RISCO DE OSTEONECROSE EM PACIENTES QUE FAZEM USO DE ANTIRREABSORTIVOS E INSTALAÇÃO DE IMPLANTES

RISK OF OSTEONECROSIS IN PATIENTS USING ANTIRESORPTIVE AGENTS AND INSTALLATION OF IMPLANTS

MARCOS VINÍCIUS DE ALENCAR FREIRE¹, CARLOS EDUARDO DA SILVA², TAYSNARA DE ANDRADE^{3*}, MARIANA DE LYRA VASCONCELOS CAVALCANTE⁴

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Odontologia da Faculdade Vale do Ipojuca; 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Odontologia da Faculdade Vale do Ipojuca; 3. Professora da disciplina de Cirurgia do curso de Odontologia da Faculdade Vale do Ipojuca; 4. Cirurgiã Dentista pela UFAL- Universidade Federal de Alagoas.

* Av. Portugal. 587, Universitário, Caruaru, Pernambuco, Brasil. CEP: 55016-400. marcosvinicius1004.mv@gmail.com.br

Recebido em 11/08/2023. Aceito para publicação em 21/09/2023

RESUMO

Os antirreabsortivos são caracterizados como um grupo de fármacos que tem como característica o processo inibitório sobre a reabsorção óssea de doenças neoplásicas e não neoplásicas, como a osteoporose e doença de Paget. Entretanto, esse grupo de medicamentos vem sendo associado como causadores da osteonecrose dos maxilares (ONJ), denominada “medication-related osteonecrosis of jaw” (MRONJ). Essa doença se apresenta como necrose do tecido ósseo que tem como característica a presença de osso exposto não cicatricial e necrótico em região oral e maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia na região cervicofacial. Os principais fármacos utilizados do grupo dos antirreabsortivos são os Bifosfonatos (BPs) e Denosumabe (DMABs), que atuam de maneira distinta. O objetivo deste artigo foi realizar uma revisão de literatura a respeito do uso de antirreabsortivos, descrevendo seus mecanismos de ação, bem como sua inter-relação no tratamento com implantes e a conduta que deverá ser realizado pelo cirurgião dentista, tendo vista que o tratamento poderá ser conduzido de acordo com cada estágio da osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos (OMAM). Foram também discutidas estratégias prévias à realização de implantes em pacientes que fazem ou fizeram uso recente deles.

PALAVRAS-CHAVE: Antirreabsortivos; Osteonecrose; implantes.

ABSTRACT

Antiresorptives are characterized as a group of drugs whose characteristic is the inhibitory process on bone resorption of neoplastic and non-neoplastic diseases, such as osteoporosis and Paget's disease. However, this group of drugs has been associated with causing osteonecrosis of the jaws (ONJ), known as “medication-related osteonecrosis of the jaw” (MRONJ). This disease presents itself as necrosis of the bone tissue, which is characterized by the presence of exposed non-scarring and necrotic bone in the oral and maxillofacial region that persists for more than 8 weeks, with no history of

radiotherapy in the cervicofacial region. The main drugs used in the anti-resorptive group are Bisphosphonates (BPs) and Denosumab (DMABs), which act in different ways. The objective of this article was to carry out a literature review regarding the use of antiresorptive agents, describing their mechanisms of action, as well as their interrelationship in the treatment with implants and the conduct that should be carried out by the dental surgeon, considering that the treatment may be conducted according to each stage of osteonecrosis of the jaws associated with drug use (OMAM). Strategies prior to performing implants in patients who use or have recently used them were also discussed.

KEYWORDS: Antiresorptives; Osteonecrosis; implants.

1. INTRODUÇÃO

O tecido ósseo é classificado como o maior reservatório de íons minerais do organismo, formado basicamente na sua matriz mineral por hidroxipatita, sendo encontrado a presença de dois íons fundamentais, os íons cálcio e o fósforo, na qual participam ativamente da manutenção da homeostase dos níveis de cálcio nas vias sanguíneas do nosso organismo, sendo eles importantes no processo de mineralização e desmineralização dos nossos ossos e dentes, pois é essa ação de troca iônica que constitui a remodelação óssea³.

A estrutura óssea pode ser dividida em duas representações. A primeira é o padrão trabecular chamado de esponjoso, localizado mais central e que apresenta uma certa imaturidade, e a segunda um padrão mais compacto, encontrado em uma região mais periférica, representando uma região mais madura, onde se encontram os chamados canais de Havers e Volkmann, por onde penetram nervos e artérias e possuem a função de levar nutrientes para esse tecido².

Em pacientes que fazem o uso de fármacos antirreabsortivos, existem reações farmacológicas que

geram mudança em relação ao tecido ósseo, na qual as produções de osteoclastos sofrem uma reação histológica de diminuição, acarretando de forma direta para que o tecido ósseo se encontre mais compacto do que em pacientes que não fazem o uso desses medicamentos, isso influi diretamente para que as produções de osteoblastos permaneçam inalterados e os osteoclastos entrem em apoptose²⁸.

Segundo Júnior (2007)¹³, os Bifosfonatos são medicamentos sintéticos utilizados tanto no tratamento de neoplasias malignas ósseas, como também, doença de Paget e mais comumente nos casos de osteoporose, que é mais comum em mulheres acima dos 45 anos, após a menopausa¹³.

A osteonecrose dos maxilares é caracterizada como uma lesão exposta do osso a região oral, e possui duração de oito ou mais semanas. Essa exposição do tecido ósseo ocorre pela incapacidade de reparação e remodelação de quadros inflamatórios, desencadeados por diversos fatores, como exodontias, cirurgia de implantes dentários, cirurgias periodontais, entre outros fatores, quando realizados em pacientes que estão ou que passaram por tratamento medicamentoso por uso de Bifosfonatos e Denosumabe⁴.

Exames hematológicos, como o CTX (interligadores C do colágeno tipo 1 ou telopeptídeo c-terminal sérico) e N-TELOPEPTÍDEO -NTX podem ser solicitados para avaliação em pacientes que já realizaram tratamentos médicos com o uso desses fármacos. Uma curiosidade é que uma vez utilizado esse tipo de medicamento, ele pode permanecer no nosso organismo por anos.

Uma exemplificação para leitura de exame CTX é que se for identificado números abaixo de 100 pg/ml, o paciente é considerado de alto risco para desenvolver osteonecrose, o resultado estando entre 100 pg/ml a 150 pg/ml é considerado de risco moderado, e de 150 pg/ml a 299 pg/ml o risco é considerado pequeno, e em resultados que apresentam números maiores do que 300 pg/ml, o paciente é considerado sem risco algum para realizar procedimentos⁸.

Caberá ao cirurgião dentista, junto com o profissional médico responsável pelo acompanhamento do caso, à avaliação de todos os elementos que envolvam o atendimento de pacientes que fazem uso destes medicamentos, para que encontrem o melhor momento de ser realizado o atendimento e indicações de procedimentos mais invasivos.

A Associação Americana de Cirurgões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) organiza em 04 estágios de divisão, de 0 a 3 de acordo com as características clínicas e radiológicas da lesão. Dessa maneira, a conduta deve ser individualizada, já que cada caso é ímpar e a execução médica odontológica deverá ser realizada em decorrência com o estágio de cada paciente²⁵.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Foram obtidos artigos científicos publicados entre os anos de 1999 e 2022, por meio de buscas utilizando

as bases de dados Pubmed, Scielo, e Google Acadêmico. Para o levantamento bibliográfico foram utilizados os seguintes descritores indexados: “Antirreabsortivos”, “Denosumabes”, “Bifosfonatos”, “Osteonecrose dos Maxilares” e “Implantes Dentários”, com suas respectivas versões em Língua Inglesa “Antiresorptives”, “Denosumabs”, Bisphosphonates”, “Osteonecrosis of the Jaw” and “Dental Implants”. Foram selecionados artigos em língua inglesa e língua portuguesa que apresentavam estudos envolvendo investigações *in vitro* e *in vivo* (em animais e seres humanos), relatos de casos clínicos, revisões sistemáticas e revisões convencionais. Foram excluídos artigos redigidos em línguas diferentes das anteriormente mencionadas.

3. DESENVOLVIMENTO

Conceito de osteonecrose dos maxilares

A osteonecrose dos maxilares é uma complicação que ocorre na região maxilofacial, podendo ser causado por consequências de cirurgias mal realizadas e traumáticas, como também por tratamento de pacientes que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo o grupo dos Bifosfonatos a ocorrência mais comum de casos de pacientes com osteonecrose, principalmente quando administrado por via endovenosa, ainda que possa acontecer sob uso de todos os tipos de vias de administração²⁰.

As doenças periodontais se caracterizam como um fator de risco para iniciação da osteonecrose, pois quando os procedimentos básicos de saúde bucal não são realizados da maneira correta antes da introdução do uso dos fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, elas contribuem intensificamente para que a osteonecrose tenha início na região maxilofacial³⁰.

Ademais, pode-se definir essa doença quando existe exposição óssea da região por no mínimo dois meses, tendo como sintomatologia a dor, rubor, calor e edema, e na maioria dos casos relatados, parestesia do local afetado²⁵.

Os primeiros casos relatados de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de Bifosfonatos (OMAB), foram descritos no ano de 2003, e depois de anos de estudos científicos, a Associação Americana de Cirurgões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) modificou o nome dessa doença para Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM), pois foi observado que outros medicamentos antirreabsortivos também possuíam o mesmo poder patológico. Esses medicamentos representam uma classe de inibidores da atividade osteoclástica, em que são utilizados para doenças como por exemplo a osteoporose, doença de Paget, tumores malignos, como mieloma múltiplo⁴.

Os Bifosfonatos possuem o poder de alteração do metabolismo ósseo, atuando diretamente na redução da reabsorção óssea, que é mecanizada pelos osteoclastos. Desse modo, o risco de existir fraturas diminuem, porém, as chances de desenvolver um quadro de

osteonecrose cresce, pois existe o declínio de passagem de nutrientes que é causado pelo estreitamento da deposição de osteoblastos, tornando o osso um tecido mais compacto do que normalmente se encontra. Além disso, os Bifosfonatos ligam-se aos cristais de hidroxiapatita e depositam-se na região da matriz óssea, inserindo-se por longos períodos, até que enfim seja removido do corpo³².

A principal área em que ocorre a ONMM é na região do osso mandibular, sendo apresentado em 2/3 dos casos. Isso se dá por ser um osso mais compacto quando comparado aos ossos maxilares, como também por ser uma área anatômica de menor suprimento vascularizado. Um outro fator relevante para a predisposição da doença nesse local é a dificuldade de higienização, o que facilita para que se inicie a instalação de infecções²⁰.

Estágios da osteonecrose

Segundo Ruggiero *et al.* (2014)²⁵, no ano de 2014 a American Association Of Oral End Maxillofacial Surgeons (AAOMS) classificou em 04 divisões os avanços necróticos da região maxilofacial, dividindo-se do estágio 0, sendo o início, até estágio 03 que seria a última fase, se caracterizando como a forma mais severa, na qual as características clínicas de cada paciente devem ser avaliadas pelos seus sinais e sintomas, assim como os medicamentos que são utilizados por esses pacientes devem ser revisados pelos respectivos médicos responsáveis, pois os antirreabsortivos como os Bifosfonatos possuem interferência para continuidade dessa doença.

Além disso, nos últimos anos a literatura tem chamado a atenção para novos medicamentos da classificação dos antirreabsortivos, sendo o Denosumabe um dos principais fármacos responsáveis pelo avanço do quadro necrótico da região maxilofacial²⁵.

No Quadro 1 a seguir, Shibahara elaborou a tabela abaixo detalhando as características clínicas apresentadas em cada estágio da doença, destacando além dos sintomas clínicos também o diagnóstico de imagem:

Classificações dos antirreabsortivos

Os Antirreabsortivos são potentes fármacos que atuam inibindo a reabsorção óssea que aparece em algumas doenças, que estão associadas ou não a neoplasias, como a osteoporose, que causa alteração no metabolismo ósseo, deixando os ossos mais frágeis. Os principais grupos de fármacos utilizados para enfrentar essas doenças são os Bifosfonatos e o Denosumabe²⁸.

Bifosfonatos

Os Bifosfonatos são medicamentos de função semelhantes ao pirofosfato, que é um produto sintetizado pelo organismo humano. Eles se ligam a hidroxiapatita do tecido ósseo, e no momento de reabsorção, os Bifosfonatos induzem a morte dos osteoclastos²⁶.

Quadro 1. Características clínicas apresentadas em cada estágio da doença.

Estágio 0	Sintomas clínicos: ausência de exposição/ necrose óssea, bolsa periodontal profunda, dente solto, úlcera da mucosa oral, inchaço, formação de abscesso, trismo, hipoestesia/ dormência do lábio inferior (sintoma de Vincent), dor não odontogênica. Achados de imagem: osso alveolar esclerótico, espessamento e esclerose da lâmina dura, alvéolo de extração de dente remanescente.
Estágio 1	Sintomas clínicos: exposição óssea assintomática / necrose sem sinais de infecção ou fistula na qual o osso é palpável com uma sonda. Achados de imagem: osso alveolar esclerótico, espessamento e esclerose da lâmina dura, alvéolo de extração de dente remanescente
Estágio 2	Sintomas clínicos: exposição / necrose óssea associada a infecção ou fistula na qual o osso é palpável com uma sonda. A área exposta do osso envolve dor e vermelhidão, com ou sem drenagem. Achados de imagem: imagem mista de osteosclerose/ osteólise difusa do osso alveolar, espessamento do canal mandibular, reação periosteal, sinusite maxilar, formação de sequestro.
Estágio 3	Sintomas clínicos: exposição/ necrose óssea associada a dor, infecção ou pelo menos um dos seguintes sintomas, ou fistula na qual o osso é palpável com uma sonda. Exposição/ necrose óssea sobre o osso alveolar (por exemplo, atingindo a borda inferior da mandíbula ou ramo mandibular, ou atingindo o seio maxilar ou ramo mandibular ou osso da bochecha). Como resultado, fratura patológica ou fistula extra oral, formação de fistula nasal / seio maxilar ou osteólise avançada estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou seio maxilar. Achados de imagem: osteosclerose/ osteólise do osso circundante (osso da bochecha, osso palatino), fratura mandibular patológica, e osteólise estendendo-se até o assoalho do seio maxilar.

Fonte: Adaptado de Shibahara (2019).

Quimicamente comparando os Bifosfonatos com o pirofosfato, a diferença existente entre eles é sobre a mudança de um átomo, o Pirofosfato sendo representado por P (FÓSFORO), O (OXIGÊNIO) e P (FÓSFORO) P-O-P, e o Bifosfonato alterando apenas o átomo central, na qual é modificado por um átomo de C (CARBONO), que tem como função fazer com que esse análogo sintético tenha mais resistência ao tempo de meia vida, pois não sofre uma rápida hidrólise enzimática, quando comparado ao Pirofosfato, pois não existe uma enzima capaz de romper a ligação, e dessa maneira se torna mais efetivo para o metabolismo ósseo⁶.

A potência dos Bifosfonatos variam de acordo como a estrutura molecular se apresenta, sendo as cadeias laterais as maiores influenciadoras responsáveis por definir se o Bifosfonato é mais potente ou não, quando comparado a outro. Ademais, as cadeias laterais podem se dividir em compostos que apresentam e os que não apresentam nitrogênio em suas moléculas. Sendo os que representam o grupo dos nitrogenados, o Acido Zoledrônico ou zoledronato, o Alendronato de Sódio, o Ibandronato de Sódio, o Pamidronato de Sódio e o Risedronato de Sódio²³.

Embora o grupo dos Bifosfonatos seja benéfico para algumas doenças como, osteoporose, doença de Paget entre outras. Desde 2003, após a publicação de

uma série de casos realizado por Marx (2003), com 36 lesões ósseas maxilomandibulares em pacientes submetidos a tratamento com Pamidronato ou zoledronato, a osteonecrose é relacionada ao seu uso. E em 2010 com o avanço científico, pesquisas apontaram também casos de desenvolvimento osteonecrotico associado com o grupo de medicamentos antirreabsortivos Denosumabe²⁵.

Com relação as vias de administração dos BFs, a via intravenosa é a que possui como maior risco de ocorrência de ONJ, enquanto os BFs administrados por via oral possuem maior risco quando o tempo de tratamento é superior a 3 anos²² (Quadro 2).

Quadro 2. Nome comercial, as vias de administração e suas indicações em relação as doenças, sobre os principais tipos de Bifosfonatos nitrogenados.

Bifosfonato	Nome Comercial	Via de administração	Indicações
Acido Zoledrônico	Aclasta	Intravenosa	Osteoporose
	Zometa		Hipercalemia maligna, Mieloma múltiplo e metástases ósseas
Alendronato de sódio	Fosamax	Oral	Osteoporose
Ibandronato de sódio		Oral	Osteoporose
Pamidronato de sódio	Aredia	Intravenosa	Hipercalemia maligna, Mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão.
Risedronato de sódio	Actonel	Oral	Osteoporose

Fonte: Adaptado de Scarpa et al (2010) e Ruggiero et al (2014).

Denosumabe

São classificados como Anticorpos Monoclonais Humanos, que inibem a formação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos. Apesar desse medicamento atuar de forma eficiente na reabsorção óssea de doenças neoplásicas ou não-neoplásicas, ele tem sido associado como causador das doenças osteonecroticas da região maxilofacial¹¹.

Os efeitos do Denosumabe sobre o tecido ósseo não duram muito tempo e diminuem principalmente dentro de um período de seis meses após a interrupção do tratamento. Porém, pesquisas afirmam que ele pode colocar pacientes em risco para OMAM (osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos). Ademais, a troca de pacientes de um BF para o Denosumabe pode aumentar a rapidez com que OMAM se desenvolva²⁷ (Quadro 3).

Quadro 3. Nome comercial, as vias de administração e suas indicações em relação as doenças, sobre os principais tipos de Denosumabes.

Denosumabe	Nome Comercial	Via de Administração	Indicações
	Prolia	IV	Osteoporose
	Xgeva		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas.

Fonte: Adaptado pelos autores de Vilela-Carvalho et al (2018)

Durante o uso desses fármacos a formação do tecido ósseo é favorecido, tendo como resultado o aumento de massa de tecido ósseo e menor risco desses pacientes a apresentarem fraturas, que são as principais consequências de pacientes que possuem doenças como osteoporose e doenças ósseas malignas, sendo esse grupo de fármaco indicados para tratamento de tais doenças⁷.

Inibidor de RANK-L

O Denosumabe se caracteriza como um fármaco antirreabsortivo, todavia ele não atua da mesma maneira que os Bifosfonatos e é caracterizado como um anticorpo monoclonal que atua inibindo a união da citocina RANK-L com o receptor RANK dos osteoclastos, e possui o mesmo mecanismo de ação da osteoprotegerina que é sintetizada pelos osteoblastos. Contudo, ele se define como um anticorpo anti-RANK-L sendo o mecanismo de ação desse fármaco a realização da inibição da função celular dos osteoclastos, fazendo com que não seja mais realizada a ação de reabsorção óssea, e exista apenas a sua modelação¹⁰.

Por não se incorporar ao tecido ósseo, esse fármaco possui um tempo de meia vida mais curto quando comparado com os Bifosfonatos e dessa maneira é excretado do nosso organismo de maneira mais rápida. Quando administrado em um período de 6 em 6 meses é um fármaco eficaz para a prevenção de fraturas ósseas em pacientes com osteoporose, e quando é administrado de forma mensal, ele tem capacidade de reduzir fraturas patológicas em função das metástases ósseas²⁴.

Antiangiogênicos

Os medicamentos antiangiogênicos se apresentam como um outro grupo de medicamentos que causam a OMAM. Em estágios avançados de neoplasias, esses produtos biológicos são utilizados no processo de tratamento para prevenção de nódulos linfáticos, como também de metástases no tecido hematopoiético¹⁶.

Esses fármacos possuem interferência na neoformação de vasos sanguíneos, tendo como complicações quadros de isquemia no tecido implicado, e consequentemente OMAM¹⁴ (Quadro 4).

Quadro 4. Nome comercial, princípio ativo, vias de administração e suas indicações em relação as doenças, sobre os principais tipos de antiangiogênicos.

Antiangiogênicos	Nome Comercial (laboratório)	Princípio ativo	Via de administração	Indicações
Bevacizumab	Avastin (Roche)	Bevacizumabe	Via Intravenosa	Câncer color-retal, pulmão, mama e rins metastático, Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal.
Sunitinib	Sutent (Pfizer)	Malato de Sunitinibe	Via oral	Carcinoma de células renais avançado, Tumores estromais gastrointestinais, Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado.

Fonte: Adaptado pelos autores de Vilela-Carvalho et al (2018)

Exames complementares para o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares

O exame CTX (interligadores C do colágeno tipo 1, ou Telopectídeo C-terminal sérico) é um biomarcador que pode ser solicitado para a avaliação de como se encontra o quadro de reabsorção e modelação do tecido ósseo. O principal constituinte da matriz orgânica extracelular do tecido ósseo é o colágeno do tipo 1, na qual, essa substância ao ser clivada no processo de reabsorção óssea, o CTX é liberado. Dessa maneira os pacientes com supressão da reabsorção óssea apresentaram baixos níveis de CTX⁵.

Uma exemplificação para leitura de exame CTX é que se for identificado números abaixo de 100 pg/ml, o paciente é considerado de alto risco para desenvolver osteonecrose, o resultado estando entre 100 pg/ml a 150 pg/ml é considerado de risco moderado, e de 150 pg/ml a 299 pg/ml o de risco é considerado pequeno, e em resultados que apresentam números maiores do que 300 pg/ml, o paciente é considerado sem risco algum para realizar procedimentos¹⁷.

Um outro exame que também pode ser utilizado para avaliação da doença de OMAM é o NTX (telopectídeo de ligação cruzada N-terminal de colagênio tipo I), pois os péptidos resultantes da degradação do colagênio são transportados pela corrente sanguínea e a outra percentagem é excretado pela urina. Nesse processo de degradação, se da origem a piridinolina (PID) e a desoxipiridinolina (DPD), na qual essas substâncias também são excretadas pela urina³³.

O NTX-1 é medido tanto no soro, quanto na urina e sua determinação é realizada através de um ensaio imunológico. Quando comparamos o nível de qualidade entre esses dois tipos de exames clínicos, o NTX é melhor por ser mais específico²⁹.

Instalação de implantes em pacientes que usam antirreabsortivos

Em relação ao que se diz sobre o uso de Bifosfonatos corelacionados a Implantodontia, de acordo com o avanço científico de estudos realizados

sobre o tema, alguns autores afirmam que o tratamento com implantes quando comparado a pacientes que não utilizam esses fármacos, possuem alta probabilidade de contração a desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares Associado ao uso de Drogas Antirreabsortivas (MRONJ), sendo que, quando esses pacientes realizam a cirurgia de introdução dos implantes dentários, durante e após o tratamento com os Bifosfonatos, tendem a apresentar mais rapidamente a osteonecrose maxilofacial quando comparado a pacientes que realizaram o uso desses fármacos após a instalação dos implantes dentários¹⁸.

4. DISCUSSÃO

De acordo com uma publicação da AAOMS, o risco de desenvolvimento da OAM em pacientes que fazem o uso de medicamentos antirreabsortivos é algo ainda desconhecido, devido a falta de dados publicados. Sendo assim, se estabelece que o risco de desenvolvimento de quadros de osteonecrose no pós-operatório da instalação de implantes seria similar a o de outros procedimentos que venham a envolver a manipulação óssea²⁴.

Ou seja, a conduta de instalações implanto dentário sobre pacientes que fazem o uso de medicações são ambíguas. Entretanto, OTTO afirma que os bifosfonatos administrados por via endovenosa são contraindicados para que seja realizado tal procedimento, pois as chances de que ocorra osteonecrose na região fica estabelecido entre 1,6% a 20%. Enquanto isso, os Bifosfonatos orais apresentam apenas 0,1 a 0,5% de chances de ocorrer osteonecrose¹⁹.

Além disso, Otto *et al.* (2018)¹⁹ ainda acrescenta que pacientes que utilizam corticosteroides de maneira recorrente estão classificados também a apresentarem quadros da OMAM¹⁹.

Segundo estudos de PAIVA (2015)²¹ e FLIEFEL *et al* (2015)²¹ alguns procedimentos podem apresentar maiores chances de desencadear a OMAM, sendo os procedimentos de exodontias tendo a probabilidade em até 17 vezes e a doença periodontal em até 12 vezes sobre a ocorrência de osteonecrose, quando comparado a tratamentos endodônticos, protéticos, restauradores e implantes dentários, segundo suas pesquisas^{9,21}.

Estudos publicados por Jacobsen (2013)¹² e Kwon *et al* (2014)¹⁵ em 2014, revelaram que um dos causadores da OMAM pode não ser a cirurgia implanto dentário em si, apenas o fato de que o paciente já possua o implante dentário instalado pode esta associado para que ele venha a apresentar a OAM^{12,15}.

Segundo Kwon *et al* (2014)¹⁵, foi realizado uma série de análises com relação clínico, radiográfico e histopatológico de 19 pacientes com OAM associado ao uso dos bifosfonatos. Dos 19 pacientes, apenas 03 vieram a desenvolver quadros de osteonecrose em até 06 meses apos a instalação dos implantes dentários, o que sugere que a instalação em si foi o principal fator.

Entretanto, na maioria dos pacientes, a OAM se apresentou sem que existisse nenhuma relação com o trauma cirúrgico da instalação implante dentário¹⁵.

Em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, implantes mesmo já integrados podem sofrer risco elevado de OAM ao seu redor, segundo Kwon. Isso por que a área possui uma continuidade de remodelação óssea e devido a introdução desses medicamentos, pode ocorrer diminuição de suprimento nutritivo na região¹⁵.

Dessa maneira, não somente pacientes que realizaram recentemente cirurgias de instalação de implantes dentários, mas também pacientes que já possuíam implantes instalados a um determinado maior período, podem desenvolver OAM. Sendo assim, é de fundamental importância que o responsável médico legal de cada caso explique antes do início do tratamento com os antitumorais que eles possuem efeitos colaterais em ambos os casos de implantes, sem que haja total predileção com o tempo de instalação implante dentário.

Sobre os tipos de exames hematológicos, o teste de CTX apresentou resultados confusos com relação ao quadro clínico do paciente. Pois o mesmo pode sofrer influências externas, como por exemplo o tipo de alimento ingerido pelo paciente. Além disso, o mesmo pode ainda sofrer variações de acordo com a idade e sexo. Dessa maneira, a imprecisão do resultado se torna algo preocupante, pois seria um exame norteador para critério de avaliação sobre riscos de início e desenvolvimento do processo osteonecrotico a partir de medicamentos antitumorais¹.

5. CONCLUSÃO

O risco de osteonecrose em pacientes que fazem uso de medicamentos antitumorais é algo que deve ser estudado mais a fundo, visto que é um tema na qual a imprecisão é algo notável apesar do avanço científico. Observa-se que existem diversas maneiras de abordagens para o tratamento da OMAM, e que cada estágio contara com uma conduta diferenciada. Entretanto, mesmo que um determinado número de pacientes esteja classificado no mesmo estágio, o proceder de cada atendimento deverá ser realizado de forma individualizada. Sendo assim, caberá o cirurgião-Dentista juntamente com o médico responsável de cada paciente, que realizem uma avaliação criteriosa para que seja traçado um atendimento adequado que entregue uma abordagem de melhores benefícios. Entre início, decorrer e fim de cada tratamento, é importante e indispensável a participação de uma equipe multiprofissional, contando com oncologistas e psicólogos para que assim seja entregue um suporte completo para cada paciente.

6. REFERÊNCIAS

[1] Oliveira A. Eficácia do CTX em prever o risco de

desenvolver osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos. 2016.

- [2] Akers RM, Denbow DM. Bones and Skeletal System. Anatomy & Physiology of Domestic Animals. 2008; 131–68.
- [3] Andia DC, Cerri PS, Spolidorio LC. Tecido ósseo: aspectos morfológicos e histofisiológicos. Revista de Odontologia daUNESP. 2006; 191–8.
- [4] Anesi A, Generali L, Sandoni L, Pozzi S, Grande A. From osteoclast differentiation to osteonecrosis of the jaw: Molecular and clinical insights. Int J Mol Sci [Internet]. 2019; 20(19):4925.
- [5] Dal K. Efficacy of the C-terminal telopeptide test in predicting the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. International journal of oral and maxillofacial surgery. 2017; 46:151–6.
- [6] Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. Mayo Clin Proc [Internet]. 2008; 83(9):1032–45.
- [7] Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? Oral Dis [Internet]. 2018; 24(1–2):238–42.
- [8] Fleisher K. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology. and endodontics. 2010; 509–16.
- [9] Fliefel R. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015; (5):568–85.
- [10] Franchi S, Bruccoli M, Boffano P, Dosio C, Benech A. Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. J Stomatol Oral Maxillofac Surg [Internet]. 2020; 121(4):344–6.
- [11] Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes: Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. Int J Clin Pract [Internet]. 2012; 66(12):1139–46.
- [12] Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemmann W, Grätz K-W. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. Clin Oral Investig [Internet]. 2013; 17(1):167–75.
- [13] Junior CD, Casado P, Barbosa ESP. Osteonecrose associada aos Bifosfonato na odontologia. Periodontia. 2007; 17:24–30.
- [14] Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, 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. J Clin Densitom [Internet]. 2017; 20(1):8–24.
- [15] Kwon T. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonates treatment. Clin Oral Implants Res. 2014; (5):632–40.
- [16] Lombard T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: New insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. Stem cells international. 2016.
- [17] Marx RE, Cillo JE, Jr, Ulloa JJ. Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. 2007; 65(12):2397–410.
- [18] Olzinger D. Effect of dental implants on

- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and Maxillofacial Surgery*. 1937; 10.
- [19] Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2018; 69:177–87.
- [20] Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, et al. Infection as an important factor in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)* [Internet]. 2021; 57(5):463.
- [21] Paiva CLOC. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática. *Society and Development*. 2015;
- [22] Rollason V, Laverrière A, MacDonald LCI, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016; 2(2):CD008455.
- [23] Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006; 102(10):433–41.
- [24] Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2022; 80(5):920–43.
- [25] Ruggiero S. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72:1938–56.
- [26] Santos A. Influência dos bifosfonatos na indução da osteonecrose: uma revisão da literatura. Publicado em Congresso Internacional em Saúde. 2021.
- [27] Shibahara T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med* [Internet]. 2019; 247(2):75–86.
- [28] SUZUKI, K; et al. Current topics in pharmacological research on bone metabolism: inhibitory effects of bisphosphonates on the differentiation and activity of osteoclasts. *Journal of pharmacological sciences*. 2006; 100(3):189–194.
- [29] Szulc P. Best practice & research. *Biology and assessment tools*. 2018; 32:725–38.
- [30] Velaski D. Etiopatogenia da osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos. *Revista Biosáude*, 2020; 22(2):84–96.
- [31] Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, Osteonecrosis LK, Diagnóstico DLMRCEUDM, Tratamiento Y. *Rev. Rev CES Odont*. 2018; 31(2):48–63.
- [32] Vogt-Ferrier N. Interventions for treating osteonecrosis of the jaw bones associated with bisphosphonates. Chichester, UK; Ltd: John Wiley & Sons; 2010.
- [33] Watts NB. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clin Chem* [Internet]. 1999; 45(8):1359–68. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1093/clinchem/45.8.1359>