

# Ciência Atual

Revista Científica  
Multidisciplinar das  
Faculdades São José

2019

Volume 13 | Nº1



FACULDADES  
SÃO JOSÉ

ISSN 2317-1499

**Sônia Luiza Filgueira**

Aluna do 5º ano do curso de graduação em odontologia, UNIFESO - 2018/2, Teresópolis, RJ, Brasil

**Victor Luiz Cunha dos Santos**

Aluno do 6º período do curso de graduação em odontologia das Faculdades São José, Realengo, RJ, Brasil

**Agustín Miguel Rodrigues de Lima**

Docente de anatomia do curso de graduação em odontologia, UNIFESO, Teresópolis, RJ, Brasil

**Emmanuel Pereira Escudeiro**

4Aluno do curso de especialização em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial, Faculdade de Odontologia, UNIFESO, Teresópolis, RJ, Brasil

**Jonathan Ribeiro da Silva**

Docente do curso de graduação da Faculdade de Odontologia, UNIFESO, Teresópolis, RJ, Brasil, e Faculdades São José, Realengo, RJ, Brasil

**Sylvio Luiz Costa de Moraes**

Docente do curso de graduação das Faculdades São José, Realengo, RJ, Brasil



## RESUMO

A osteonecrose é uma alteração patológica óssea que se dá pela morte do tecido ósseo, sem infecção prévia. A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos teve seu primeiro relato em 2003 por Marx, mas atualmente sua nomenclatura foi modificada pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS – Position Paper, 2014) para osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), mantendo sua descrição como um efeito adverso de fármacos – entre eles os corticóides, terapia antiangiogênica, antirreabsortivos, destacando-se os bisfosfonatos. Esses atuam sobre a vascularização e remodelação óssea, principalmente na atividade osteoclástica, podendo gerar áreas de exposição óssea necrótica. Assim, representam um grupo de medicamentos que são prescritos nas mais diversas situações, desde os pacientes com patologias ósseas até os oncológicos. Pacientes que os utilizam, tem prevalência de 1 a 10% para aqueles que utilizam a via endovenosa, enquanto os que utilizados por via oral apresentam prevalência inferior a 0,05%, demonstrando-se como uma complicação de difícil manuseio. Este estudo apresenta como objeto a correlação do uso dos bisfosfonatos com a osteonecrose maxilar, diante disso, o objetivo foi realizar uma revisão de literatura quanto a MRONJ, ressaltando as manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos nas suas variadas particularidades. Como metodologia foi realizado um levantamento bibliográfico no período de 2003 à 2018, com livros e artigos científicos encontrados nas bases de dados PubMed, Medline e Scielo. Com base na revisão da literatura realizada, foi possível concluir que a MRONJ é uma complicação severa e crescente, onde a prevenção representa a melhor estratégia no manuseio da mesma, merecendo atenção de forma integrada por equipes multidisciplinares, devido à sua gravidade e impacto na qualidade de vida dos afetados.

**PALAVRAS-CHAVE:** Osteonecrose; Bisfosfonatos ; Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos.

## ABSTRACT

Osteonecrosis is a pathological bone change that occurs by the death of bone tissue without previous infection. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws was first reported in 2003 by Marx, but today its nomenclature has been modified by the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS - Position Paper, 2014) for Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), maintaining its description as an adverse drug effect - among them corticosteroids, antiangiogenic therapy, antiresorptive drugs, especially bisphosphonates. These, act on the vascularization and bone remodeling, mainly in the osteoclastic activity, being able to generate areas of necrotic bone exposure. Thus, they represent a group of medications that are prescribed in the most diverse situations, from the patients with bone pathologies to the oncological ones. Patients who use them, have a prevalence of 1 to 10% for those who use the intravenous route, while those who use orally present a prevalence of less than 0.05%, proving to be a complication that is difficult to handle. The purpose of this study was to correlate the use of bisphosphonates with maxillary osteonecrosis. The objective was to carry out a literature review on MRONJ, emphasizing bisphosphonates, in their varied characteristics. As a methodology, a bibliographic survey was carried out from 2003 to 2018, with books and scientific articles found in PubMed, Medline and Scielo databases. Based on a review of the literature, it was possible to conclude that MRONJ is a severe and increasing complication, where prevention represents the best strategy in the management of MRONJ, deserving integrated attention by multidisciplinary teams due to its severity and impact on quality affected.

**KEY WORDS:** Osteonecrosis; Bisphosphonates; Medication related osteonecrosis of the jaw

## RESUMEN

La osteonecrosis es una alteración patológica ósea que se da por la muerte del tejido óseo, sin infección previa. La osteonecrosis de los maxilares asociada a los bisfosfonatos tuvo su primer relato en 2003 por Marx, pero actualmente su nomenclatura fue modificada por la American Association of Oral y Maxilofacial Surgeons (AAOMS - Position Paper, 2014) para osteonecrosis de los maxilares relacionados con medicamentos (MRONJ), manteniendo su descripción como un efecto adverso de fármacos - entre ellos los corticoides, terapia antiangiogénica, antirreabsortivos, destacándose los bisfosfonatos. Estos actúan sobre la vascularización y remodelación ósea, principalmente en la actividad osteoclástica, pudiendo generar áreas de exposición ósea necrótica. Así, representan un grupo de medicamentos que se prescriben en las más diversas situaciones, desde los pacientes con patologías óseas hasta los oncológicos. Los pacientes que los utilizan, tienen prevalencia de 1 a 10% para aquellos que utilizan la vía endovenosa, mientras que los que se utilizan por vía oral presentan prevalencia inferior al 0,05%, demostrándose como una complicación de difícil manejo. Este estudio presenta como objeto la correlación del uso de los bisfosfonatos con la osteonecrosis maxilar, ante ello, el objetivo fue realizar una revisión de literatura en cuanto a MRONJ, resaltando los bisfosfonatos, en sus variadas particularidades. Como metodología se realizó un levantamiento bibliográfico en el período de 2003 a 2018, con libros y artículos científicos encontrados en las bases de datos PubMed, Medline y Scielo. Con base en la revisión de la literatura realizada, fue posible concluir que la MRONJ es una complicación severa y creciente, donde la prevención representa la mejor estrategia en el manejo de la misma, mereciendo atención de forma integrada por equipos multidisciplinares, debido a su gravedad e impacto en la calidad de vida de los afectados.

**KEY WORDS: Osteonecrosis; Bisfosfonatos; Osteonecrosis de los maxilares relacionados con los medicamentos**

## INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos (BFS) são uma classe de drogas largamente usadas para o tratamento de doenças envolvendo desordens ósseas, como osteoporose, doença de Paget e osteólise associada à metástase ósea (HUGUENIN et al, 2016). Este agente inibe a reabsorção óssea através de interações com os osteoclastos, que são células responsáveis por mediar este processo absorptivo (ANDRADE, 2014; ZUSHI et al., 2017).

A osteonecrose dos maxilares é uma condição consequente de uma grande variedade de fatores locais e sistêmicos que comprometem o fluxo sanguíneo ósseo. Dentre estes fatores, destacam-se as hemoglobinopatias, defeitos nos sistemas trombolítico e fibrinolítico, alcoolismo, lúpus eritematoso sistêmico e corticosteróides. Recentemente, os BFS têm sido associados ao aumento da incidência da osteonecrose dos maxilares (POUBEL et al., 2012; HUPP; ELLIS e TUCKER, 2015).

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) pode ser definida como um desenvolvimento inesperado de necrose em cavidade oral, que não cicatriza em menos de oito semanas, em pacientes que recebem ou receberam administração sistêmica de BFS ou outras drogas antireabsortivas, mas que não receberam radioterapia de cabeça e pescoço. Esta condição é caracterizada pela necrose avascular do osso da cavidade oral e é comumente associada a um aumento local de volume e liberação de material purulento. Além disso, é uma condição que pode aparecer espontaneamente ou após um procedimento odontológico (SASAKI, 2008; FARIA, 2010).

Essa complicação foi descrita primeiramente em 2003 pelo prof. Robert Marx, no qual pacientes receberam aminobisfosfonatos e desenvolveram necrose em mandíbula e maxila, e desde então, diversos outros casos foram publicados (MARX, 2003).

O objetivo principal foi realizar uma revisão de literatura quanto a MRONJ, ressaltando as manifestações clínicas da osteonecrose induzida por medicamentos nas suas variadas particularidades.

## REVISÃO DE LITERATURA

A MRONJ definida por Faria (2010), como um desenvolvimento inesperado de necrose em cavidade oral. Osteonecrose dos maxilares significa uma alteração patológica óssea que é ocasionada pela morte do tecido ósseo e da medula óssea, não associada a um quadro infeccioso prévio.

Segundo Bamias et al. (2005), a osteonecrose é referida como a necrose do osso, como resultado de um ineficaz suprimento sanguíneo das áreas afetadas, o que pode aparecer após o início do tratamento com BFS (4 meses), como pode se revelar seis anos após o início do mesmo.

É uma situação decorrente de uma ampla variação de fatores locais e sistêmicos que comprometem o fluxo sanguíneo ósseo. Podendo ser explicado por fatores como: hipovascularização, interrupção vascular mecânica (fratura) e fármacos – entre eles corticosteróides, os BFS, outros antirreabsortivos (denosumabe) e terapias anti-angiogênicas. Dentre estes fatores, destacam-se os corticosteróides, alcoolismo, lúpus eritematoso sistêmico, as hemoglobinopatias, defeitos nos sistemas trombolítico e fibrinolítico. O crescimento da incidência da osteonecrose dos maxilares ultimamente tem sido associado excessivo uso dos BFS (SASAKI, 2008; ORLANDINI, 2009; POUBEL et al., 2012; HUPP; ELLIS e TUCKER et al., 2015).

A AAOMS (2014) elaborou uma Task Force (força tarefa) definindo MRONJ pela presença cumulativa das três características seguintes: 1. Terapia atual ou passada com BFS ou outros antirreabsortivos, 2. Exposição de osso necrosado na região maxilofacial que persiste por oito ou mais semanas, e 3. Ausência de história de radioterapia da cabeça e do pescoço.

A MRONJ pode ficar assintomática por várias semanas, meses ou anos ou pode apresentar alguns sinais e sintomas antes do desenvolvimento clínico da osteonecrose, que maioria das vezes é desencadeado por inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes. Primeiramente o diagnóstico da MRONJ é pautado na história e no exame clínico do paciente. Os primeiros sinais e sintomas relatados são dor profunda no osso e mobilidade dental sem relação com doenças periodontais, traumas dentais ou outras lesões, como aumento de volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreção em boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica e fistula sinusal (FARIA, 2010; PASSERI; BERTELO e ABUABARA, 2011; AAOMS, 2014; FARSOON, 2016).

Ruggiero, Mehrotra e Rosenberg (2004) também propuseram uma classificação clínica da osteonecrose relacionada a esses fármacos em três estágios: Estágio 1 se caracteriza pela exposição e necrose óssea assintomática; Estágio 2, por exposição e necrose óssea associada a dor e infecção; Estágio 3, mostrando tecido ósseo necrótico e exposto em pacientes com dor, infecção, fratura patológica, fistula extraoral e extensa osteólise. (Tabela 1)

Clinicamente essa doença se apresenta como exposição do osso alveolar, a qual pode ocorrer espontaneamente ou devido a um procedimento cirúrgico invasivo, como, exodontia, cirurgia periodontal ou cirurgia de implante dental, porém pode-se citar também como fator predisponente ao desenvolvimento dessa doença, trauma oral, infecção, além da má higiene oral (FARIA, 2010)

São inúmeros os sinais clínicos da doença na cavidade oral. Normalmente, a exposição óssea necrótica na maxila e/ou mandíbula apresenta-se rodeada por mucosa inflamada, podendo existir infecção secundária e oscilar de poucos milímetros a áreas maiores. Outro achado frequente é um odor fétido, característico de necrose, principalmente em doentes com grandes áreas de exposição óssea, o que pode até dificultar a vida destes doentes em sociedade (MARX et al., 2005). ( Figuras 1-3)

No início da MRONJ não é possível detectar manifestações radiográficas, mas em fases avançadas (extenso envolvimento ósseo), a osteonecrose apresenta características possíveis de serem identificadas radiograficamente (KUMAR; MERU e SEDGHIZADEH, 2008; AZEVEDO, 2012).

Para Kumar, Meru e Sedhizadeh (2008) e Azevedo (2012), quando a osteonecrose está instalada pode observar-se uma área osteolítica mal definida com destruição da cortical e perda da trabeculação esponjosa e densidade óssea (imagem típica de osteomielite). A osteonecrose menos avançada ou restrita a pequenas áreas de exposição óssea (<1cm) podem ser indetectáveis em radiografias panorâmicas, mas em tomografias computadorizadas já se pode averiguar os sinais de destruição óssea decorrentes deste processo. (Figura 4-5)

A aparência radiográfica interna da estrutura é complexa e resulta numa combinação de esclerose óssea e destruição ao redor dos dentes e crista alveolar. O padrão mais radiopaco e esclerótico é prevalente. A tomografia computadorizada ajuda no diagnóstico diferencial das metástases ósseas, revelando a exata extensão das alterações ósseas e estrutura interna e a presença de sequestros (SAAD; CLARKE e COLOMBEL, 2006; AZEVEDO, 2012). Segundo Luz (2007), esses recursos de imagem, contudo, não são capazes de diferenciar a MRONJ de outras causas de exposição óssea nos maxilares, como a osteorradionecrose, osteonecrose dos maxilares relacionada à osteomielite ou osteonecrose induzida por esteróides.

Como exame complementar, existe também o teste do CTx (telopectídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico, marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise de colágeno tipo I, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de MRONJ (SAWATARI; MARX, 2007; LUZ, 2007; LAZAROVICI; YAHALOM e TAICHER, 2010; KUNCHUR; NEDD e HUGHES, 2009; FLICHY-FERNÁNDEZ et al., 2011; DUPLAT; COSTA e FALCÃO, 2012; O' CONELL; IKEAGWANI e KEARNS, 2012; MCCLUNG et al., 2013).

Recomenda-se que os pacientes com valores de CTx inferiores a 150 pg/mL entrem em contato com o médico que os assiste e que seja considerada a possibilidade de suspensão da droga por um período de 4–6 meses. Após esse período, o teste deve ser repetido, e se o valor ainda estiver abaixo de 150 pg/mL a recomendação da literatura é que se estenda o tempo de suspensão da droga por um período de 6–9 meses (MARX, CILLO e ULLOA, 2007; LUZ, 2007).

Quando os valores do CTx não forem superiores a 150 pg/mL e a suspensão da droga não for possível, as orientações para o paciente quanto ao risco de desenvolvimento de MRONJ devem ser reforçadas (MARX; CILLO e ULLOA, 2007; LUZ, 2007).

O tratamento da MRONJ é bastante diversificado, controverso e desafiador, visto que nenhum tratamento efetivo tem sido proposto até o momento. O protocolo é direcionado para cada caso dependendo do grau clínico da doença. O tratamento é integrado e envolve o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, antissépticos bucais, como a clorexidina a 0,12% (ELAD et al., 2006; LAZAROVICI; YAHALOM e TAICHER, 2009), debridamento local da ferida, sequestrectomia, cirúrgica (ABU-ID; WARNKE e GOTTSCHALK, 2008; AL-MASEM et al., 2011; AGRILLO et al., 2017) uso de plasma rico em plaquetas, oxigenação hiperbárica e terapia fotodinâmica (FREIBERGER, 2009; FARIA, 2010; VESCOVI et al., 2012; MEIRA, 2013; PINTO 2016; TARTAROTI et al., 2018).

No tratamento de paciente com diagnóstico ou não de osteonecrose deve-se levar em conta se o doente já se encontra em tratamento com bisfosfonatos ou se ainda vai iniciar. Essas reflexões são mandatórias na intervenção clínica do CD que terá basicamente duas perspectivas: uma mais preventiva e outra mais terapêutica (AAOMS, 2014).

Segundo Ruggiero et al. (2014) e AAOMS (2014), o tratamento pode restringir-se a proporcionar analgesia e conter a progressão da doença. Em um teste de se estabelecer uma melhor tática terapêutica direcionada para cada estágio da doença, classificou os enfermos conforme o risco de desenvolverem MRONJ, tal como as medidas terapêuticas a estabelecer com esse risco (Tabela 2).

É importante distinguir e ressaltar que a MRONJ por BFS administrados por via oral parece ser menos frequente, menos grave e responde melhor ao tratamento com suspensão da droga e debridamento cirúrgico. Os pacientes que recebem a droga por via oral parecem ter maior chance de melhora quando há intervalo no uso do medicamento (BROZISKI et al., 2012).

Ainda para Marx, Cillo e Ulloa (2007), Brozoski et al. (2012), McClung et al. (2013), Meira (2013), Watters, Hansen e Williams (2013), a afirmação de que a interrupção do bisfosfonato (“Drug Holiday”) por três meses antes da cirurgia, como indicado pela AAOMS em 2009, poderia modificar ou não o risco de o paciente desenvolver MRONJ é controversa. Por justificativa que os BFS apresentam meia-vida longa, cerca de 10 anos, no qual seu uso prolongado resulta em acúmulo substancial da droga no esqueleto (GUTTA; LOUIS, 2007; BROZISKI et al., 2012).

Como os índices de sucesso são variáveis, faz-se necessário ter como foco principal a prevenção, sendo o ideal a eliminação de focos de infecção antes do início da terapia, aliado a um controle clínico e imaginológico periódico e criterioso. Contudo, para melhor diagnóstico e tratamento dos pacientes deve existir um consenso simultâneo entre o médico especialista da patologia e o cirurgião-dentista (FARIA, 2010; VOSS, 2017).

## DISCUSSÃO

A MRONJ representa uma complicação óssea, que tem despertado inúmeros estudos abordando a relação da osteonecrose dos maxilares com a utilização de drogas antiangiogênicas, porém ainda necessita de maior atenção interdisciplinar na atualidade (POUBEL et al., 2012).

Essa patologia está associada a uma diversidade de agentes causais, trauma local, procedimentos odontológicos invasivos, uso de corticóides, drogas antiangiogênicas, incluindo os BFS. Esses são considerados como classe de compósitos largamente usados para o tratamento de desordens de metabolismo ósseo e oncológicas (POUBEL et al., 2012; DUPLAT; COSTA e FALCÃO, 2012).

Esse assunto ainda demonstra-se controverso, a começar pelo mecanismo de ação dos BFS, cujo Ruggiero, Mehrotra e Rosenberg (2004) descreveram que este fármaco atua afetando o turnover ósseo em nível tecidual, inibindo a reabsorção óssea; em nível celular, inibindo o recrutamento de osteoclastos, diminuindo o tempo de vida destes e inibindo sua atividade no osso e ainda em nível molecular, modulando a função dessas células. Entretanto, Woo, Hellstein e Kalmar (2006) diminuíram o mecanismo à presença do átomo de nitrogênio: os BFS que possuem este átomo geram um fator de inibição de osteoclastos, reduzindo a ação e o recrutamento dessas células, enquanto os que não possuem este átomo provocam a apoptose dos osteoclastos.

Outra questão que gera diferentes opiniões é a patogênese da MRONJ, Marx et al. (2005) propõem que os BFS se acumulam nos ossos gnáticos por ser uma área rica em remodelação óssea e alta vascularização, devido a função mastigatória, que leva grande força ao redor do ligamento periodontal. Migliorati et al. (2005), Azevedo (2012), Passeri, Bertolo e Abuabara (2016), Farsoun (2016), apontam a mucosa bucal como um fator, pelo aspecto fino e fragilidade, podendo sofrer traumatismos facilmente. Para Marx (2003), Migliorati et al. (2005), Caldas, Pontes e Antunes (2009) a complicação pode ser causada de acordo com o tipo de BFS e o tempo de uso. Assim uma série de fatores são apontados, mas é a tríade: via de administração, dose e frequência que se destaca para AAOMS (2014). Outras também são citadas como, a presença ou não de nitrogênio no radical R2, a propriedade antiangiogênica dos BFS associada à de outros fármacos ou à presença de comorbidades, que podem aumentar o risco de persistência e progressão desta condição. Dessa forma, sua patogênese continua incerta (DIEL et al., 2007; RUGGIERO et al., 2009; DUPLAT; COSTA e FALCÃO, 2012; AAOMS, 2014), apesar de vários casos se desenvolverem espontaneamente (MEIRA, 2013).

McClung et al. (2013) recomendam que a suspensão temporária da terapia com BFS deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco de fraturas, tipo de droga usada e sua potência. Ruggiero, Mehrotra e Rosenberg (2004) e Watters et al. (2013) não encontraram diferenças estatísticas no curso da doença em pacientes que interromperam o uso de BFS. Marx, Cillo e Ulloa (2007) recomendam Drug Holiday de 4 a 6 meses antes de procedimentos cirúrgicos.

Já o documento de posição da AAOMS (2014) relata que em 2009 recomendou a descontinuação dos BFS orais por 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia odontológica invasiva - condições sistêmicas permitidas. Mas com o relato da ADA Council on Scientific Affairs (2011) passa a apoiar que pacientes que recebem doses cumulativas mais baixas de BFS (<2 anos) podem continuar a terapia anti-reabsortiva durante o tratamento odontológico invasivo. E pacientes com maior risco de desenvolver MRONJ, incluindo aqueles com maior exposição, doses cumulativas mais altas de BFS (> 4 anos), e aqueles com fatores de risco de comorbidade, tais como a artrite reumatóide, a exposição prévia ou a corrente de glucocorticóides, a diabetes e tabagismo, podem suspender a terapia até que o sítio tenha cicatrizado (AAOMS, 2014; PINTO, 2016).

Sendo assim, mantém-se incerto o estabelecimento de um intervalo seguro entre a suspensão da medicação e o início de procedimentos odontológicos invasivos (POUBEL et al., 2012; DUPLAT; COSTA e FALCÃO, 2012; MEIRA, 2013; PINTO, 2016). Contudo, o acompanhamento do paciente através do teste sérico CTx proposto por Sawatari e Marx (2007) aparenta ser um método seguro para evitar posteriores complicações decorrentes dos procedimentos a serem realizados. Apontando a relação risco - benefício. A interrupção do tratamento com BFS também não demonstra ter impacto na suspensão do aparecimento de necrose ósseas, caracterizando a alta durabilidade dos efeitos da substância.

Não há um consenso na literatura quanto à melhor opção de tratamento, mas inúmeras técnicas de prevenção são destacadas na maioria dos estudos. É essencial que os profissionais de saúde envolvidos com a utilização dos BFS estejam com bastante embasamento teórico sobre seus riscos e efeitos colaterais, incluindo a MRONJ. O Cirurgião-Dentista deve apresenta-se apto a diagnosticar, prevenir e tratar tal complicação (MEIRA, 2013).

Para Freiburger (2009) e Pinto (2016), a oxigenação hiperbárica atua como adjuvante à cirurgia e aos antibióticos, pode ter utilidade no tratamento de MRONJ, pois produz espécies reativas de oxigênio e nitrogênio que modulam positivamente as moléculas sinalizadoras intracelulares envolvidas no turnover ósseo. Sua eficácia no tratamento de MRONJ está atualmente sob investigação.

O Plasma Rico em Plaquetas (PRP) é um concentrado autólogo de plaquetas humanas e uma fonte de diversos fatores de crescimento que podem beneficiar a cicatrização dos tecidos e a reparação óssea (PINTO, 2016).

Ainda que o assunto tenha ganhado significativo progresso, o manejo da MRONJ ainda é baseado na prevenção, por ainda não existir uma estratégia de tratamento definitiva qualificada em reverter a osteonecrose quando já inserida, resultando em uma alta morbidade para estes pacientes. (DE LIMA et al., 2015; VOSS, 2017).

## CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura realizada, foi possível perceber que a MRONJ é uma patologia rara, mas que merece atenção, devido ao aumento significativo de casos e a gravidade de suas manifestações clínicas.



## REFERÊNCIA

1. AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.
2. AGRILLO, A. F. F et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. v. 16, n. 12, p. 1741-7. 2012.
3. 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. 8580-7, Dec, 2005.
4. BAUER, J. S et al. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *Journal of Cranio maxillofacial Surgery*. v. 40, n. 3, p. 277-82, 2012.
5. BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*. v. 52, n. 2, p. 260-270, 2012.
6. DIEI et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates?. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. v. 64, n. 3, p. 198-207, Dec. 2007
7. DUPLAT, C. B.; COSTA, D. D. e FALCÃO, A. F. Pereira. Osteonecrose em maxilares induzida por bisfosfonatos: farmacologia e condutas clínicas. *Rev.Saúde.Com*. v.8,n.2, p. 69-78, 2012.
8. ELAD, S. et al. Osteomyelitis and necrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates: A comparative study focused on multiple myeloma. *Clin Lab Haematol* . v. 28, n. 6, p. 393-398. 2006.
9. FREIBERGER J. J. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. v. 67, n. 5, p. 96-106, May. 2009.
10. GUTTA, R.; LOUIS, P. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *J Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. v.104, n.2, p. 186-93, Aug. 2007.
11. HUGUENIN, H.; ALMEIDA, J.S.; SILVA, J.R.; MOURÃO, C.F.; MEIRA, R.; Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Rev. Ciência Atual*, v. 8, n. 2, p. 2-11, 2016.
12. KIMMEL, D.B. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*. v. 86, n.11, p.1022-1033, 2007.
13. KUMAR,S.K.; MERU, M.; SEDGHIZADEH, P.P. Osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy: a case series. *J Contemp Dent Pract*. v. 9, n.1,p. 63-9.2, 2008.
14. KUNCHUR, R.; NEED, A.; HUGHES, T. Clinical Investigation of CTerminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. v.67, p.1167-1173, 2009.
15. LAZAROVICI,T.S.; YAHALOM,R.; TAICHER,S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Single-Center Study of 101 Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. v. 67, p.850-855. 2009.
16. MARIOTTI, A. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Education*. v. 72, n. 8, p. 919-929, 2008.

17. MARTINS, M. A et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.*v.48, n. 1, p. 79-84, 2012.
18. MARX, R. E. Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. 2. ed, 2011. p. 1-13.
19. MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* v. 61, n. 9, p. 1115- 1117, 2003.
20. MARX, R. E; CILLO, J.E. Jr. ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate- induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* v. 65, n. 12, p. 2397-2410, 2007.
21. MARX, R.E. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *Int J Oral Maxillofac Implants.* v. 29, n. 2, p. 247-258. 2014.
22. MARX, R.E. et al. Bisphosphonate-related exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* v. 63, n. 11, p. 1567–75, 2005.
23. McClung, M. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* v. 126, n.1, p. 13-20, Jan. 2013.
24. MEHROTRA, B.; RUGGIERO, S.L. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *American Society of Hematology.* v. 515, p. 356-60, 2006.
25. MIGLIORATI, C. A. et al. Managing the care of patients with bisphosphonate – associated osteonecrosis: an American academy of oral medicine position paper. *J AM Dent Assoc.* v.136, n.12, p.1658-68, 2005.
26. O'CONNELL, J.E.; IKEAGWANI, O.; KEAMS, G.J. A role for C-terminal crosslinking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery. *Ir J Med Sci.* v. 181, n. 2, p. 237- 42, Jan. 2012.
27. PASSERI, L.A.; BERTOLO, M.B.; ABUABARA, A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol.* v. 51, n. 4, p. 401-7, 2011.
28. POUBEL, V. L. N et al. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Mxilo-Fac., Camaragibe.* v. 12, n. 1, p. 33-42, jan/mar. 2012.
29. RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg,* v.35, p. 119-30, 2009.
30. RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.*v. 72, n. 10, p. 1938-56, 2014.
31. RUGGIERO, S.L.; MEHROTRA, B.; ROSENBERG, T.J. Engroff SI Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg,* v.62, n.6, p.27-34, 2004.

## LISTA DE FIGURAS

Tabela 1: Estágios e Estratégias de tratamento

Fonte: Ruggiero et al., (2014).

Estágio	Estratégia de Tratamento
Categoria de risco Paciente em uso de BFT oral ou EV, sem osso necrótico aparente	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sem tratamento indicado</li> <li>Orientação ao paciente</li> </ul>
Estágio 0 Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com achados clínicos e sintomas não específicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Controle sistêmico, com analgésicos e antibióticos</li> </ul>
Estágio 1 Osso exposto necrótico em paciente assintomático e sem evidência de infecção	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bochechos antibacterianos</li> <li>Acompanhamento clínico trimestral</li> <li>Orientação ao paciente e revisão das indicações de uso contínuo de BFT</li> </ul>
Estágio 2 Osso exposto necrótico com infecção evidenciada por dor e eritema, com ou sem drenagem purulenta	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tratamento sintomático com antibiótico VO</li> <li>Bochechos antibacterianos</li> <li>Controle da dor</li> <li>Debridamento superficial para alívio de irritação da mucosa</li> </ul>
Estágio 3 Osso exposto necrótico em paciente com dor e eritema e um ou mais dos seguintes: osso exposto necrótico além da região alveolar, tais como borda inferior ou ramo da mandíbula, seio maxilar ou zigoma, resultando em fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucossinusal ou nasal, ou osteólise extendendo-se ao bordo inferior da mandíbula ou ao assoalho do seio maxilar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bochechos antibacterianos</li> <li>Terapia antibiótica e controle da dor</li> <li>Debridamento/tessecção cirúrgica para alívio prolongado de dor e infecção</li> </ul>

Imagem 1: Caso de paciente com osteonecrose em maxila estágio 3



Imagem 2: : Caso de paciente com osteonecrose em mandíbula estágio 2



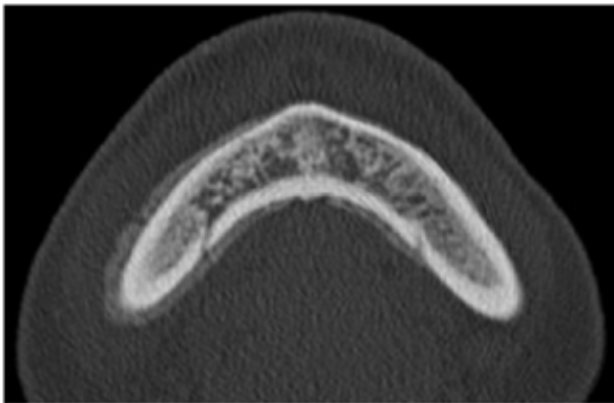
*Imagem 3: Caso de paciente com osteonecrose em mandíbula estágio 3*



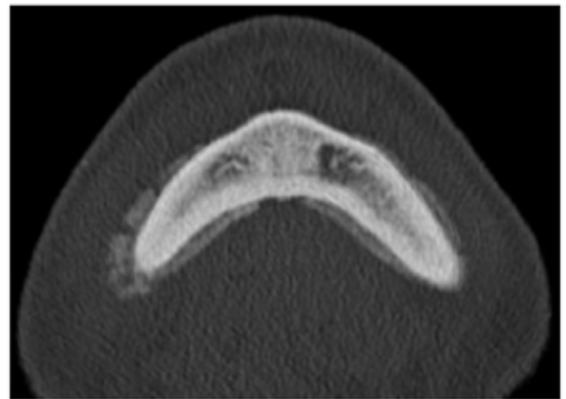
*Imagem 4: Tomografia Computadorizada osteonecrose em mandíbula*



*Imagem 5: Osteonecrose com sinais de espessamento reacional do periósteo e marfinização óssea*



*Imagem 6: Osteonecrose com sinais de espessamento reacional do periósteo*







**[www.saojose.br](http://www.saojose.br) | (21) 3107-8600**

Av. Santa Cruz, 580 - Realengo - Rio de Janeiro