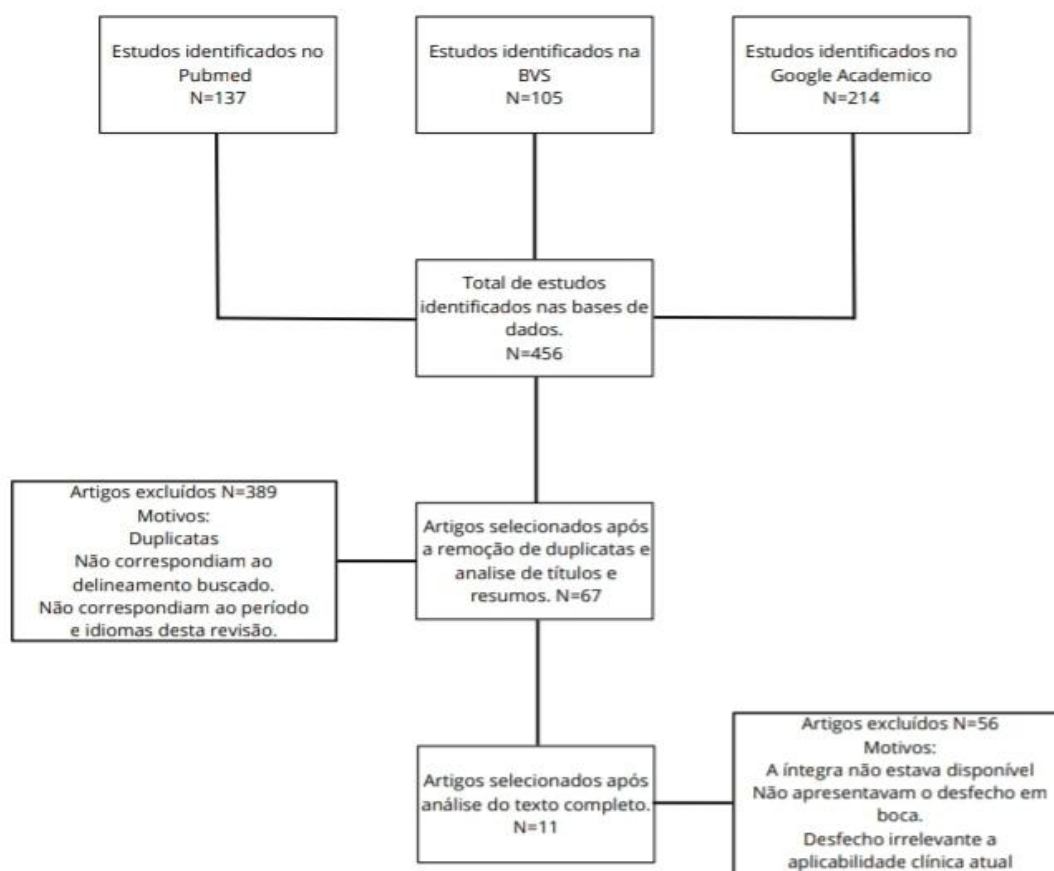
Portanto, o manejo da MRONJ exige uma abordagem multidisciplinar e individualizada, levando em consideração as características do paciente, a extensão da lesão e a disponibilidade de recursos terapêuticos. Embora avanços tenham sido feitos, a ausência de consenso sobre a eficácia comparativa dessas terapias destaca a necessidade de mais estudos clínicos robustos para otimizar o tratamento da MRONJ (RUGGIERO et al., 2022).

RESULTADOS

Após a análise dos títulos e resumos e remoção dos artigos que estavam duplicados nas diferentes bases eletrônicas de dados, onze artigos com possível relevância foram selecionados para leitura dos textos completos e assim foram aplicados os critérios de exclusão estabelecidos para esta revisão.

Fluxograma

Figura 1. Fluxograma em gráfico da seleção dos estudos.



Fonte: Autoria Própria, 2024.

CONCLUSÃO

O manejo da MRONJ relacionada ao uso de medicamentos é um desafio significativo que requer uma abordagem individualizada e colaborativa entre profissionais de saúde. O avanço na compreensão desta condição, aliado à pesquisa contínua sobre novas terapias e protocolos de tratamento, será fundamental para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes afetados. O desenvolvimento de diretrizes baseadas em evidências pode contribuir significativamente para a prevenção e tratamento eficaz da MRONJ.

REFERÊNCIAS

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. v.-65, n.-3, p.-369-376, 2007.

ANAND, Rakshak et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws With Hyperbaric Oxygen Therapy: A Case Report. **Cureus**, v. 16, n. 10, p. e70940, 2024.

ASTRAND, J.; ASPENBERG, P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization: a bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* , v.-3, n.-19, p.-1-5, 2002.

ATALAY, B. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?. *Lasers Med Sci*. v.-26, n.-6, p.- 815–823, 2011.

BAMIAS A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. v.-23, n.-34, p.- 8580–858, 2005.

BEDOGNI, A. et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology*. v.-47, n.-5, p.-420–424, 2011.

BOCANEGRA-PÉREZ, S. et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. v.-41, n.-11, p.-1410–1415, 2012.

Bone, H. G., et al. (2011). "Denosumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." *New England Journal of Medicine*, 361(8), 756-765.

BENINATI, F. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. v.-18, n.-5, p.-e752-758, 2013.

CAMINHA, Raquel D.'Aquino Garcia et al. Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 3, p. eRW4628, 2019.

CAMPISI, G. et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. v.-10, n.-2, p.-257–275, 2014.

CARLSON, E. R.; BASILE, J. D. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. v.-67, n.-5, p.-85–95, 2009.

CONTE-NETO, N. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. *Head & Face Medicine*. v.-7, n.-7, p.-1-7, 2011.

CURI, M. M. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—An Initial Case Series Report of Treatment Combining Partial Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg*. v.-69, n.-9, p.- 2465-2472, 2011.

GLEDEN, Andressa Gabriela. Osteonecrose nos maxilares associada ao uso dos medicamentos antiangiogênicos. 2023.

KING, Rebecca; TANNA, Nikki; PATEL, Vinod. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 127, n. 4, p. 289-299, 2019.

Khosla, S., et al. (2015). "Addressing the therapeutic challenges of osteoporosis: a path forward." *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(9), 1686–1690.

LAPUTKOVA, Galina; TALIAN, Ivan; SCHWARTZOVA, Vladimira. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and a Bioinformatic Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16745, 2023.

McClung, M. R., et al. (2012). "Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density." *New England Journal of Medicine*, 354(8), 821-831.

OTTO, Sven. **Medication-related osteonecrosis of the jaws**. Springer-Verlag Berlin An, 2016.

Rachner, T. D., et al. (2012). "Bone resorption and osteoporosis: mechanisms, diagnosis and treatment." *Nature Reviews Endocrinology*, 8(7), 456–464.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

SIGUA-RODRIGUEZ, Eder Alberto et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. **International journal of dentistry**, v. 2014, n. 1, p. 192320, 2014.

Stopeck, A. T., et al. (2010). "Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study." *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132-5139.

WAT, Winnie Zee Man. Current controversies on the pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 38, 2016.

YAROM, Noam et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019.

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) segue sendo uma condição complexa que demanda atenção especial na prática odontológica e médica.

A incidência variável da MRONJ, conforme o tipo de medicamento e as condições predisponentes, evidencia a necessidade de estratégias preventivas eficazes.

As modalidades de tratamento discutidas variam amplamente, desde abordagens conservadoras até intervenções cirúrgicas. As terapias conservadoras são frequentemente a primeira linha de defesa, visando minimizar complicações e promover a saúde bucal. Contudo, para lesões mais avançadas, as intervenções cirúrgicas, como sequestrectomia e ressecção óssea, podem ser necessárias. É necessário que essas decisões sejam tomadas em um contexto multidisciplinar, considerando as condições sistêmicas do paciente e a gravidade da lesão.

As terapias adjuvantes, como o uso de laser de baixa potência e fatores plaquetários (PRF e PRP), apresentam promissora eficácia na regeneração tecidual. No entanto, a variabilidade nos resultados clínicos e a falta de padronização nos protocolos indicam que mais pesquisas são necessárias para estabelecer diretrizes claras.

A prevenção deve incluir educação do paciente sobre os riscos associados ao uso de medicamentos e a importância da manutenção da saúde bucal.

REFERÊNCIAS

- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. v.-65, n.-3, p.-369-376, 2007.
- ANAND, Rakshak et al. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws With Hyperbaric Oxygen Therapy: A Case Report. **Cureus**, v. 16, n. 10, p. e70940, 2024.
- ASTRAND, J.; ASPENBERG, P. Systemic alendronate prevents resorption of necrotic bone during revascularization: a bone chamber study in rats. *BMC Musculoskelet Disord* , v.-3, n.-19, p.-1-5, 2002.
- ATALAY, B. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?. *Lasers Med Sci*. v.-26, n.-6, p.- 815–823, 2011.
- BAMIAS A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. v.-23, n.-34, p.- 8580–858, 2005.
- BEDOGNI, A. et al. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology*. v.-47, n.-5, p.-420–424, 2011.
- BOCANEGRA-PÉREZ, S. et al. Use of platelet-rich plasma in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. v.-41, n.-11, p.-1410–1415, 2012.
- Bone, H. G., et al. (2011). "Denosumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis." *New England Journal of Medicine*, 361(8), 756-765.
- BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de reumatologia**, v. 52, p. 265-270, 2012.
- BENINATI, F. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. v.-18, n.-5, p.-e752-758, 2013.
- CAMINHA, Raquel D.'Aquino Garcia et al. Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 3, p. eRW4628, 2019.
- CAMPISI, G. et al. Epidemiology, clinical manifestations, risk reduction and treatment strategies of jaw osteonecrosis in cancer patients exposed to antiresorptive agents. *Future Oncol*. v.-10, n.-2, p.-257–275, 2014.
- CARLSON, E. R.; BASILE, J. D. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. v.-67, n.-5, p.-85–95, 2009.
- CONTE-NETO, N. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in rheumatoid arthritis patients: a critical discussion and two case reports. *Head & Face Medicine*. v.-7, n.-7, p.-1-7, 2011.

CURI, M. M. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—An Initial Case Series Report of Treatment Combining Partial Bone Resection and Autologous Platelet-Rich Plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* v.-69, n.-9, p.- 2465-2472, 2011.

DOS SANTOS FERREIRA, L. et al. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review and meta-analysis. **Osteoporosis International**, p. 1-11, 2021.

DOS SANTOS, Gessica Mariana Rosa; NETO, Milton D. Almeida Ferreira. Relação da osteonecrose dos maxilares com o uso dos bisfosfonatos: uma revisão integrativa/Relationship of osteonecrosis of the jaws with the use of bisphosphonates: an integrative review. **ID on line. Revista de psicologia**, v. 15, n. 56, p. 214-224, 2021.

GIOVANNACCI, Ilaria et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis?. **Journal of Craniofacial Surgery**, v. 27, n. 3, p. 697-701, 2016.

GLEDEN, Andressa Gabriela. Osteonecrose nos maxilares associada ao uso dos medicamentos antiangiogênicos. 2023.

KING, Rebecca; TANNA, Nikki; PATEL, Vinod. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 127, n. 4, p. 289-299, 2019.

Khosla, S., et al. (2015). "Addressing the therapeutic challenges of osteoporosis: a path forward." *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(9), 1686–1690.

LAPUTKOVA, Galina; TALIAN, Ivan; SCHWARTZOVA, Vladimira. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and a Bioinformatic Analysis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 23, p. 16745, 2023.

LEITÃO, Karoline Bittencourt Mendes; DA SILVA NEMETALA, Renata Marques; JÚNIOR, João Geraldo Bugarin. Aplicações da teriparatida sobre osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfanatos na implantodontia: uma revisão integrativa. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, v. 7, n. 14, p. e141005-e141005, 2024.

McClung, M. R., et al. (2012). "Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density." *New England Journal of Medicine*, 354(8), 821-831.

OTTO, Sven. **Medication-related osteonecrosis of the jaws**. Springer-Verlag Berlin An, 2016.

Rachner, T. D., et al. (2012). "Bone resorption and osteoporosis: mechanisms, diagnosis and treatment." *Nature Reviews Endocrinology*, 8(7), 456–464.

ROLLASON, Victoria et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 2, 2016.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5, p. 2-12, 2009.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws—2022 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 80, n. 5, p. 920-943, 2022.

SARTORI, P. et al. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. **Revista argentina de radiología**, v. 79, n. 1, p. 40-46, 2015.

Stopeck, A. T., et al. (2010). "Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study." *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132-5139.

WAT, Winnie Zee Man. Current controversies on the pathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaw. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 38, 2016.

YAROM, Noam et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 2019.

ANEXOS

Anexo A - Normas para publicação da revista Saberes Conectados (Santa Maria):

Condições para submissão

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
- O arquivo da submissão está em formato Microsoft Word.
- Onde disponível, os URLs para as referências foram fornecidos.
- O texto está de acordo com a ABNT.
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.

Diretrizes para Autores

As diretrizes para autores do periódico "Saberes Conectados" da Faculdade Sobresp seguem as normas da ABNT (Associação Brasileira de Normas Técnicas) para a formatação e a citação de artigos científicos. A seguir, estão algumas das principais diretrizes de acordo com a ABNT:

Formatação do artigo:

- Fontes: Times New Roman ou Arial, tamanho 12.
- Espaçamento entre linhas: 1,5 cm.
- As margens do texto devem seguir a seguinte formatação: margem superior e esquerda com 3cm e a margem inferior e direita deve ser 2cm.
- Recuo na primeira linha dos parágrafos: 1,25 cm, exceto no resumo.
- Entre o título e o texto de cada seção deverá ter: 01 espaço simples.
- Entre o final de uma seção e o início da outra deverão ter: 02 espaços simples.
- O artigo deverá ter entre 10 e 20 páginas, incluindo todas as seções e referências.
- O artigo poderá ter no máximo 05 autores (já incluso o orientador(a)).
- Numeração de páginas: deverá ser feita no canto inferior direito.

Estrutura do artigo: O artigo deve seguir a estrutura tradicional, incluindo elementos como título, resumo, palavras-chave, introdução, metodologia, resultados, discussão, considerações finais ou conclusão e referências. Cada título de seção deve ser iniciado em um novo parágrafo, em caixa alta, negrito, tamanho 12 e alinhado à esquerda.

Título: O título do artigo deve ser centralizado, em negrito, fonte Times New Roman ou Arial, tamanho 14 e em caixa alta.

O resumo deve ser informativo e conciso, contendo de 150 a 250 palavras, em fonte arial ou Times New Roman 10, parágrafo justificado, espaço simples (1,0). No final do resumo deixar 01 espaço simples, anterior as palavras-chave. Abaixo do resumo, devem ser incluídas entre 03 e 05 palavras-chave separadas por ponto e que representem o conteúdo do trabalho. Sugere-se utilizar palavras-chave diferentes das que constam no título do artigo.

Citações: As citações no texto devem seguir o estilo, conforme normas da ABNT. Citação direta com menos de três linhas, deve ser apresentada entre aspas duplas e com a indicação da fonte contendo autor, ano e página; Citação direta, com mais de três linhas (citação longa): deve ser destacada com recuo de 4cm da margem esquerda, com letra menor que a do texto (fonte tamanho 10), sem aspas, com espaçamento simples (1,0) entre linhas e com indicação da fonte da citação próximo ao texto citado; e Citação indireta o padrão adotado é autor e ano.

Referências: As referências devem ser listadas no final do artigo, em ordem alfabética, em espaço simples, seguindo as normas da ABNT. Nas referências de até três autores, todos serão citados, separados por ponto e vírgula. A precisão das referências listadas e a correta citação de seus detalhes no texto são de inteira responsabilidade do(s) autor(es) do trabalho.

Ilustrações e tabelas: Todas as ilustrações, como gráficos, figuras e tabelas, devem ser numeradas consecutivamente e acompanhadas de títulos e fontes. As fontes devem ser colocadas abaixo da tabela ou figura, indicando sua origem. São aceitas, no máximo, 05 ilustrações por artigo,

incluindo todas as tipologias citadas acima. As imagens em JPG ou PNG devem possuir resolução igual ou superior a 300 dpi.

Ética na pesquisa: Os autores devem garantir a originalidade do trabalho, sem plágio e seguir os princípios éticos da pesquisa científica. Caso sejam utilizados materiais protegidos por direitos autorais, é necessário obter permissão prévia.

É importante ressaltar que as diretrizes específicas para autores podem variar de acordo com o periódico. Portanto, os autores devem consultar as diretrizes completas fornecidas pelo periódico "Saberes Conectados" para obter todas as informações detalhadas sobre a formatação e as citações de acordo com as normas da ABNT.

Os autores deverão fazer o download do Template no link:

Modelo para elaboração do manuscrito para ser enviado para avaliação:

https://docs.google.com/document/d/1mg8cKp52tZF7dktqzhO-oumn_LNydkK6PYfDglfzC9g/edit?usp=sharing

Modelo do artigo após a aprovação:

<https://docs.google.com/document/d/1CEuHsijF7JkxPQ0GokEPPZpkjFGkbkyKggKekofphr0/edit?usp=sharing>

Artigos

As políticas da seção "Artigos" do periódico "Saberes Conectados" estabelecem diretrizes e critérios para a submissão e avaliação de artigos científicos. Essas políticas visam garantir a qualidade, a originalidade e a relevância dos artigos publicados, bem como promover a ética na pesquisa e a transparência nas informações apresentadas. A seguir, destacam-se algumas das principais políticas adotadas:

1. **Originalidade e ética:** Os artigos submetidos devem ser originais e não podem ter sido publicados anteriormente nem estar sob consideração para publicação em outro periódico. Os autores são responsáveis por garantir a originalidade do trabalho e devem evitar qualquer forma de plágio ou má conduta ética em sua pesquisa.

2. **Estrutura do artigo:** Os artigos devem seguir uma estrutura clara e adequada, com título, resumo, introdução, metodologia, resultados, discussão, conclusão e referências bibliográficas. As seções devem ser organizadas de forma lógica e coerente, seguindo as normas de formatação estabelecidas pelo periódico.

3. **Qualidade metodológica:** Os artigos devem apresentar uma metodologia clara e adequada para a abordagem do problema de pesquisa. A descrição dos métodos utilizados deve ser detalhada o suficiente para permitir a replicação do estudo. A utilização de métodos estatísticos apropriados, quando aplicável, também é importante.

4. **Relevância e contribuição:** Os artigos submetidos devem abordar questões relevantes e fazer uma contribuição significativa para o conhecimento científico em sua área de estudo. Os resultados e conclusões apresentados devem ser baseados em análises robustas e consistentes.

5. **Referências bibliográficas:** As referências citadas no artigo devem seguir as normas de citação e referência estabelecidas pelo periódico. É importante citar adequadamente as fontes utilizadas e fornecer uma lista completa de referências bibliográficas ao final do artigo.

6. **Revisão por pares:** Todos os artigos submetidos passam por um processo de revisão por pares, no qual especialistas na área de estudo avaliam a qualidade, a validade e a relevância do trabalho. A revisão é conduzida de forma confidencial e imparcial, e os autores são notificados sobre o resultado da revisão.

7. Essas são algumas das principais políticas adotadas na seção "Artigos" do periódico "Saberes Conectados". Recomenda-se que os autores leiam e sigam todas as políticas estabelecidas para garantir a qualidade e a aderência às diretrizes do periódico. A revista valoriza a excelência acadêmica e incentiva a submissão de artigos de alta qualidade que contribuam para o avanço do conhecimento em suas respectivas áreas de estudo.

Revisões Sistemáticas

As políticas da seção "Revisões Sistemáticas" do periódico "Saberes Conectados" estabelecem diretrizes específicas para a submissão e avaliação de revisões sistemáticas. Essas políticas visam garantir a qualidade, a transparência e a replicabilidade das revisões sistemáticas publicadas na revista. A seguir, destacam-se algumas das principais políticas adotadas:

1) **Objetivo:** As revisões sistemáticas submetidas devem ter como objetivo a síntese crítica e sistemática de evidências relevantes sobre um determinado tema de pesquisa. A revisão sistemática deve seguir uma metodologia clara e rigorosa, baseada em uma pergunta de pesquisa bem definida e com critérios de inclusão e exclusão pré-estabelecidos.

2) **Protocolo de revisão:** Os autores devem fornecer um protocolo de revisão detalhado, descrevendo de forma clara e completa a estratégia de busca, os critérios de inclusão e exclusão, os procedimentos de seleção dos estudos, a extração e análise dos dados, e os métodos de avaliação da qualidade e da heterogeneidade dos estudos incluídos.

3) **Busca sistemática:** Os autores devem realizar uma busca sistemática abrangente e transparente de estudos relevantes, incluindo diversas bases de dados, além de considerar também estudos não publicados, teses, dissertações e outros materiais relevantes. A estratégia de busca deve ser descrita em detalhes no protocolo de revisão e no artigo submetido.

4) **Avaliação da qualidade dos estudos:** Os autores devem realizar uma avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos na revisão sistemática. Devem ser utilizadas ferramentas e critérios de avaliação de acordo com a área de estudo e o tipo de estudos incluídos.

5) **Análise e síntese dos dados:** Os dados dos estudos incluídos devem ser analisados de forma sistemática e os resultados devem ser sintetizados de maneira clara e objetiva. Métodos estatísticos apropriados devem ser aplicados quando apropriado, e qualquer fonte de heterogeneidade deve ser explorada e explicada.

6) **Transparência e replicabilidade:** Os autores devem fornecer informações completas e transparentes sobre todos os aspectos da revisão sistemática, desde a busca inicial até a síntese dos resultados. Isso inclui o fornecimento de tabelas, gráficos e outras representações visuais dos dados, além do compartilhamento do protocolo de revisão completo.

7) Essas são algumas das principais políticas adotadas na seção "Revisões Sistemáticas" do periódico "Saberes Conectados". Os autores que desejam submeter revisões sistemáticas devem seguir essas diretrizes para garantir a qualidade e a validade do trabalho. A revista valoriza a importância das revisões sistemáticas como fonte confiável de evidências e incentiva a submissão de revisões de alta qualidade metodológica.

Relatos de Experiências

1. **Relevância e interesse:** Os relatos de experiência devem ser relevantes e interessantes para o público-alvo da revista. Eles devem abordar tópicos pertinentes e fornecer insights valiosos e aplicáveis com base nas experiências relatadas.

2. **Estrutura e organização:** Os relatos de experiência devem seguir uma estrutura lógica e coerente. Geralmente, eles incluem uma introdução que contextualiza o tema, uma descrição detalhada da experiência, metodologia ou abordagem utilizada, resultados obtidos e uma discussão sobre as lições aprendidas e implicações práticas.

3. **Descrição detalhada:** É importante fornecer uma descrição detalhada e clara da experiência relatada. Isso pode incluir informações sobre o contexto em que a experiência ocorreu, os objetivos do projeto ou intervenção, as atividades realizadas, os desafios enfrentados e as soluções encontradas.

4. **Reflexão crítica:** Os relatos de experiência devem incluir uma reflexão crítica sobre a experiência, identificando pontos fortes, limitações, oportunidades de melhoria e recomendações para futuros projetos ou intervenções semelhantes.

5. **Apoio teórico e referencial:** Os relatos de experiência podem se beneficiar de embasamento teórico e referencial. É recomendável que os autores façam referências a teorias, conceitos ou estudos relacionados que sustentem a experiência relatada e enriqueçam a compreensão do leitor.

6. **Relevância acadêmica e aplicabilidade:** Os relatos de experiência devem ser relevantes tanto do ponto de vista acadêmico quanto prático. Eles devem contribuir para o avanço do conhecimento na área e apresentar insights ou lições aprendidas que possam ser aplicados em contextos semelhantes.

Política de Privacidade

Os nomes e endereços informados nesta revista serão usados exclusivamente para os serviços prestados por esta publicação, não sendo disponibilizados para outras finalidades ou a terceiros.