

**CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIGUAIACÁ
GRADUAÇÃO DE ODONTOLOGIA**

ANDRESSA GABRIELA GLEDEN

**OSTEONECROSE NOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DOS
MEDICAMENTOS ANTIANGIOGÊNICOS**

GUARAPUAVA

2023

ANDRESSA GABRIELA GLEDEN

**OSTEONECROSE NOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DOS
MEDICAMENTOS ANTIANGIOGÊNICOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito para obtenção do título de Cirurgião Dentista pelo Centro Universitário UniGuairacá de Guarapuava.

Orientadora: Prof. Liziane Cattelan Donaduzzi

GUARAPUAVA

2023

AGRADECIMENTOS

Devo demonstrar primeiramente a gratidão que tenho a Deus, por todos esses anos acadêmicos ter me protegido, me dado saúde, forças e confiança para acreditar no meu sonho e lutar por alcançar aquilo que acredito.

Agradeço especialmente ao meu pai Ilson José Gleden e a minha mãe Janete Pulicha Gleden. Vocês nunca mediram esforços para realizar meus sonhos e vontades. Tudo o que pedi vocês sempre fizeram o possível e o impossível para tornar real. Deram-me o seu melhor, me educaram e me ensinaram a nunca desistir dos meus sonhos. Todas as palavras do mundo não seriam suficientes para expressar minha gratidão, sem vocês nada disso seria possível. Eu amo tanto vocês.

Gostaria de agradecer à minha orientadora e professora Liziane Cattelan Donaduzzi pelo seu apoio contínuo ao meu estudo, por sua paciência, motivação, e por estar sempre a disposição em me ajudar com as minhas dúvidas. Eu não poderia imaginar ter uma orientadora melhor para a minha pesquisa. Obrigada por ter aceitado o meu convite e por acreditar em mim. Eu realmente aprendi muito com você.

Agradeço a todos os amigos que tornaram minha jornada acadêmica ainda mais especial. Foi um percurso repleto de desafios, dificuldades e muito sacrifício. Ter cada um de vocês ao meu lado foi minha grande sorte.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Anti-VEGF	Anti-fator de crescimento endotelial vascular
aPDT	Terapia antimicrobiana fotodinâmica/Antimicrobiane Photodynamic therapy
ATM	Articulação temporomandibular
BFS	Bifosfonatos
CTx	Telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I
OMAB	Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos
OMAM	Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos
VEGF	Vascular endothelial growth fator

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características clínicas e comerciais dos fármacos antiangiogênicos associados a osteonecrose mandibular.....	16
Tabela 2. Estadiamento da OMAM e suas características.....	17
Tabela 3. Tratamento da OMAM conforme estadiamento.....	19

RESUMO

GLEDEN, A.G. **Osteonecrose nos maxilares associada ao uso dos medicamentos antiangiogênicos.** [Trabalho de Conclusão de Curso]. Guarapuava: Centro Universitário UniGuairacá; 2023.

A osteonecrose dos maxilares é uma alteração óssea que pode ser induzida pelo uso de fármacos antiangiogênicos, esse grupo de medicamentos são usados no tratamento de tumores, o qual impede a formação de novos vasos sanguíneos, visando controlar o crescimento tumoral e diminuir a chance de metastização. Os antiangiogênicos mais usados são o Bevacizumabe (Avastin®) e Sunitinibe (Sutent®). O presente trabalho buscou conceituar a osteonecrose associado ao uso de medicamentos, quadro clínico, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção. Foi realizada uma revisão bibliográfica, nas bases de dados LILACS, SCIELO e PubMed. Obteve-se como resultado, a mandíbula é o local mais acometido pela OMAM, a exodontia foi o principal tratamento invasivo causador de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, e o melhor para o paciente que faz uso ou irá iniciar o tratamento com antiangiogênicos é a prevenção. Portanto, compete ao cirurgião dentista ter conhecimento sobre essa patologia, realizar a anamnese completa e iniciar o tratamento preventivo nesses pacientes.

Palavras-chaves: Osteonecrose. Maxila. Inibidores da angiogênese.

ABSTRACT

GLEDEN, A.G. **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of antiangiogenic drugs.** [Completion of course work]. Guarapuava: UniGuairacá University Center; 2023.

Osteonecrosis of the jaws is a bone alteration that can be induced by the use of antiangiogenic drugs, this group of drugs are used in the treatment of tumors, which prevents the formation of new blood vessels, aiming to control tumor growth and reduce the chance of metastasis. The most used antiangiogenics are Bevacizumab (Avastin®) and Sunitinib (Sutent®). The present work sought to conceptualize osteonecrosis associated with the use of medication, clinical picture, diagnosis, staging, treatment and prevention. A literature review was carried out in the LILACS, SCIELO and PubMed databases. As a result, the mandible is the site most affected by OMAM, tooth extraction was the main invasive treatment that caused osteonecrosis of the jaws associated with medications, and the best thing for the patient who uses or will start treatment with antiangiogenics is prevention. Therefore, it is up to the dentist to have knowledge about this pathology, perform a complete anamnesis and initiate preventive treatment in these patients.

Keywords: Osteonecrosis. Jaw. Angiogenesis inhibitors.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	09
2	PROPOSIÇÃO	11
3	METODOLOGIA	12
4	REVISÃO DE LITERATURA	13
	4.1 Conceito, histórico da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos	13
	4.2 Medicamentos inibidores da angiogênese e seus mecanismos de ação	14
	4.3 Quadro clínico, estadiamento da doença e diagnóstico	16
	4.4 Procedimentos odontológicos relacionados a OMAM e tratamento	18
	4.5 Prevenção	19
5	DISCUSSÃO	21
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	25
	REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM), é considerada um efeito colateral extremamente importante que pode gerar lesões bucais, comprometendo o tecido ósseo da maxila e da mandíbula de um usuário regular de certos medicamentos angiogênicos (CAMINHA et al., 2019). Segundo a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)*, para ser diagnosticado com OMAM, o paciente deve apresentar características como tratamento prévio ou atual com medicamentos da classe bifosfonatos (BFS), antirreabsortivos ou agentes antiangiogênicos (VILELA-CARVALHO et al., 2018).

Ela é caracterizada pela exposição de osso necrótico na cavidade oral o qual não cicatriza em um período de 8 semanas, e também pode ter a presença de fístula intra ou extra oral com o mesmo tempo de duração. Além disso, é importante que o paciente não tenha sido sujeito à radioterapia na região da cabeça e pescoço e também que se confirme a ausência de metástases ósseas na região maxilar (PINTO & FIGUEREDO, 2016).

A angiogênese é responsável pela formação de vasos sanguíneos, sendo importante para os tecidos saudáveis, porém em tumores malignos possibilita a nutrição, crescimento desses tumores favorecendo a disseminação nos vasos, podendo culminar em metástases tumorais. Os agentes antiangiogênicos são indicados para os tratamentos de doenças que dependem da neoformação vascular para seu crescimento e metastatização como as neoplasias. Alguns medicamentos antiangiogênicos são o Bevacizumabe (Avastin®) e o Sunitinibe (Sutent®). A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos antiangiogênicos ocorre pela interferência na angiogênese do processo de reparo ósseo, levando à diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos maxilares e resultando no comprometimento da nutrição com consequente necrose e posterior contaminação bacteriana do osso exposto (CAMINHA, et al., 2019).

A OMAM é uma complicação relativamente atual, descrita pela primeira vez por Marx (JUNG; TAE-YOUNG, 2017). Foi no ano de 2003, que o pesquisador apresentou um estudo sobre 36 casos envolvendo pacientes que faziam o uso de medicamentos antirreabsortivos (os bifosfonatos), e com o decorrer do tempo esses pacientes começaram a desenvolver na região de mandíbula e/ou maxila áreas dolorosas de

osso necrótico que fica exposto por dias na cavidade oral, e que não apresenta uma melhora (MARX, 2003). Apesar de ser estudada há quase duas décadas, a fisiopatologia da doença ainda não foi totalmente esclarecida, e ainda não existe um protocolo único de tratamento definido ainda (CAMINHA, et al., 2019).

É essencial que os pacientes que vão iniciar tratamento com os fármacos antiangiogênicos realizem uma avaliação odontológica criteriosa previamente à terapia buscando a adequação da cavidade oral, prevenindo infecções e a necessidade de procedimentos mais invasivos para evitar assim, a osteonecrose dos maxilares. Sendo de suma importância que o profissional cirurgião-dentista que for atender pacientes que fazem uso dessas medicações saiba sobre esse possível efeito colateral e tenha capacidade para manejar e orientar esses pacientes.

2 PROPOSIÇÃO

O presente estudo objetiva conceituar sobre a osteonecrose associado ao uso de medicamentos, citando os medicamentos que causam a mesma, quadro clínico, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção.

3 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica, onde foi realizado uma busca pelos Descritores em Ciências da Saúde – DeCS/MeSH. Esta busca foi feita através da ferramenta “Qualquer Termo”, na qual teve o acesso de todos os descritores em português: “osteonecrose”, “maxila”, “inibidores da angiogênese”. Como também selecionados os descritores em inglês: “osteonecrosis”, “maxila”, “angiogenesis inhibitors”. Foi feita a busca por artigos, utilizando as bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed. A partir disso, foram priorizados os artigos publicados entre os anos de 2015 a 2023.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Conceito, histórico da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (OMAM) é uma condição debilitante rara, mas grave, sendo caracterizada por osso exposto que não cicatriza em pacientes com história ou uso contínuo de um agente antirreabsortivo ou antiangiogênico e sem história de exposição à radiação na região da cabeça e pescoço (ALDHALAAN, et al., 2020).

O primeiro caso de OMAM foi relatado por Marx em 2003, num estudo sobre osso exposto não cicatrizado na região maxilofacial de um paciente tratado com bifosfonato, um medicamento antirreabsortivo que afeta a dissolução do conteúdo mineral do osso, resultando no termo osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (OMAB) (MARX, 2003; PINTO & FIGUEREDO, 2016). Acreditava-se que esse feito colateral era causado por essa classe medicamentosa, pois ocorreu um aumento nos casos de osteonecrose e muitos deles estavam envolvendo outros tipos de fármacos. Portanto, em 2014 a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* incluiu como causadores da osteonecrose, os medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos. Dessa forma, o termo osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos “OMAB” mudou e passou a ser conhecido entre os profissionais da saúde como osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, “OMAM” (HOCHMULLER, et al., 2021).

A etiologia e patogenia da OMAM ainda não foram totalmente esclarecidas, entretanto, os mecanismos de ação das drogas podem explicar grande parte do desenvolvimento desta condição. Os processos de inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica, inflamação e infecção, e a inibição da angiogênese são as hipóteses mais aceitas (VILELA-CARVALHO, et al., 2018).

Segundo Troeltzsch et al., (2016), a OMAM é resultante de associações na falha do metabolismo ósseo, traumas locais, hipovascularização, infecção, diminuição da imunidade nata e/ou adquirida, deficiência de vitamina D e uso das drogas antireabsortivas ou antiangiogênicas.

O processo de angiogênese permite o crescimento e a formação de novos vasos sanguíneos, sendo essas características essenciais para a progressão de doenças, principalmente as oncológicas. Essa etapa é mediada por sinais químicos do organismo, sendo o vascular endothelial growth factor (VEGF) que significa fator de crescimento endotelial vascular o mais relevante neste processo. Este sinal liga-se a receptores de células endoteliais, que revestem a parede interna dos vasos sanguíneos, estimulando a angiogênese e alterando o equilíbrio de neoformação vascular (CAMINHA, et al., 2019; DAMASCENO, et al. 2022).

Esses medicamentos interferem na formação de novos vasos sanguíneos, onde vão diminuir ou inibir o VEGF, resultando em isquemia e, eventualmente ocorrendo a formação de osteonecrose dos maxilares (ALDHALAAN, et al., 2020).

Diante disso, é relevante analisar os medicamentos que ocasionam essa necrose e seus mecanismos de ação.

4.2 Medicamentos inibidores da angiogênese e seus mecanismos de ação

Os medicamentos antiangiogênicos desempenham um papel importante no desenvolvimento da necrose óssea. Eles são prescritos em casos de tumores malignos, para prevenir metástases. Esses medicamentos interferem na formação de novos vasos sanguíneos, onde vão diminuir ou inibir o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), resultando em isquemia e, eventualmente ocorrendo a formação de osteonecrose dos maxilares (ALDHALAAN, et al., 2020).

De acordo com Ribeiro et al., (2021), a ocorrência de osteonecrose associada ao uso de medicamentos está diretamente relacionada à dose, à via de administração e à duração do tratamento. Sendo mais incidente, em pacientes que fazem administração pela via intravenosa mensalmente por um período maior que 3 anos. Entretanto, pacientes com osteoporose que fazem uso desses medicamentos por via oral também estão propensos ao desenvolvimento da OMAM (NONATO, 2022).

As drogas anti-VEGF (anti-fator de crescimento endotelial vascular), possuem duas categorias conforme mecanismo de ação, sendo os anticorpos monoclonais que se ligam ao VEGF e neutralizam sua atividade biológica e os inibidores de tirosinoquinase, que realizam o bloqueio do receptor de VEGF e sua via de sinalização (VILELA-CARVALHO, et al., 2018).

Exemplo desse medicamento é o Bevacizumab (Avastin®), que é um anticorpo monoclonal contra o VEGF, sua via de administração é intravenosa (SACCO, et al., 2021). Esse fármaco é eficaz, e é indicado no tratamento de alguns cânceres metastáticos, sendo eles, o câncer renal e o câncer de cólon (CAMINHA, et al., 2019). A meia-vida plasmática desse fármaco é de 18 dias para um paciente do sexo feminino e de 20 dias para um do sexo masculino (AVASTIN®, 2017).

O Sunitinibe (Sutent®), um inibidor do receptor da tirosinoquinase que inibe a sinalização celular ligando-se aos receptores do fator de crescimento derivado das plaquetas e do VEGF, ele é administrado pela via oral (SACCO, et al., 2021). É indicado no tratamento de tumor estromal gastrointestinal, carcinoma metastático de células renais avançado, em tumores neuroendócrinos pancreáticos não ressecáveis. A meia-vida plasmática após a administração de uma dose oral foi de 40 à 110 horas (SUTENT®, 2023).

Os osteoblastos que são os responsáveis pela produção da parte orgânica da matriz óssea, eles possuem na sua superfície uma proteína transmembrana conhecida como RANK-L, ela se conecta e interage com o receptor RANK presente na superfície dos pré-osteoclastos que futuramente se forma nos osteoclastos e atuam na reabsorção óssea. O fármaco ao se ligar no RANK-L impede que este se conecte ao seu receptor RANK, inibindo a sobrevivência, diferenciação e atividade dos osteoclastos, reduzindo o processo excessivo de reabsorção óssea (AGHALLO, et al. 2022; DANTAS E SILVA, 2022).

O Denosumabe (Prolia®) é um anticorpo inibidor do RANK-L, atua inibindo os osteoclastos por meio do bloqueio da ligação do RANKL ao RANK (STAVROPOULOS et al., 2018). Esse medicamento é utilizado na prevenção de fraturas ósseas em pacientes com osteoporose e na redução de metástases ósseas, sendo esse seu uso em pacientes oncológicos (RUGGIERO et al., 2015). Esse fármaco apresenta uma meia-vida média de 26 dias, oscilando de 6 a 52 dias, conforme estudo 53% dos pacientes após 6 meses de pós-dose não possuíam quantidades mensuráveis do denosumabe (Prolia®, 2021).

A Lenalidomida (Revlimid®) é um fármaco com funções imunomoduladoras, antiangiogênicas e antineoplásicas (COCHRANE BRASIL, 2018). Esse fármaco possui uma meia-vida plasmática de aproximadamente 3 horas (REVLIMID®, 2021). Os medicamentos antiangiogênicos ocasionam necrose devido sua atuação na não formação dos vasos, que atua sobre o reparo ósseo, levando à diminuição do fluxo

sanguíneo nos ossos maxilares e resultando no comprometimento da nutrição, culminando em necrose e posterior contaminação bacteriana do osso exposto (CAMINHA, et al., 2019). As características clínicas e comerciais dos fármacos antiangiogênicos associados a osteonecrose mandibular se encontram na tabela 1.

Tabela 1. Características clínicas e comerciais dos fármacos antiangiogênicos associados a osteonecrose mandibular.

Classe farmacológica	Vias de administração	Indicações
Bevacizumab	Intravenoso	Câncer colo-retal, pulmão, mama e rins metastático. Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal
Denosumab	Subcutâneo	Osteoporose. Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de câncer de próstata ou mama. Prevenção de metástase óssea de tumores sólidos. Tumor ósseo de células gigantes.
Lenalidomida	Oral	Mieloma múltiplo. Síndrome mielodisplásica. Tratamento da reação hansênica do tipo eritematosa nodoso ou tipo II. Úlcera aftosa associada a imunodeficiência. Doença do enxerto contra hospedeiro.
Sunitinib	Oral	Carcinoma de células renais avançadas. Tutores estromais gastrointestinais. Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado.

Fonte: DUARTE, FIGUEIREDO, ORTEGA, VILELA-CARVALHO (2018).

O uso dessas medicações associado a procedimentos cirúrgicos orais pode levar a OMAM. Em alguns casos a OMAM pode ocorrer espontaneamente (PAIVA et al., 2021).

4.3 Quadro clínico, estadiamento da doença e diagnóstico

Os fatores de risco da osteonecrose maxilar associada a medicação são, o tipo de medicação, duração do tratamento, doenças orais concomitantes, tratamento cirúrgico na cavidade bucal, fatores anatômicos, tabagismo, idade avançada, comorbidade como diabetes, tratamento com glicocorticoides e alterações genéticas (GIOVANNACCI, et al., 2016; FERNANDES, et al., 2022).

Para Ribeiro et al., (2021), a OMAM pode se desenvolver em decorrência de traumas na região bucal ou de forma espontânea, além de ter como fator de risco para o seu desdobramento, as cirurgias dentoalveolares, a presença de doença inflamatória na mucosa bucal e o uso de próteses removíveis. Desta forma, a Osteonecrose dos maxilares pode ser classificada em 4 estágios, indo do estágio 0 ao 3, de acordo com a severidade dos sintomas e a extensão dos achados clínicos e radiográficos, conforme Tabela 2.

Tabela 2. Estadiamento da OMAM e suas características.

Estadiamento	Características
Paciente em risco	Fazem uso de medicamentos causadores da OMAM, mas não apresentam exposição óssea.
Estágio 0	Não possuem osso necrótico, mas apresentam sinais clínicos e radiográficos.
Estágio 1	Presença de osso necrótico em pacientes assintomáticos e sem sinais de infecção.
Estágio 2	Pacientes sintomáticos com exposição de osso necrótico e sinais de infecção.
Estágio 3	Pacientes que apresentam osso necrótico associado a fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise.

Fonte: Adaptado de Lima (2019).

No estágio 0 tem-se as seguintes afirmativas, os pacientes aparecem sem evidência de exposição óssea, sintomas inespecíficos e alterações radiográficas. Os sintomas na odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor no seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurossensorial alterada (VILELA-CARVALHO, et al., 2018).

Em relação aos achados clínicos no estágio 0, referente ao estudo de Vilela-Carvalho, et al., (2018), define-se que há alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal). Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de OMAM nas fases 1, 2, 3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidência de osso exposto.

Um exame complementar indicado como ferramenta na avaliação inicial dos maxilares num contexto de OMAM é a ortopantomografia. Podendo evidenciar sinais

de osteólise, osteoesclerose, marcação com radiodensidade, má ou não cicatrização de local de extração, hiperplasia do periósteo e espessamento da lâmina dura. Numa fase mais avançada, áreas de osso com aspeto mosqueado ou sequestro ósseo, idênticas às da osteomielite, podem ser identificadas (PINTO & FIGUEIREDO, 2016; PASETTI, et al., 2022).

Para diagnosticar o paciente com OMAM, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons determinou 3 características necessárias: tratamento atual ou prévio com os medicamentos causadores de OMAM; Osso exposto que pode ser sondado por uma fístula intra ou extraoral que persiste por mais de 8 semanas e ausência de radioterapia nos maxilares (LIMA, 2019).

4.4 Procedimentos odontológicos relacionados a OMAM e tratamento

A extração dentária é um procedimento que possui alto risco de desencadear a OMAM em pacientes que fazem uso dos medicamentos citados anteriormente (PAIVA, et al., 2021). Sendo o principal procedimento citado na literatura.

Os implantes também são um dos procedimentos considerados invasivos, e que devem serem analisados antes de realizados em pacientes oncológicos sob terapia com antiangiogênicos, pois, esses medicamentos afetam a osseointegração (JUNG; TAE-YOUNG, 2017). A remoção de freio labial ou lingual, remoção de cistos, cirurgias pré-protéticas, biópsias, cirurgias gengivais como gengivectomia e gengivoplastia, enxertos e cirurgias ortognáticas, são procedimentos considerados invasivos com altas taxas de riscos para desencadear a OMAM (ANASTASILAKIS, et al., 2021).

Sobre o tratamento, as terapêuticas cirúrgicas são as mais realizadas, temos como opções o desbridamento cirúrgico, ressecção cirúrgica e reconstrução, sequestrectomia incluindo à guiada por fluorescência e a terapia antimicrobiana fotodinâmica (BIASI, et al., 2015). A AAOMS estabeleceu recomendações de tratamento conforme o estadiamento do paciente, esses dados estão na tabela 3.

Tabela 3. Tratamento da OMAM conforma estadiamento.

Estadiamento	Tratamento
Paciente em risco	Não precisam de tratamento, mas devem ser informados sobre o risco de desenvolver OMAM.
Estágio 0	Medicamentos para dor crônica, se necessário antibioticoterapia para infecções e monitoramento rigoroso para evitar progressão para estágio mais elevado.
Estágio 1	Uso de colutórios antimicrobianos como clorexidina 0,12%. Nenhum tratamento cirúrgico imediato é necessário.
Estágio 2	Uso de colutórios antimicrobianos associados a antibioticoterapia. Terapia operatória direcionada a redução do acúmulo de biofilme em osso exposto.
Estágio 3	Desbridamento e ressecção associada a antibioticoterapia. E em alguns casos reconstrução imediata com placa de reconstrução ou obturados após a ressecção.

Fonte: Adaptado de Lima (2019).

O uso de antibiótico profilático antes dos procedimentos odontológicos é preconizado, pois diminui significativamente os riscos de desenvolver a OMAM (ANASTASILAKIS, et al., 2021), sendo os antibióticos mais comumente usados: as penicilinas, seguida das quinolonas, tetraciclina, macrolídeos e clindamicinas (BIASI, et al., 2015). Além do uso de enxaguatórios bucais antimicrobiano antes e depois da realização dos procedimentos odontológicos (TÍMÁR, UHLYARIK, 2022)..

O tratamento odontológico conservador é aplicado principalmente nos estágios iniciais 0 e 1 da doença, esse manejo é a base do cuidado de pacientes com a OMAM (RIBEIRO, et al., 2018). Em muitos casos, ele é o único tratamento necessário e proporciona o alívio dos sintomas a longo prazo (ANASTASILAKIS, et al., 2021).

Caso seja observado uma progressão óbvia da doença ou não tenha um bom controle da dor do paciente, o cirurgião-dentista precisa partir para os métodos considerados mais invasivos que são os tratamentos cirúrgicos indicados para os estágios 2 e 3 da doença (ANASTASILAKIS, et al., 2021; GIOVANNACCI, et al., 2016).

4.5 Prevenção

É consenso na literatura que deve-se realizar um plano terapêutico e de acompanhamento com um cirurgião-dentista, antes e durante o tratamento com

medicamentos causadores da OMAM, além da anamnese e exame físico é necessário um exame radiográfico (por exemplo, radiografia panorâmica e/ou radiografias intraorais de boca inteira), as intervenções quando possível devem ser realizadas antes do tratamento, porém por serem medicamentos prescritos no tratamento de alguns cânceres e também, dependendo do estágio em que se encontra a doença, o tratamento odontológico não pode atrasar ou interferir no tempo de início da terapia medicamentosa desse paciente, quando indicada em uso imediato (BIASI et al., 2015), nos quais foi verificado que os benefícios de iniciar prontamente medicamentos antiangiogênicos superam o risco de desencadear OMAM (YAROM et al., 2019).

O teste do telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX) é um marcador de remodelação óssea, e pode ser utilizado para medir o nível da atividade metabólica do tecido ósseo, auxiliando na avaliação do risco de desenvolver a OMAM e na escolha de realização dos procedimentos odontológicos. Porém, ele sozinho não possui alta sensibilidade, deve ser usado como complemento a outros exames (PINTO & FIGUEREDO, 2016).

A meia-vida plasmática desses medicamentos antiangiogênicos geralmente são curtos, portanto, ósseo não duram muito tempo no organismo e tendem a diminuir em aproximadamente seis meses após a interrupção do uso (RIBEIRO, et al., 2021). Segundo Vilela-Carvalho, et al., (2018), os pacientes que receberam cuidados preventivos antes do tratamento com drogas antiangiogênicas e antireabsortivas demonstraram uma diminuição de 50% no risco de desenvolver OMAM. Confirmando a importância da realização do acompanhamento com o cirurgião-dentista nesses pacientes.

Diante disso, é essencial um planejamento terapêutico multiprofissional a esses pacientes, sendo o cirurgião-dentista fundamental no atendimento desse paciente, antes, durante e após o tratamento com tais drogas. Tal atendimento deve conter ações de promoção da higiene bucal, eliminação e prevenção dos focos de infecção, cirurgia ou restauração dos dentes comprometidos ou com mau prognóstico, tratamento periodontal e avaliação das próteses se for o caso, antes da terapêutica medicamentosa, visando diminuir o risco de desenvolver a OMAM (GIOVANNACCI, et al., 2016; TALLARICO et al., 2016; LIMA, 2019).

5 DISCUSSÃO

Analisando a literatura, a doença de base mais encontrada nos pacientes com OMAM, foi o câncer de mama, mas outras patologias também foram relacionadas, como o câncer de próstata, osteoporose, mieloma múltiplo e outros (PAIVA, et al., 2021). No estudo de Caminha (2019), que é uma revisão bibliográfica sobre os medicamentos antiangiogênicos causadores de OMAM, a doença de base mais encontrada foi os casos de câncer metastático (63,2%), sendo o câncer renal o mais encontrado (31,6%), seguido do câncer de cólon (15,8%), e também foi encontrada a OMAM em um caso não oncológico de trombose venosa de retina. Essa divergência pode ser explicada pelo fato da maioria dos trabalhos revisar todos os medicamentos causadores de OMAM e não somente os antiangiogênicos.

Em relação à região mais acometida pela OMAM 95% dos casos evidenciaram a mandíbula, sendo essa preferência justificada pelo seu osso compacto, que possui uma menor irrigação sanguínea quando comparado com a maxila, além das mucosas mais delgadas que recobrem as proeminências ósseas, a segunda área mais acometida é a maxila e menos incidente é o acometimento das duas regiões (CAMINHA, et al., 2019).

Já os fatores risco relacionados à OMAM são: idade (DODSON, 2015; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019; SANTOS, 2019), tempo de tratamento com medicamentos antiangiogênicos (DODSON, 2015; TEIXEIRA, 2019; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019; SANTOS, 2019), fatores locais, cirurgias orais (DODSON, 2015; TEIXEIRA, 2019; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019; SANTOS, 2019), implantes dentários (TEIXEIRA, 2019; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019), anatomia dos maxilares (DODSON, 2015; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019; SANTOS, 2019), quimioterapia (KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019), uso de corticosteroides (KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019), comorbidades como obesidade, anemia, diabetes mellitus, doença periodontal, entre outras particularidades do paciente (DODSON, 2015; KUROSHIMA, SASAKI, SAWASE, 2019). Fliefel et al., (2015), cita que exodontias elevam o risco de ocorrência da OMAM em dezessete vezes, a doença periodontal eleva esse risco em doze vezes. Apesar desses fatores de risco, há na literatura casos isolados de OMAM, em pacientes que

não realizaram nenhuma intervenção cirúrgica (TEIXEIRA, 2019). Referente ao procedimento odontológico que desencadeou a OMAM, a extração dentária é a mais relatada, devido sua complexidade e maior realização desse procedimento, quando comparado aos tratamentos endodônticos, protéticos, restauradores, e implantes dentários (PAIVA, et al., 2021).

Segundo Weber et al., (2015), a finalidade do tratamento da OMAM deve ser a qualidade de vida do paciente, gerenciando a dor, eliminando a infecção e prevenindo progressão das lesões presentes, mesma finalidade apresentada por Teixeira (2019), que cita que como tratamento inicial para todos os pacientes, deve-se realizar educação e conscientização do paciente, orientação com os cuidados diários de higiene bucal, se necessário introduzir antibióticos e antimicrobianos, e acompanhamento regular com o cirurgião dentista para reavaliação e preservação do quadro clínico. Para manejo dos pacientes com OMAM há duas formas de conduta. As condutas conservadoras e as radicais. O tratamento visa eliminar ou reduzir os sintomas, prevenindo a progressão da lesão (FLIEFEL, et al., 2015; SOUZA, et al., 2019).

Atualmente, não há uma diretriz de tratamento para os pacientes com OMAM ou em risco de desenvolver a OMAM, porém o que existe são recomendações de tratamento conforme a categoria de risco e estadiamento do paciente. A classificação da OMAM permite facilitar a análise do caso do paciente, comparando efeitos, tratamento e prognóstico (TEIXEIRA, 2019).

Como terapêutica utilizada nos pacientes com OMAM, o Nacional Cancer Institute (2022), traz em seu estudo que há o uso de antibioticoterapia em cerca de 59,7% dos casos, a conduta cirúrgica de sequestrectomia óssea simples em 23,4%, a interrupção no uso dos medicamentos 16,1%, a terapia conservadora em 15,2%, o desbridamento cirúrgico extenso 12,8%, a associação de cirurgia e antibióticos 6,8%, e a hospitalização com uso de antibiótico via intravenosa de menos de 1%. Já Caminha (2019), em sua revisão, observou que os tratamentos mais realizados foram antibioticoterapia em 63,2% dos casos, enxaguatório bucal com antimicrobiano em 52,6%, interrupção do medicamento antiangiogênico em 42,1%, remoção do osso exposto em 42,1%, seguido de desbridamento de tecido mole, curativo, laserterapia e sonda nasogástrica para interrupção da alimentação oral que representaram 10,5%

cada, curetagem, remoção de prótese total, drenagens e remoção de implante representaram 26,3% dos casos restantes.

Na conduta cirúrgica de sequestrectomia óssea para remoção do osso necrótico, há a possibilidade de uma melhor visualização do osso acometido, para isso é possível fazer uso da técnica da fluorescência, na qual é utilizada uma luz azul com comprimento de onda de 400 a 460 nm, essa luz evidencia as áreas com osso vital sendo que o osso necrótico fica demarcado com uma aparência enegrecida, facilitando sua remoção (FRANCISCO, 2022).

No trabalho de Ribeiro et al., (2018), ele relata o uso de antibioticoterapia em 95% dos pacientes com OMAM. Os antibióticos mais usados na OMAM são: penicilinas, doxiciclina, levofloxacino, eritromicina e metronidazol, em casos de infecção fúngica deve fazer uso de antifúngicos, os mais usuais são clotrimazol, cetoconazol, fluconazol, itraconazol e nistatina e se a infecção for viral usa-se o aciclovir ou o valaciclovir (BIASI, et al., 2015; NACIONAL CANCER INSTITUTE, 2022). O tratamento profilático com antibióticos antes dos procedimentos odontológicos diminui significativamente o risco de OMAM (ANASTASILAKIS, et al., 2021).

Já a terapia antimicrobiana fotodinâmica/antimicrobiana photodynamic therapy (aPDT), utiliza um agente cromóforo, fotossensibilizante, que se conecta aos microorganismos estimulados pela onda de luz, ocorrendo uma reação química que causará a liberação de espécies de oxigênio reativo, que é citotóxica às bactérias, que danificará os componentes celulares e/ou alterará as atividades metabólicas de maneira irreversível, culminando na morte bacteriana (SOUZA, et al., 2019). Sendo uma opção de tratamento alternativo ao uso de antibióticos, inclusive nos casos de resistência bacteriana ao tratamento oral (CASTRO, et al., 2016).

Dos trabalhos analisados pela Nacional Cancer Institute (2022), foi encontrado uma resolução completa da OMAM em cerca de 12% dos casos, 33% estabilizaram, em 7% a doença progrediu e em 47% não foi relatado o desfecho, devido essa escassez, não há nenhuma diretriz sobre estratégias de prevenção ou tratamento quanto à OMAM. Já Ribeiro et al., (2018), evidencia como taxa de sucesso no tratamento cirúrgico, sendo de 53% na cirurgia conservadora e 67% na cirurgia extensa. Porém, Souza et al., (2019), contrariam esse trabalho, pois eles citam que pacientes tratados com antibioticoterapia, oxigenação hiperbárica e até mesmo com

debridamento cirúrgico não obtiveram a cura da OMAM. No trabalho de Caminha (2019), ele cita que após os tratamentos realizados, a OMAM pode permanecer estável, sem sintomas e sem progressão, porém não pode ser considerada curada, sendo o seu completo desaparecimento nunca alcançado. Isso se deve ao fato de não haver uma definição clara na literatura sobre o que seria a terapia de sucesso, se a não progressão da lesão pode ser considerada como uma terapêutica de sucesso ou não.

De todos os trabalhos analisados, foi consenso entre os autores que visando evitar os casos de OMAM, o melhor método é a prevenção. Os pacientes que receberam tratamento odontológico antes do tratamento com os medicamentos causadores da OMAM, tiveram uma redução de 50% do risco de desenvolver essa complicação, sendo assim, todo paciente que irá fazer uso desses medicamentos deve passar por um cirurgião-dentista, para que recebam o tratamento odontológico prévio ao tratamento oncológico. O tratamento deve eliminar as infecções agudas, instalar uma eficiente higiene oral, os restos radiculares e dentes não restauráveis devem ser extraídos, assim como os terceiros molares parcialmente irrompidos e os impactados associados com cistos odontogênicos devem ser considerados para extração previamente ao uso da terapia medicamentosa (HINCHYT, et al., 2018; TEIXEIRA, 2019).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É de extrema importância que os pacientes que iniciarão tratamento com agentes antiangiogênicos (Bevacizumab, Sunitinib) e também nos pacientes que já fazem o uso realizem avaliação odontológica criteriosa previamente à terapia visando a adequação da cavidade oral, prevenindo infecções e a necessidade de procedimentos invasivos, e evitando a osteonecrose dos maxilares.

A conduta odontológica nesses pacientes é um desafio ao dentista cada caso deve ser analisado e terá um tratamento voltado ao paciente, validando suas particularidades, comorbidades e demais variáveis inerentes a ele. Sendo necessário que o cirurgião-dentista tenha um maior conhecimento sobre a OMAM como também, conheça a sua fisiopatologia obtendo uma maior segurança no atendimento dos seus pacientes e assim, diminuindo significativamente os riscos do desenvolvimento da osteonecrose nos seus maxilares.

REFERÊNCIAS

ALDHALAAN, N.A; et al. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. **Cureus** **12(2)**: e6944, 2020.

AGHALLO, T. et al. Documento de posição da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais sobre Osteonecrose dos Maxilares. **Revista de Cirurgia Oral e Maxilofacial**. Maio – 2022.

ANASTASILAKIS AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, Zillikens MC, Body JJ. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. **J Clin Endocrinol Metab**. Apr 19;107(5):1441-1460, 2022.

AVASTIN®, **BEVACIZUMAB [bula de medicamento]**. Responsável técnico: Guilherme N. Ferreira – CRF-RJ nº 4288. Fabricado para F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, Suíça, por Genentech Inc, South San Francisco, CA, EUA ou Fabricado na Suíça por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Basileia, 2017.

BIASI, M. U. R. et al. Medicação antirreabsortiva e antiangiogênica na Odontologia: fatores de risco, tratamento da MRONJ e informações recentes. **Implant News**,12(4):418-424, 2015.

CAMINHA, R.D.G; et al. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. **Einstein (São Paulo)**, v. 17, n. 3, 2019.

CASTRO, M. S.; RIBEIRO, N. V.; DE CARLI, M. L.; PEREIRA, A.A.; SPERANDIO, F.F.; HANEMANN, J. A. Photodynamically dealing with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – successful case reports. **Photodiagnosis Photodyn Ther, Alfenas**, v. 16, n. 1, p. 72-75, 2016.

COCHRANE BRASIL. PROGRAMA DE APOIO AO DESENVOLVIMENTO INSTITUCIONAL DO SUS – Lenalidomida. PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO. Título: Lenalidomida para Mieloma Múltiplo. Local e data: São Paulo, 16 de janeiro, Autoria: Cochrane Brasil, 2018.

DANTAS, R. C. M. SILVA, A. S. DENOSUMABE E OSTEONECROSE DOS MAXILARES: O QUE O CIRURGIÃO-DENTISTA PRECISA SABER? **Revista Ciência Plural**, 8(3): e29053, 2022.

DAMASCENO, JR; RABELO, AHP; GUEDES, C. do CFV .Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicação (MRONJ), uma revisão da literatura sobre conhecimento profissional e orientação dada aos pacientes para reduzir o risco. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento** , [S. l.] , v. 11, n. 12, pág. e31111233818, 2022.

DODSON, T. B. The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and Its Associated Risk Factors Thomas. **Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA**, 2015.

FLIEFEL, R.; TRÖLTZSCH, M.; KÜHNISCH, J.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **Int J Oral Maxillofac Surg, Munique**, v. 44, n. 5, p. 568-585, 2015.

FRANCISCO, A. C. Uso de terapias adjuvantes para otimização de resultados no tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos. **Universidade Estadual Paulista (Unesp)**, 2022.

FERNANDES, NDL. et al. Osteonecrose da mandíbula induzida por drogas: como prevenir e tratar. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento** , [S. l.] , v. 11, n. 12, pág. e210111234568, 2022.

GIOVANNACCI, I. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? **Journal of Craniofacial Surgery**, v.23, n.3, p.697-701, 2016.

HINCHYT, N. V. et al. Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. **Oral Oncol**, 49(9):878-886, 2018.

HOCHMULLER, M.; et al. Diagnóstico, tratamento e prevenção da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos. **Revista Brasileira Multidisciplinar-REBRAM**, v. 24, n. 2, p. 233–247, 2021.

JUNG; TAE-YOUNG. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. **Journal Title: Oral and Maxillofacial Surgery Cases**, Coreia do Sul, v. 3, n. 2, p. 27-33, 2017.

KUROSHIMA, S. SASAKI, M. SAWASE, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **Journal Of Oral Biosciences**, v. 61, n. 2, p.99-104, jun. 2019.

LIMA, G. S. RELAÇÃO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A MEDICAMENTOS (OMAM) COM A REABILITAÇÃO ORAL IMPLANTO-SUPPORTADA: REVISÃO INTEGRATIVA DA LITERATURA. **Trabalho de conclusão de curso UFS-SE**, Lagarto, 2019.

MARX, R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. Miami**, v. 61, n. 7, p. 1115-1118, set. 2003.

NACIONAL CANCER INSTITUTE. PDQ® Supportive and Palliative Care Editorial Board. PDQ Oral Complications of Chemotherapy and Head/Neck Radiation. Bethesda, MD: **National Cancer Institute**, 2022.

NONATO, K. D. O. A osteonecrose mandibular medicamentosa associada a exodontia: Revisão de literatura. **E-Acadêmica**, 3(3), e3433318, 2022.

PASETTI, LA. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos revisão da literatura. **Investigação, Sociedade e Desenvolvimento**, [S. l.], v. 11, n. 13, pág. e523111335949, 2022

PAIVA, C. L. O. C. et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: revisão sistemática. **Universidade Potiguar, Brasil. Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, e15510514740, 2021.

PINTO, C. S. D. M; FIGUEREDO, J. P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos. 2016. 74f. **Dissertação (graduação curso Medicina) - Universidade de Coimbra, Portugal**, 2016.

PROLIA®, DENOSUMABE. **[bula de medicamento]**. Responsável técnico: Monica Carolina Dantas Pedrazzi - CRF-SP 30.103. Fabricado por: Amgen Manufacturing Limited. Juncos - Porto Rico Ou Fabricado por: Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company Dublin – Irlanda. 19/02/2021.

REVLIMID®, LENALIDOMIDA. **[bula de medicamento]**. Responsável técnico: Erika Mayumi Matsumoto – CRF-SP nº 27.346. Fabricado por: Celgene International Sàrl, Boudry, Suíça. Importado por: Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda. 12/04/2021.

RIBEIRO, G. H., et al. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, 84(1), 102-108, 2018.

RIBEIRO, B. A. L. M.; OLIVEIRA, D. B. de; SILVA, M. G.; SARAIVA, W. F.; JÚNIOR, P. M. S. R.; CASANOVAS, R. C. Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa/ Bone antiresorptive drugs in dental patients: notions of conduct for dentists: an integrative review. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 8744–8762, 2021.

RUGGIERO, S.L; et.al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update, **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery** v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2015.

SACCO, R; et al. A systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, 2021.

SANTOS, S. C. OSTEONECROSE DOS MAXILARES PROVOCADA POR TERAPIA MEDICAMENTOSA. EM - Dissertações de Mestrado EM - IUEM - Instituto Universitário Egas Moniz EM - **IUEM - Medicina Dentária**, 2019.

SOUZA, S. L. X. et al. Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 4, p. 1093-1105, 2019.

STAVROPOULOS, A. et al. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. **Clinical Oral Implants Research**, v.29, p.54-92, 2018.

SUTENT®, MALATO DE SUNITINIBE. **[bula de medicamento]**. Responsável técnico: Andrea T. Nichele – CRF-SP nº 44063. Registrado por: Pfizer Brasil Ltda. Rua Alexandre Dumas, 1860, CEP 04717-904 – São Paulo – SP. CNPJ nº 61.072.393/0001-33, 02/03/2023.

TALLARICO, M. et al. Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. **Clinical Oral Implants Research**, v.0, p.1-7, 2016.

TROELTZSCH, M. et al. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, 2016.

TEIXEIRA, C. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento. UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA – UNISUL. **Repositório Universitário da Ânima (RUNA)**, 2019.

TÍMÁR, J.; UHLYARIK A. On-Target Side Effects of Targeted Therapeutics of Cancer. **Pathol Oncol Res.** Sep 23; 28:1610694, 2022.

VILELA-CARVALHO, L.N; et al. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Revista de Informação Científica CES Odontologia**, v. 31, n. 2, p. 48–63, 2018.

YAROM N. et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. **J Clin Oncol.** 1;37(25):2270-2290, 2019.

WEBER, J. B. B.; CAMILOTTI, R. S.; PONTE, M. E. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. **Lasers Med Sci**, Porto Alegre, v. 31, n. 6, p. 1261-1272, 2015.