

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

RUBENS DA SILVA ARAÚJO

**PRINCIPAIS ACHADOS DA OSTEONECROSE DA MANDÍBULA EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS PELO USO DE BIFOSFONATOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

JOÃO PESSOA – PB

JUNHO – 2022

RUBENS DA SILVA ARAÚJO

**PRINCIPAIS ACHADOS DA OSTEONECROSE DA MANDÍBULA EM
PACIENTES ONCOLÓGICOS PELO USO DE BIFOSFONATOS:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia, do
Centro de Ciências da Saúde, da
Universidade Federal da Paraíba,
como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Bacharel em
Farmácia.**

Orientador: Prof. Dr. Adriano Francisco Alves

**JOÃO PESSOA – PB
JUNHO – 2022**

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A663p Araújo, Rubens da Silva.

Principais achados da osteonecrose da mandíbula em pacientes oncológicos pelo uso de bifosfonatos : uma revisão da literatura / Rubens da Silva Araújo. - João Pessoa, 2022.

36 f. : il.

Orientadora : Adriano Francisco Alves.

TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Osteonecrose. 2. Mandíbula. 3. Bifosfonatos. 4. Câncer. I. Alves, Adriano Francisco. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616-002.42:611.716

RUBENS DA SILVA ARAÚJO

**PRINCIPAIS ACHADOS DA OSTEONECROSE DA MANDÍBULA
EM PACIENTES ONCOLÓGICOS PELO USO DE
BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

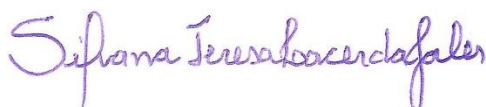
Aprovado em 10 de junho de 2022.



Prof. Dr. Adriano Francisco Alves
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Prof. Dr. Davi Antas e Silva
Universidade Federal da Paraíba – UFPB



Prof.^a Dr.^a Silvana Teresa Lacerda Jales
Universidade Federal da Paraíba – UFPB

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus, por sempre me guiar pelos melhores caminhos e me permitir chegar até aqui pela sua infinita graça. Por todas as bênçãos, e por nunca me abandonar.

Aos meus pais, por todo amor, apoio, educação, renúncias, exemplo de honestidade e dignidade, além de serem os maiores incentivadores do meu crescimento pessoal e profissional, amo vocês!

À minha irmã, Conceição, que tanto amo, posso contar em todos os momentos e me presenteou com o grande amor da minha vida, meu sobrinho, Ryan, que todos os dias se despede com um: “Tchau, tio. Te amo, boa sorte”.

Ao meu irmão, Romário (*in memoriam*), que lá do céu está olhando por mim e certamente está cheio de orgulho. Te amo, meu irmão, as lágrimas derramadas neste momento expressam minha saudade e o amor que sinto por você.

À minha avó, Dona Carminha (*in memoriam*), que sempre me levou à escola e para passear. Sempre foi como uma mãe para mim, te amo, dedico esta conquista também a senhora.

À Amiris e Gilclea, que são as irmãs que a vida me deu, sempre presentes nas lágrimas e sorrisos, juntos cuidando um do outro. Sou muito grato à Deus por vocês fazerem parte da minha vida, por todos os momentos lindos que vivemos e que estão por vir.

À Heivila, que é uma amiga-irmã e sempre esteve comigo ao longo da graduação, onde nos ajudamos, brigamos, vivemos momentos incríveis, brigamos de novo, e assim a amizade Chernobyl foi se eternizando. Te amo, Heivinha.

À Iaponara, Tatyane, Giovana, Larissa Alves, Mylenne, Larissa Xavier, e Herlanny, grandes presentes de Deus na minha vida, obrigado por todos os momentos especiais e tornarem a caminhada mais leve na graduação e na vida.

A todos os professores que fizeram parte da minha trajetória, em especial ao meu orientador, o Prof. Dr. Adriano Francisco Alves, que sempre me deu apoio e confiança, e é um grande exemplo de ser humano e profissional. Sinto muito orgulho de ter sido o seu primeiro aluno de PIBIC e primeiro orientando de mestrado no Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da UFPB.

E por fim, à banca, composta pelo Prof. Dr. Davi e Prof.^a Dr.^a Silvana, por toda atenção, paciência e aceitarem contribuir com o meu trabalho.

RESUMO

Principais achados da osteonecrose da mandíbula em pacientes oncológicos pelo uso de bifosfonatos: uma revisão da literatura

A osteonecrose da mandíbula é caracterizada pela condição de osso necrótico exposto persistente por mais de oito semanas em pacientes sem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço, e que usam/usaram medicamentos antirreabsortivos ósseos como os bifosfonatos, utilizados no tratamento do mieloma múltiplo e metástases ósseas. Os ossos são importantes sítios metastáticos para tumores malignos, logo, os eventos relacionados ao esqueleto impactam negativamente na qualidade de vida desses pacientes. A predisposição da osteonecrose da mandíbula é maior mediante uso de bifosfonatos nitrogenados usados por longos períodos por via endovenosa. Os fatores predisponentes são as exodontias, traumas mecânicos e infecções. O diagnóstico é feito por exame clínico, anamnese e radiografia. O tratamento deve-se focar na prevenção. Diante desta problemática, o objetivo deste trabalho é apresentar os principais achados da literatura sobre a osteonecrose da mandíbula envolvendo o uso de bifosfonatos em pacientes oncológicos, através de uma revisão da literatura, tendo como critérios de inclusão: artigos completos disponíveis gratuitamente no PubMed, publicados entre 2015 - 2022 e sem priorização de idiomas. Como resultado, observou-se que a osteonecrose de mandíbula se mostrou mais prevalente que a de maxilares, acometendo mulheres na maioria dos casos. O índice de mortalidade de pacientes com câncer acometidos pela osteonecrose da mandíbula foi maior em relação aos pacientes sem esta condição. O tempo de manifestação relatado na literatura são de até 3 anos, onde a extração dentária tem sido elencada como principal fator desencadeante da doença. Logo, a prevenção e conhecimento sobre a doença por partes dos profissionais da saúde são essenciais para minimizar agravos no estado de saúde do paciente, por afetar drasticamente a qualidade de vida. Mais estudos são necessários para a elucidação completa da fisiopatologia da doença.

Palavras-chave: Osteonecrose. Mandíbula. Bifosfonatos. Câncer.

ABSTRACT

Main findings of osteonecrosis of the jaw in cancer patients by the use of bisphosphonates: a literature review

Osteonecrosis of the jaw is characterized by the condition of exposed necrotic bone persisting for more than eight weeks in patients without a history of head and neck radiotherapy, and who use/have used bone antiresorptive drugs such as bisphosphonates, used in the treatment of multiple myeloma and bone metastases. Bones are important metastatic sites for malignant tumors, so skeletal-related events negatively impact the quality of life of these patients. The predisposition of osteonecrosis of the jaw is increased by the use of nitrogen bisphosphonates used for long periods intravenously. The predisposing factors are tooth extractions, mechanical trauma and infections. The diagnosis is made by clinical examination, anamnesis and radiography. Treatment should focus on prevention. Faced with this problem, the objective of this study is to present the main findings in the literature on osteonecrosis of the jaw involving the use of bisphosphonates in cancer patients, through a literature review, with the following inclusion criteria: full articles available for free on PubMed, published between 2015 - 2022 and without language prioritization. As a result, it was observed that osteonecrosis of the mandible was more prevalent than that of the jaws, affecting women in most cases. The mortality rate of cancer patients affected by osteonecrosis of the jaw was higher compared to patients without this condition. The time of manifestation reported in the literature is up to 3 years, where tooth extraction has been listed as the main triggering factor of the disease. Therefore, prevention and knowledge about the disease on the part of health professionals are essential to minimize harm to the patient's health status, as they drastically affect the quality of life. More studies are needed to fully elucidate the pathophysiology of the disease.

Keywords: Osteonecrosis. Jaw. Bisphosphonates. Cancer.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estruturas químicas do pirofosfato inorgânico e bifosfonatos.

Figura 2 – Doses comparativas de BFs administrados IV e VO.

Figura 3 – Osteonecrose da mandíbula, área de osso necrótico exposto.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplos de bifosfonatos, via de administração e suas potências relativas comparadas ao etidronato.

Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMFS – Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

ATP – Trifosfato de adenosina

BFs – Bifosfonatos

BMA – Ácido zoledrônico ou Denosumabe

ERE – Eventos relacionados ao esqueleto

FPPS – Farnesil pirofosfato sintase

IV – Via intravenosa

L-PRF – Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

MM – Mieloma Múltiplo

ONM – Osteonecrose da mandíbula

ONMRB – Osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos

ONMRM – Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos

PI – Pirofosfato inorgânico

VEGF – Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VO – Via oral

ZA – Ácido Zoledrônico

Sumário

1. INTRODUÇÃO	11
2. REFERENCIAL TEÓRICO	12
2.1 BIFOSFONATOS	12
2.1.1 Definição.....	12
2.1.2 Histórico.....	12
2.1.3 Estruturas químicas e classificação.....	13
2.1.4 Farmacocinética	15
2.1.5 Farmacodinâmica	16
2.1.6 Indicação	17
2.1.7 Efeitos colaterais e/ou adversos.....	17
2.1.8 Toxicidade	17
2.2 OSTEONECROSE DA MANDÍBULA	18
2.2.1 Definição.....	18
2.2.2 Fisiopatologia.....	18
2.2.3 Teoria Óssea	19
2.2.4 Teoria Vascular.....	19
2.2.5 Teoria Genética	19
2.2.6 Teoria da Extração Dentária	19
2.2.7 Teoria da Infecção	20
2.2.8 Epidemiologia	20
2.2.9 Sinais e sintomas.....	20
2.2.10 Tratamento	21
2.2.11 Diagnóstico.....	22
2.2.12 Transtornos ao paciente oncológico acometido pela ONM.....	22
3. OBJETIVO	22
3.1 Objetivo Geral	22
4. MATERIAIS E MÉTODOS	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
6. CONCLUSÃO	32
7. REFERÊNCIAS	33

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose da mandíbula (ONM) é uma condição patológica que se caracteriza pela exposição maior que oito semanas do osso necrótico. A ONM normalmente manifesta-se em pacientes que utilizam ou utilizaram tratamentos antirreabsortivos como os bifosfonatos e/ou não realizaram radioterapia de cabeça e pescoço (RUGANI et al., 2016).

Os ossos são locais importantes para o desenvolvimento de tumores malignos. As metástases ósseas podem desencadear eventos relacionados ao esqueleto (ERE) que geram fraturas, dores fortes e compressão dos nervos e decorrentes dos ERE e das manifestações a eles atribuídas. Há um impacto negativo considerável na qualidade de vida dos pacientes oncológicos (CAO, 2017).

A Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos (ONMRM) trata-se de uma doença multifatorial onde sua fisiopatologia ainda não é totalmente elucidada. Porém, há a teoria que a ONMRM seja desenvolvida devido à inibição dos osteoclastos que resultam na diminuição do turnover ósseo onde o microdano da mandíbula não é reparado, o que pode gerar a necrose e a subsequente exposição óssea. Por outro lado, há também a teoria baseada na depressão do sistema imunológico de forma local, o que acarreta em infecção e/ou osteonecrose gerada pela inflamação local (LIMONES et al., 2020).

A prevenção é o principal foco em relação a osteonecrose de mandíbula e pode ser realizada de maneira simples através de higiene bucal adequada, profilaxia com antibióticos recomendados, além do tratamento e fechamento da ferida. Além disso, se faz necessário que os profissionais hajam em colaboração na orientação dos pacientes e também no alerta para os riscos de medicamentos antirreabsortivos (SOUZA et al., 2020; NIFOSÌ et al., 2019).

Os bisfosfonatos (BFs) são medicamentos utilizados para osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástase óssea. O mecanismo de ação dessa classe de medicamentos baseia-se na sua ação antirreabsortiva, pois eles agem através da alteração do metabolismo ósseo que leva a uma diminuição na perda de massa óssea (SOUZA et al., 2020).

O uso prolongado de bisfosfonatos e a administração intravenosa desses medicamentos aumentam a predisposição à ONM, além de importantes fatores

desencadeadores como: estresse mecânico, infecções locais (dental e periodontal) e exodontias. Além disso, os bisfosfonatos promovem alguns efeitos deletérios como a inibição do processo de angiogênese (GERMANO et al., 2020; SOUZA et al., 2020).

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BIFOSFONATOS

2.1.1 Definição

Os bifosfonatos constituem uma classe de medicamentos que são análogos ao pirofosfato inorgânico (PI) e atuam inibindo a reabsorção óssea (MARQUES, 2014). Farmacologicamente, apresentam variados níveis de potência mediante presença ou ausência de base nitrogenada e possuem vasta indicação para o tratamento de doenças ósseas, como o mieloma múltiplo (MARQUES, 2014; DE QUEIROZ GATIS et al., 2021).

2.1.2 Histórico

Em meados de 1865, os bifosfonatos eram utilizados à nível industrial, em indústrias de óleo, têxtil e de fertilizantes, pois inibiam a corrosão e impediam a formação de cristalizações na água, devido a sua propriedade de inibição da precipitação do carbonato de cálcio (IMADA, 2015).

Tendo seu uso voltado para a saúde apenas em meados de 1961, quase um século depois, quando Fleisch e Neuman (1961) demonstraram que o pirofosfato inorgânico possuía capacidade de inibir a formação e dissolução de fosfato de cálcio *in vitro*.

Viu-se ainda que os PI são reguladores endógenos da mineralização óssea, mas que por serem degradados rapidamente por fosfatases, não influenciavam na mineralização ou na reabsorção óssea (IMADA, 2015).

Logo, houve a busca por substâncias resistentes à hidrólise quando administradas via oral, que fossem análogos do pirofosfato com uma melhor estabilidade, mais resistentes a hidrólise, surgindo então os chamados

disfosfonatos, hoje conhecidos como bifosfonatos, onde nessa época eram utilizados em pesquisas de desenvolvimento de agentes tópicos para inibir a formação de cálculos dentários (FRANCIS et al., 1969; IMADA, 2015).

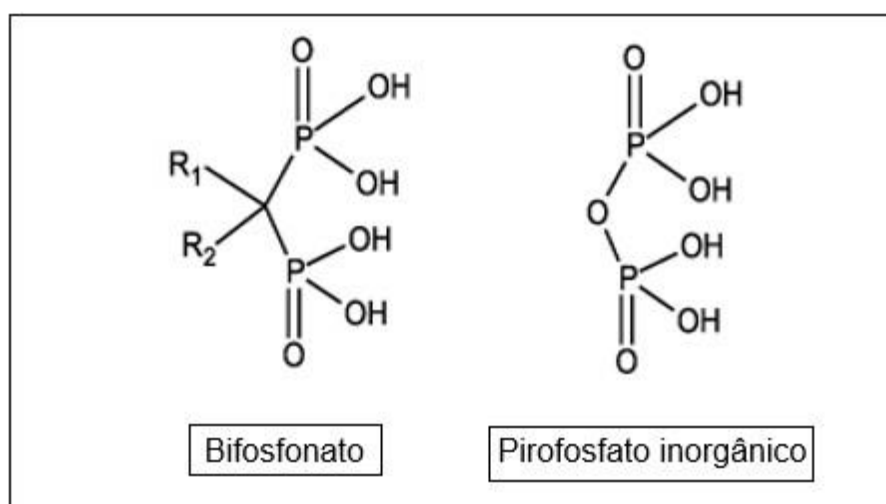
Na década de 70, o potencial terapêutico dessa classe de medicamentos foi amplamente explorado, e descobriu-se novas aplicações, para o tratamento da doença de Paget e doenças oncológicas ósseas. De 1985 até 2010, ocorreu a aprovação e registro para o uso clínico (SMITH et al., 1971; MENDES, 2017).

Atualmente, os bifosfonatos são amplamente empregados na clínica para o tratamento de diversas doenças, como a osteoporose, doença de Paget e mieloma múltiplo (SOUZA, 2020).

2.1.3 Estruturas químicas e classificação

Os bifosfonatos (P-C-P) diferem do Pirofosfato inorgânico (P-O-P) devido à substituição do átomo de oxigênio pelo carbono entre os fosfatos do esqueleto básico, conforme **figura 1**. Essa substituição propicia uma maior estabilidade, havendo então uma maior resistência a hidrólise enzimática e ao calor, aumentando assim sua meia vida (MARQUES, 2014).

Figura 1- estruturas químicas do pirofosfato inorgânico e bifosfonatos



Fonte: Adaptado de CASTRO et al., 2004.

As ligações das cadeiras laterais do carbono (R1 e R2) nos fornecem informações importantes sobre os BFs, pois R1 está relacionado a afinidade pelos cristais ósseos, e R2 a atividade farmacológica e potência (ANTUNES, 2018).

Os BFs podem ser classificados de primeira, segunda ou terceira geração, os de primeira geração são os não-amino-bifosfonatos, ou seja, não possuem o nitrogênio presente na sua estrutura química. Já os de segunda e terceira geração, são os amino-bifosfonatos, pois possuem o nitrogênio presente em sua estrutura. A diferença entre as gerações está relacionada a uma atividade mais eficiente e maior potência quando comparados ao de primeira geração, uma vez que permanecem mais tempo no osso (**tabela 1**), havendo um maior acúmulo na matriz óssea e nos osteoclastos, atingindo concentrações máximas entre o primeiro e segundo dia da administração (ANTUNES, 2018).

Há relatos na literatura que a adição de uma hidroxila ao átomo de carbono na posição R1 tende a aumentar a atividade antirreabsortiva. E que os compostos com a presença de um grupo amina no final da cadeia lateral R2 possuem alta atividade, havendo controvérsias, que não necessariamente precisa estar localizado no fim da cadeia. No entanto, pode-se inferir que a estrutura P-C-P é essencial para a atividade e que a intensidade do efeito é extremamente dependente da cadeia lateral (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

Tabela 1 – Exemplos de BFs, via de administração e suas potências relativas comparadas ao bifosfonatos de primeira geração, o etidronato.

Bifosfonatos	Geração	Via de administração	R1	R2	Potência relativa
Etidronato	1 ^a	VO	OH	CH3	1X
Clodronato	1 ^a	VO / IV	Cl	Cl	10X
Pamidronato	2 ^a	IV	OH	(CH ₂) ₂ -NH ₂	100X
Alendronato	2 ^a	VO	OH	(CH ₂) ₃ -NH ₂	1.000X
Risedronato	3 ^a	VO	OH	CH ₂ -3-piridina	5.000X
Ibandronato	3 ^a	VO / IV	OH	(CH ₂) ₂ -N(CH ₃)-(CH ₂) ₄ -CH ₃	10.000X
Ácido Zoldrônico	3 ^a	IV	OH	CH ₂ -imidazol	20.000X

Fonte: Adaptado de ANTUNES (2018), IMADA (2015) e FERNANDES; LEITE; LANÇAS (2005).

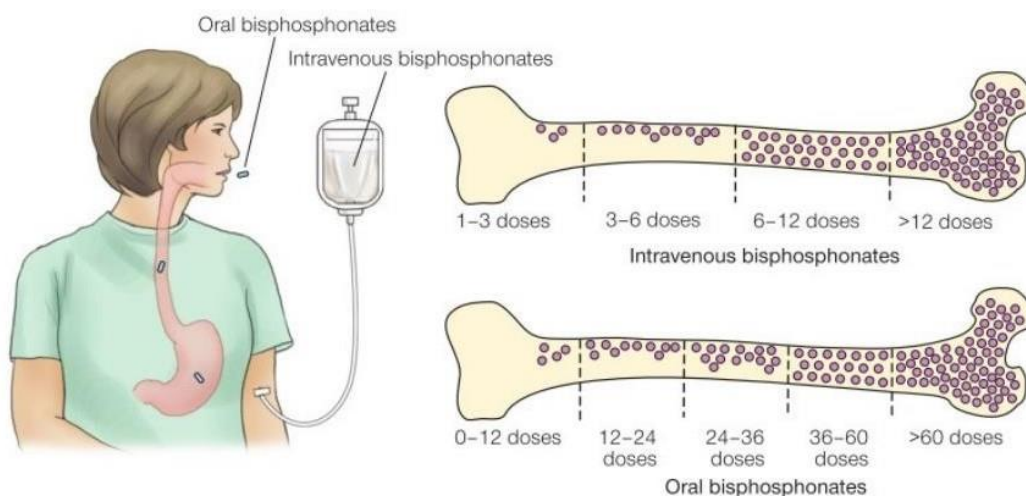
2.1.4 Farmacocinética

Os bifosfonatos se assemelham levando em consideração a farmacocinética da classe (ZAHROWSKI, 2007). Os BFs podem ser administrados por via intravenosa (IV) ou por via oral (VO). Os alimentos reduzem a absorção oral, e a recomendação é que o medicamento seja tomado com água e de estômago vazio (MARQUES, 2014). Metabolicamente apresentam fraca absorção na porção superior do intestino delgado, por conta da baixa lipossolubilidade do composto. Esta classe não sofre metabolização hepática, e quando administrados por via oral, não sofrem metabolismo de primeira passagem e chegando na corrente sanguínea, migram até o tecido ósseo, ligam-se à hidroxiapatita, e o seu excesso é eliminado pelos rins. Vale salientar que quanto maior a ligação com a hidroxiapatita, menor a eliminação pela urina. Os BFs não exercem ação até que ocorra o processo de remodelação óssea, e ao entrarem em contato com os osteoclastos, tendem a inibir sua função e induzir a morte celular por apoptose (ZAHROWSKI, 2007).

A supressão da reabsorção óssea de forma máxima ocorre geralmente após 3 meses após início do tratamento e permanece constante ao longo do processo. A reabsorção óssea é inibida de maneira mais rápida mediante administração IV, quando comparada a via oral, sendo necessário ainda uma dose menor para a via IV, mesmo possuindo uma mesma concentração do que seria administrado por VO (**Figura 2**) (ANTUNES, 2018).

Os BFs possuem meia vida de aproximadamente 10 anos, tendendo a acumular-se no esqueleto com o seu uso prolongado (BROZOSKI et al., 2012).

Figura 2 – Doses comparativas de BFs administrados IV ou VO.



Fonte: ANTUNES, 2018.

2.1.5 Farmacodinâmica

Segundo a literatura agem sobre o metabolismo ósseo, atuando com atividade antiangiogênica e antiosteoclástica. Modificam os mecanismos do tecido ósseo em vários níveis, diminuindo o turnover ósseo, inibindo a reabsorção óssea, influenciando no recrutamento de osteoclastos, na viabilidade desta célula e de seu progenitor (BROZOSKI et al., 2012).

As moléculas de BFs na presença do microambiente ácido das lacunas de Howship e enzimas proteolíticas são libertados dos cristais de hidroxiapatita mediante processo de reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos, sendo então fagocitados por essas células (MARQUES, 2014).

Os mecanismos de ação diferem entre as classes farmacológicas: os não-amino-bifosfonatos como o etidronato, tratam-se de pró-farmacos que ao serem metabolizados, transformam-se em análogos do trifosfato de adenosina (ATP) não-hidrolisáveis, e eles vão se acumular no interior dos osteoclastos, provocando morte por apoptose. Já os amino-bifosfonatos vão atuar também no interior dos osteoclastos, mas bloqueando a via biossintética do mevalonato por inibição de enzimas, principalmente a farnesil pirofosfato sintase (FPPS), responsável pela prenilação de enzimas de grande importância para o funcionamento celular, resultando em alteração da morfologia celular, no citoesqueleto, culminando em perda de função e apoptose (MARQUES, 2014). Os compostos nitrogenados

estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos e ainda bloqueiam a diferenciação dos osteoclastos, causando uma diminuição na reabsorção óssea (BROZOSKI et al., 2012).

2.1.6 Indicação

Estes medicamentos possuem indicação para o tratamento de distúrbios do metabolismo ósseo, de cálcio, e da atividade excessiva dos osteoclastos, a exemplo da osteoporose e hiperparatireoidismo primário e secundário. Associados a quimioterápicos, tratam a hipercalcemia moderada e grave da decorrência de malignidades e lesões osteolíticas frutos de metástase em mieloma múltiplo e câncer de mama. Tratam ainda a doença de Paget, e metástase de próstata e pulmão. BFs administrados por VO geralmente são utilizados para tratar a osteoporose, já os intravenosos são indicados para lesões osteolíticas relacionadas a malignidade (IMADA, 2015).

2.1.7 Efeitos colaterais e/ou adversos

Em linhas gerais, os BFs independente da via de administração apresentam uma boa tolerância, entretanto possuem alguns efeitos colaterais e/ou adversos, como os gastrointestinais (vômitos, náuseas, disfagia, esofagite, dispepsia), efeitos oculares (esclerite, conjuntivite), aumento da temperatura corporal, dor de cabeça, dentre outros. Porém, alguns pacientes possuem um maior risco de desenvolvimento desses efeitos, como os pacientes oncológicos tratados com altas doses, facilitando o desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula, um efeito colateral/adverso que culmina em sérias complicações para o paciente oncológico e é o tema deste trabalho (MARQUES, 2014; IMADA, 2015).

2.1.8 Toxicidade

Segundo descrito na literatura, fatores como diabetes mellitus, hipertensão, mieloma múltiplo, hipocalcemia, doença renal crônica, quimioterapia e tratamento anterior com BFs, tendem a aumentar o risco de toxicidade. Nestes casos, a administração intravenosa deve ser realizada com bastante cautela, ou até

mesmo ser contraindicada (ARBOLEYA; ALPERI; ALONSO, 2011).

2.2 OSTEONECROSE DA MANDÍBULA

2.2.1 Definição

A osteonecrose da mandíbula (ONM) caracteriza-se pela condição de osso necrótico exposto e persistente (**Figura 3**) por mais de oito semanas em pacientes que receberam ou recebem medicamentos antirreabsortivos como os bifosfonatos, e que não realizaram radioterapia de cabeça e pescoço (RUGANI et al., 2016).

Figura 3 – Osteonecrose de mandíbula, área de osso necrótico exposto.



Fonte: Zanata et al., 2014.

2.2.2 Fisiopatologia

Embora a fisiopatologia da Osteonecrose da Mandíbula Relacionada a Medicamentos (ONMRM) não tenha sido totalmente elucidada, acredita-se que seja de causa multifatorial, devido à infecção, inflamação, diminuição da remodelação óssea, disfunção da imunidade inata ou adaptativa e inibição da angiogênese (LIMONES et al., 2020). Mas, algumas teorias tentam explicar sua etiologia:

2.2.3 Teoria Óssea

Como os BFs possuem uma alta afinidade pelos cristais de hidroxiapatita e tecidos mineralizados, ocorre a inibição da reabsorção óssea, acúmulo de microlesões e modificações nas propriedades mecânicas dos ossos, diminuindo a resistência (ANTUNES, 2018).

2.2.4 Teoria Vascular

Os BFs diminuem a liberação do Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), por inibir a função de células endoteliais. Isso culmina na diminuição da proliferação celular e em um aumento significativo de apoptose (ANTUNES, 2018).

2.2.5 Teoria Genética

Pelo fato de que nem todos os pacientes acometidos por doenças e tratamentos iguais desenvolvem ONMRM, estudos mostram que o polimorfismo do citocromo P450 ao nível do gene 2C8 aumenta a predisposição de risco para osteonecrose. (ANTUNES, 2018).

2.2.6 Teoria da Extração Dentária

O processo de cicatrização ocorre em quatro fases: primeiro ocorre a fase inflamatória e vascular levando à formação de coágulo; a segunda fase é a de reparação tecidual e a transformação do coágulo em tecido de granulação; a terceira fase é a formação de tecido conjuntivo e de pré-osso; E a última fase é a remodelação óssea, onde ocorre o preenchimento com osso na zona cavitada, como resultado da extração. Os enfermos que são tratados com BFs, encontram-se em risco ao realizar tratamentos invasivos, porque perturbações nas fases da cicatrização de uma extração podem culminar em episódios de osteonecrose (ANTUNES, 2018).

2.2.7 Teoria da Infecção

Estudos mostram que infecções orais por fatores locais ou sistêmicos podem culminar em osteonecrose. Há mais de 500 grupos de bactérias à nível de cavidade oral, e as bactérias anaeróbias como a *Actinomyces* preferem tecidos não vascularizados, encontrando-se em tecidos ósseos necrosados, podendo associar-se ao desenvolvimento da doença (SAUSSEZ, FILLEUL, LOEB, 2008).

2.2.8 Epidemiologia

Diversos fatores tendem a influenciar na prevalência e incidência da ONMRM como a doença inicial, via de administração e o tempo de uso. Pacientes portadores de doenças malignas e metástases ósseas que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos em doses altas, principalmente o ácido zoledrônico, que possui uma alta potência, sofrem de maneira mais frequente com a ONMRM (PINTO, 2021).

A prevalência da ONMRM relacionada ao uso de BFs por via oral, e que geralmente são usados para o tratamento da osteoporose é baixa, até 0,04%, e a incidência é de 1,04 a 69 por 100.000 pacientes/ano. Já os pacientes oncológicos tratados com BFs por via intravenosa, a prevalência é de até 0,186%, e a incidência varia de 0 a 12.222 por 100.000 pacientes/ano (PINTO, 2021).

2.2.9 Sinais e sintomas

Existem diversas formas de manifestação da ONMRM por diferentes sinais e sintomas, que expressam níveis diferentes de gravidade e complexidade. De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMFS) esta enfermidade pode ser classificada nos seguintes estágios:

- Em risco = Pacientes que receberam ou recebem medicamentos antirreabsortivos e anti-angiogênicos, mas que não apresentam sinais e sintomas e também não há evidências de necrose óssea (RUGGIERO et al., 2014).

- Estágio 0 = Mesmo sem osso exposto, ainda assim é considerado como

uma osteonecrose. Porém, os exames radiográficos, achados clínicos e os sintomas são inespecíficos. Alguns achados clínicos são a presença de fístula periapical ou periodontal que não possui relação com necrose pulpar decorrente de traumas, cárie ou restaurações; mobilidade dentária que não está associada à doença periodontal. Em radiografias observa-se áreas osteoescleróticas no osso basilar ou alveolar; alterações no padrão trabecular, como ausência de remodelação óssea depois de uma extração constatada por persistência da cavidade alveolar e uma maior densidade óssea, lâmina dura esclerótica, espessa e redução do espaço do ligamento periodontal. Em relação aos sintomas, podem apresentar dor óssea mandibular que por vezes irradia para a região da articulação temporomandibular; dor de dente sem fundamentação odontogênica; dor sinusal acompanhada ou não de inflamação ou espessamento da parede do seio maxilar (RUGGIERO et al., 2014). Esses sinais e sintomas do estágio 0 podem ser considerados prodrômicos, e podem evoluir para os demais estágios (FEDELE et al., 2010).

- Estágio 1: Caracterizado pela presença de osso necrótico exposto ou sondado através de fístula. Não há indícios de infecção e são assintomáticos. Podem apresentar ainda sinais radiográficos que foram relatados no estágio 0 (RUGGIERO et al., 2014).

- Estágio 2: Assim como no estágio 1, há presença de osso necrótico exposto ou sondado por fístula. Há infecção, e os pacientes são frequentemente sintomáticos, diferindo do estágio 1. Além disso, eles podem apresentar cerca de 5 sinais radiográficos citados no estágio 0 (RUGGIERO et al., 2014).

- Estágio 3: Os pacientes apresentam osso necrótico exposto, sondado por fístula, há infecção e pelo menos uma das seguintes complicações: osteólise, fístula extraoral, comunicação oro-nasal oro-sinusal ou oro-nasal, fratura patológica, exposição de osso necrótico, além do osso alveolar, acometendo áreas de seio maxilar, borda inferior, zigoma ou ramo mandibular. Considera-se como o estado mais grave (RUGGIERO et al., 2014).

2.2.10 Tratamento

A associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilo Facial (AAOMS) elenca como formas de tratamento o uso de antibióticos, o desbridamento limitado e o

uso de enxaguantes bucais. A cirurgia vai ser indicada dependendo do estágio de osteonecrose e do estado geral de saúde do paciente. Existem ainda terapias complementares, como a Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos (L-PRF), que mostrou um resultado bastante satisfatório, por modular o processo de reparação tecidual, controlar a inflamação e estimular a angiogênese (SOUZA *et al.*, 2020; VIANA *et al.*, 2019).

2.2.11 Diagnóstico

O diagnóstico da ONM é feito através do exame clínico, onde são observadas as características das lesões e é feita a anamnese do paciente, onde os achados clínicos vão excluir a presença de neoplasia local, histórico de quimioterapia e/ou radioterapia de cabeça e pescoço. Haverá ou não a presença de osso necrótico por um período superior a 02 meses. O diagnóstico radiográfico geralmente é feito nos estágios mais evoluídos, onde serão visualizadas áreas de sequestro ósseo disforme, envolvidas por um halo radiolúcido e com limites bem definidos (VIANA *et al.*, 2019).

2.2.12 Transtornos ao paciente oncológico acometido pela ONM

A osteonecrose induzida por bifosfonatos afeta drasticamente a qualidade de vida dos pacientes acometidos pela doença, pois causa sintomas dolorosos, compromete o sistema estomatognático, principalmente função da mastigação. Além disso, tratar esses pacientes é um desafio, e o maior objetivo é melhorar a qualidade de vida e controlar as dores. Deve-se buscar ainda reduzir infecções, evitar o avanço dos estágios e prevenir novas áreas necróticas (BARROS *et al.*, 2019).

3. OBJETIVO

3.1 Objetivo Geral

A apresentação de uma revisão da literatura sobre a osteonecrose da mandíbula, uma temática atual e emergente sobre uma doença que impacta de

maneira negativa a vida de muitos pacientes oncológicos, de modo a responder a seguinte pergunta norteadora: Quais são os principais achados sobre osteonecrose da mandíbula acometendo pacientes oncológicos envolvendo o uso de bifosfonatos presentes na literatura?

4. MATERIAIS E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão da literatura, as informações necessárias foram buscadas em bases de dados confiáveis como o Google Scholar, PubMed e Scielo, realizando a busca principalmente por fontes primárias que abordassem os principais achados da osteonecrose de mandíbula em pacientes oncológicos envolvendo o uso de bifosfonatos.

A busca pelos artigos ocorreu no mês de maio/2022, onde os descritores utilizados para a pesquisa foram: “Osteonecrosis”, “Jaw”, “Biphosphonates” e “Cancer”, utilizando o operador booleano “and” como meio de conexão.

Para definir os estudos incluídos nesta revisão da literatura, realizou-se a leitura sistemática e crítica dos títulos e resumos, para posterior leitura dos trabalhos completos categorizados como artigo, não havendo priorização de idiomas. Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: artigos que tenham abordagem clara sobre o tema de interesse e etapas de desenvolvimento bem definidas, artigos publicados entre os anos de 2015 e 2022 e acessíveis gratuitamente nas plataformas digitais. Trata-se de uma análise qualitativa.

Foi realizada uma síntese dos dados considerados importantes como: título do artigo, autor e ano de publicação, objetivos e resultados desenvolvidos nas pesquisas. Estes dados serão apresentados em uma tabela.

Garante-se que os aspectos éticos foram respeitados, e que as informações adquiridas estão destacadas no decorrer do texto e referenciadas. Esta revisão foi submetida ao sistema de identificação de plágio, pela Plagium™.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após minuciosa busca na literatura de modo a responder à pergunta norteadora utilizando os critérios de inclusão, alguns artigos foram selecionados:

Tabela 2 - Principais características dos estudos incluídos.

Título	Autor(a) (es), ano	Objetivos	Resultados
<p>Avaliação de risco de denosumabe e ácido zoledrônico para osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos em pacientes com metástases ósseas: uma análise de escore de propensão</p>	<p>IKESUE et al., 2022.</p>	<p>Avaliar o risco de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (ONMRM) em pacientes com câncer que receberam denosumab ou ácido zoledrônico (ZA) para o tratamento de metástase óssea.</p>	<p>799 pacientes inscritos, 58 (7,3%) desenvolveram ONMRM. A incidência de ONMRM foi significativamente maior no grupo denosumabe do que no grupo ácido zoledrônico (39/406) vs (19/393). O tratamento com denosumab, e extração dentária após o início do ácido zoledrônico ou denosumab foram fatores de risco significativos para ONMRM. O risco de desenvolver ONMRM foi significativamente maior no grupo denosumab do que no grupo ácido zoledrônico.</p>
<p>Um estudo observacional multicêntrico sobre Osteonecrose Relacionada a Medicação da Mandíbula (ONMRM) em pacientes com câncer avançado e mieloma de uma rede de câncer no noroeste da Itália</p>	<p>FUSCO et al., 2021.</p>	<p>Avaliar o número e as principais características dos casos de ONMRM entre mieloma/câncer pacientes, em uma população de 4,5 milhões de habitantes.</p>	<p>Foram identificados 459 casos de ONMRM. As doenças primárias foram câncer de mama (46%), câncer de próstata (21%), mieloma (19%) e outros tipos de carcinoma (14%). 399 (88,47%) pacientes receberam tratamento antirreabsortivo isoladamente ou 52 (11,53%) em combinação com agentes biológicos; 8 (1,7%) receberam apenas drogas antiangiogênicas. O ácido zoledrônico (388) e o denosumabe (59) foram os fármacos mais administrados. A mandíbula teve</p>

			maior acometimento, com 296 (64,5%) casos.
Fatores de risco para osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos no estudo prospectivo randomizado de bisfosfonatos adjuvantes para câncer de mama em estágio inicial (SWOG 0307)	KIZUB et al., 2021.	Descrever os fatores de risco para ONMRB e comparar a ONMRB provocada por infecção ou trauma com lesões espontâneas, que apresentam melhor prognóstico.	De 6.018 mulheres, 48 desenvolveram ONMRB. Havia infecção em 21 (43,8%). ONMRB foi associado ao tipo bisfosfonato (28/2231 (1,26%) para ácido zoledrônico, 8/2235 (0,36%) para clodronato, 12/1552 (0,77%) para lbandronato). Das 57 lesões, ONMRB ocorreu espontaneamente em 20 (35,1%) e foi provocada por extração dentária em 20 (35,1%). doença periodontal em 14 (24,6%), trauma de prótese em 6 (10,5%) e cirurgia odontológica em 2 (3,5%). Não houveram diferenças na doença dentária, infecção ou tipo de bifosfonato entre ONMRB espontânea e provocada.
Características associadas e resultados do tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação em pacientes recebendo denosumabe ou ácido zoledrônico para metástases ósseas	IKESUE et al., 2021.	Avaliar a associação entre as características clínicas e o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (ONMRM) em pacientes que realizaram exames odontológicos antes do início do tratamento com denosumab ou ácido zoledrônico para metástases ósseas.	Entre os 374 pacientes incluídos, 34 (9,1%) desenvolveram ONMRM. A incidência de ONMRM foi significativamente maior no grupo denosumab do que no grupo ácido zoledrônico (27/215) vs 7/159. O tratamento com denosumab, idade avançada e extração dentária antes e depois de iniciar os tratamentos com BMA (ácido zoledrônico ou denosumabe) foram significativamente associados ao

			desenvolvimento de ONMRM. O tempo de resolução da ONMRM foi significativamente menor para os pacientes que receberam denosumab do que para aqueles que receberam ácido zoledrônico.
Prognóstico da osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação em pacientes com câncer em uso de agente antirreabsortivo ácido zoledrônico	Wei et al., 2021.	Descobrir os resultados do tratamento e os indicadores prognósticos da ONMRM em pacientes com câncer que receberam ácido zoledrônico como terapia antirreabsortiva.	A taxa cumulativa de todos os pacientes em 24 meses foi de 53,2%, e as de pacientes com MM, câncer de mama e câncer de próstata foram de 27,8%, 60,7% e 68,0%, respectivamente. Ter MM foi identificado como um fator prognóstico independente, pois pacientes com MM apresentaram pior resultado do tratamento.
Medicação antirreabsortiva em oncologia: perfil clínico e odontológico de pacientes em um centro de referência	FERREIRA et al., 2021.	avaliar o perfil dos pacientes em uso de terapias antirreabsortivas para tratamento do câncer e avaliar a presença de lesões orais, estado de higiene bucal e conhecimento sobre a osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (ONMRM).	A droga mais comum foi um bifosfonato intravenoso, ácido zoledrônico. Entre os 90 pacientes, 47 apresentavam algum tipo de doença bucal, isolada ou associada. Entre esses 47 pacientes, 9 pacientes (10%) desenvolveram osteonecrose. A higiene bucal foi avaliada e a maioria dos pacientes, com ou sem ONMRM, apresentou-se com condição regular a ruim.
Associação de Osteonecrose da Mandíbula com Ácido Zoledrônico Tratamento para Metástases Ósseas em Pacientes com Câncer	VAN POZNAK et al., 2021.	Definir a incidência cumulativa de ONM em 3 anos em pacientes recebendo ácido zoledrônico para doença metastática óssea de	De 3.491 pacientes, 90 desenvolveram ONM, a incidência cumulativa foi de 0,8%, no ano 1, 2,0%, no ano 2, e 2,8% no ano 3. A incidência cumulativa após 3 anos foi maior em pacientes com

		qualquer neoplasia maligna.	mieloma múltiplo, pois de 580 pacientes, 4,3% desenvolveram a doença.
Osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ) em pacientes com câncer tratados com denosumabe VS. ácido zoledrônico: uma revisão sistemática e meta-análise	LIMONES et al., 2020.	Analisar a incidência, razão de risco e prognóstico de osteonecrose da mandíbula em pacientes com câncer tratados com denosumabe ou ácido zoledrônico.	A incidência mediante tratamento com denosumabe variou de 0,5 a 2,1% após 1 ano, 1,1 a 3,0% após 2 anos e 1,3 a 3,2% após 3 anos de exposição. Já o tratamento com ácido zoledrônico (ZA) variou de 0,4 a 1,6% após 1 ano, 0,8 a 2,1% após 2 anos e 1,0 a 2,3% após 3 anos de exposição. Não houve diferença significativa em termos de prognóstico.
A Osteonecrose Mandibular Relacionada a Medicamentos Influencia a Qualidade de Vida de Pacientes com Câncer?	TENORE et al., 2020.	Observar a influência do ONMRM nas condições físicas e mentais de pacientes com câncer por meio da aplicação de um questionário de qualidade de vida durante as medidas regulares de prática odontológica.	Dos 20 participantes, 55% apresentaram osteonecrose somente na mandíbula, e 55% faziam uso de bifosfonatos, os outros 45% outros medicamentos. Pacientes que utilizaram medicamentos antirreabsortivos por menos de três anos foram afetados negativamente pelo tempo de uso.
Um estudo de base populacional de pacientes com mieloma múltiplo com osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos	AUZINA et al., 2019.	Descrever a incidência, fatores de risco, processo de estadiamento e curso clínico de ONMRM em pacientes com mieloma múltiplo (MM).	Dos 88 pacientes com MM tratados amino-bifosfonatos venosos, 6 (6,8%) desenvolveram ONMRM. O tempo médio para a manifestação foi menor que dois anos. Todos foram submetidos a trauma ou extração dentária antes do desenvolvimento da doença.
A administração combinada de drogas antirreabsortivas ósseas, taxanos e	OTERI, et al., 2018.	Relatar a observação de 58 pacientes com câncer	Os dados coletados dos 58 pacientes mostraram o local de osteonecrose, onde:

corticosteróides pode piorar a osteonecrose da mandíbula em pacientes com câncer?		metastático que desenvolveram osteonecrose da mandíbula e/ou maxilares, após serem tratados com ácido zoledrônico e taxanos, além de corticosteróides.	43 (74%) foi na mandíbula, 10 (18%) maxila e 5 (9%) mandíbula/maxila. Quanto ao gênero, o acometimento maior ocorreu em mulheres (62%).
Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: uma atualização sobre a experiência do centro de câncer memorial sloan kettering e o papel da avaliação dentária com pré-medicação na prevenção	OWOSHO et al., 2018.	Investigar a relação entre o tipo de medicação antirreabsortiva e o início da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (ONMRM) e o papel da avaliação odontológica pré-medicação na prevenção de ONMRM.	Os pacientes que fizeram uso do denosumabe desenvolveram ONMRM mais cedo quando comparados ao que utilizaram zoledronato e pamidronato.
Osteonecrose da mandíbula entre pacientes que recebem medicação antirreabsortiva: um estudo retrospectivo de 4 anos em um centro de câncer terciário, Kerala, Índia	SANKAR et al., 2018.	Avaliar os fatores odontológicos e relacionados a medicamentos relacionados à ONM entre pacientes que usam esses medicamentos em um centro terciário de câncer, na Índia.	Dos 183 pacientes acometidos por mieloma múltiplo e pacientes com tumores sólidos que utilizaram o ácido zoledrônico endovenoso e que foram acompanhados por 1 ano, 15 desenvolveram ONM.
Um estudo multicêntrico de registro de caso sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos em pacientes com câncer avançado	SCHIODT et al., 2018.	Descrever a história natural de pacientes com câncer com osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (ONM) e avaliar a taxa de resolução de ONM.	Do total de 327 participantes, apenas 207 (63%) eram avaliáveis. Deles, 69% tiveram melhora ou resolução total da ONM. 97% dos 207 participantes fizeram uso de medicamentos anti-reabsortivos antes da ONM, 3% não, 68% deles usaram ácido zoledrônico, 38% usaram denosumabe e 10% usaram pamidronato.
Fatores que afetam o desenvolvimento de osteonecrose da	SOUTOME et al., 2018	Investigar os fatores relacionados ao	A taxa cumulativa de ocorrência da ONMRM em 3 anos

<p>mandíbula relacionada a medicamentos em pacientes com câncer recebendo terapia em altas doses com bifosfonato ou denosumabe: a extração dentária é um fator de risco?</p>		<p>desenvolvimento de ONMRM em pacientes com câncer que receberam altas doses de (zoledronato 4 mg / 4 semanas ou denosumabe 120 mg / 4 semanas).</p>	<p>foi de 29,2% considerando os 135 pacientes. Houve uma maior taxa da doença em pacientes que não realizaram extração dentária ultrapassaram os que realizaram 3 anos depois. Pacientes encaminhados à unidade odontológica depois de 180 dias da administração de BMA (bifosfonatos ou denosumabe) apresentam uma maior taxa de acometimento.</p>
<p>Osteonecrose da mandíbula e sobrevida de pacientes com câncer: um estudo de coorte nacional na Dinamarca</p>	<p>CORRAINI et al., 2017.</p>	<p>Examinar a associação entre ONM e sobrevida entre pacientes com câncer tratados com agentes direcionados aos ossos.</p>	<p>Pacientes oncológicos tratados com medicamentos, a sobrevida 1 ano após acometimento pela ONM foi de 70%. Menos da metade dos pacientes acometidos sobreviveram por 3 anos. A ONM foi associada a uma taxa de mortalidade de 1,31% quando comparados a pacientes sem a doença.</p>
<p>Risco de osteonecrose mandibular após bifosfonatos intravenosos em pacientes com câncer e pacientes sem câncer</p>	<p>GOODWIN et al., 2017.</p>	<p>Comparar o risco de osteonecrose mandibular após administração de bisfosfonato endovenoso em pacientes com câncer versus pacientes sem câncer.</p>	<p>Durante o acompanhamento, 40 (0,42%) de 9482 pacientes oncológicos desenvolveram provável osteonecrose de mandíbula em comparação a 8 (0,05%) de 16.046 sem câncer.</p>
<p>Um estudo longitudinal retrospectivo de 5 anos sobre a incidência e os fatores de risco de osteonecrose dos maxilares em pacientes tratados com ácido</p>	<p>MANFREDI et al., 2017.</p>	<p>Avaliar a incidência e os fatores de risco da osteonecrose da ONM em um grupo de pacientes tratados com ácido zoledrônico para</p>	<p>De 156 pacientes, 17 desenvolveram ONM (10,89%). Extração dentária, doença periodontal grave, e início do programa odontológico preventivo após o início do tratamento com ácido</p>

zoledrônico para metástases ósseas de tumores sólidos		metástases ósseas de tumores sólidos.	zoledrônico foram as únicas associações significativas para o desenvolvimento da ONM.
Prevalência de osteonecrose da mandíbula e características orais de pacientes oncológicos tratados com bifosfonatos no Hospital Geral do México	CUEVAS-GONZÁLEZ et al., 2016.	Determinar a prevalência e as características orais de pacientes com câncer tratados com bifosfonatos nos departamentos de oncologia e prótese maxilofacial do Hospital Geral do México entre 2011 e 2013.	A prevalência de osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos em 75 pacientes foi de 2,6%; O câncer mais comum foi de mama (84,0%), seguido pelo de próstata (16,0%).
Prevalência de osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos em pacientes com câncer de mama, câncer de próstata e mieloma múltiplo	RUGANI et al., 2016.	Avaliar a prevalência de osteonecrose (ONM) em pacientes com câncer de mama, câncer de próstata e mieloma múltiplo recebendo terapia antirreabsortiva parenteral (bifosfonatos ou denosumabe).	De 29.437 pacientes, 951 casos de osteonecrose mandibular foram reportados. A prevalência geral foi de 2,09% no grupo câncer de mama, 3,8% no grupo câncer de próstata e 5,16% para o grupo mieloma múltiplo.
Osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonato em pacientes com câncer de mama metastático: uma revisão de 25 casos	KIM; PARK; AHN, 2016.	Relatar ONMRB (Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos) em 25 pacientes do sexo feminino com câncer de mama metastático, com história de uso de bifosfonatos endovenosos.	Quanto à etiologia da ONMRB, foi descrita a extração dentária (19 casos), implante dentário (2 casos) e tratamento endodôntico (1 caso). Porém, três pacientes não tinham nenhum fator de risco.
Osteonecrose da mandíbula após tratamento com bifosfonatos em pacientes com mieloma múltiplo	KRSTEVSKA et al., 2015.	Avaliar a incidência de ONM em pacientes com MM tratados com bifosfonatos mistos.	260 pacientes (87,8%) receberam terapia com BFs e pacientes que não receberam BFs (12,2%). A incidência de ONM em pacientes tratados com BFs foi de 4,6%.

Fonte: Autor, 2022.

Limones e seus colaboradores (2020) mostraram que o tratamento utilizando denosumabe trazia maior incidência de osteocrose da mandíbula quando comparado ao uso do ácido zoledrônico a cada ano, ao longo de 3 anos, corroborando com os resultados de Ikesue e colaboradores (2021) e (2022), e de Owosho e seus colaboradores (2018), que mostraram a partir de seu estudo que pacientes oncológicos que faziam uso de denosumabe desenvolviam a osteonecrose da mandíbula mais cedo quando comparados a pacientes em uso de bifosfonatos, como o ácido zoledrônico. Schiodt e seus colaboradores (2018) apresentaram resultado em desencontro aos estudos supracitados, mostrando um maior número de pacientes oncológicos com osteonecrose da mandíbula associado ao uso de bifosfonatos. Assim como Tenore *et al.* (2020), pois 55% dos participantes do seu estudo com ONM faziam uso de bifosfonatos, e (45%) outros medicamentos antirreabsortivos.

Tenore e seus colaboradores (2020) também mostraram que pacientes oncológicos que fizeram uso de antirreabsortivos por um período menor que três anos foram impactados negativamente pelo tempo de uso, indo de encontro ao que foi exposto por Limones *et al.* (2020), em relação à crescente incidência apresentada em 3 anos, também observada no estudo de Van Poznak e colaboradores (2021) e Wei (2021), AUZINA *et al.* (2019) mostraram que o tempo médio para desenvolvimento de ONM seria inferior a 2 anos, e Sankar *et al.* (2018) evidenciaram uma alta taxa de ONM (15/183) de pacientes em tratamento com o ácido zoledrônico endovenoso em somente 1 ano.

AUZINA *et al.* (2019) trouxeram que os pacientes oncológicos de seu estudo que desenvolveram ONMRM foram submetidos a extração dentária ou algum trauma anterior, indo de encontro aos resultados de Manfredi e seus colaboradores (2017), que associaram a osteonecrose à extração dentária, doença periodontal grave e início do programa odontológico preventivo após o início da terapia com ácido zoledrônico. Assim como Kim; Park; Ahn (2016), consideraram como principais causas da ONMRB de seu estudo a extração dentária, tratamento endodôntico e implante dentário. Soutomé *et al.* em (2018) mostrou o contrário, onde a taxa de ocorrência de ONM em pacientes que não houve extração dentária ultrapassou a de pacientes submetidos à extração depois de 3 anos. Já Kizub e colaboradores (2021) mostraram a mesma incidência de

osteonecrose espontânea para a causada por extração dentária, além de terem se mostrado como causas mais relevantes.

Otto e seus colaboradores (2015) afirmaram em seu estudo envolvendo 72 pacientes que realizaram extração dentária, que não são as extrações dentárias o principal fator de desenvolvimento da ONM, mas sim as condições de infecção, indo assim em desencontro a diversos outros estudos. Kizub e colaboradores (2021) mostraram que a infecção estava presente em 43% dos pacientes que desenvolveram osteonecrose de seu estudo, confirmando os achados de Otto et al. (2015) sobre o impacto da infecção que pode estar intimamente relacionada ao desenvolvimento da doença.

A literatura revela que os fatores de risco também podem ser demográficos, onde podemos elencar o sexo, a raça e a idade (VARELA, 2017). Podendo explicar o resultado encontrado por Oteri e seus colaboradores (2018), onde a maioria dos pacientes com ONM eram mulheres.

Os demais fatores de risco encontrados são o uso de cigarro e álcool, diabetes, anemia, hipertensão, quimioterápicos, terapia com corticoides, e o tipo de câncer (VARELA, 2017). Onde Cuevas-González *et al.* (2016) e Fusco et al. (2021), identificaram que a maior incidência de ONM de acordo com o tipo de câncer, foi maior em portadores câncer de mama e próstata, respectivamente. E Rugani *et al.* (2016) também descreveram câncer de mama e próstata como de alta incidência, porém, o mieloma múltiplo superou quanto ao desenvolvimento de ONM, assim como no estudo de Van Poznak e colaboradores (2021).

6. CONCLUSÃO

Os bifosfonatos tem como importante e nocivo efeito colateral a osteonecrose de mandíbula, que possui uma prevalência significativa em pacientes oncológicos devido ao uso prolongado desses medicamentos e fatores desencadeantes.

O foco dos profissionais de saúde deve ser sempre a prevenção, pois minimiza agravos a esses pacientes que já possuem a saúde debilitada devido ao tratamento do câncer. O conhecimento sobre os riscos do uso dos bifosfonatos, atualizações sobre a temática, anamnese detalhada e cuidados com a higiene bucal tendem a auxiliar na prevenção da doença e são cruciais para esses

pacientes.

Respondendo à pergunta norteadora: “Quais são os principais achados sobre osteonecrose da mandíbula acometendo pacientes oncológicos envolvendo uso de bifosfonatos presentes na literatura?”, os estudos incluídos nos mostraram que a osteonecrose de mandíbula foi mais prevalente que a de maxilares, e também mais prevalente em mulheres. O índice de mortalidade de pacientes com câncer acometidos pela ONM foi maior em relação aos pacientes sem ONM. O tempo de manifestação relatado na literatura foi de até 3 anos, onde a extração dentária tem sido elencada como principal fator desencadeante da ONMRB, além disso, pacientes com mieloma múltiplo possuíram o pior prognóstico e foram os mais acometidos pela osteonecrose, e a higiene bucal precária esteve presente em pacientes acometidos pela doença.

Mais estudos são necessários sobre este tema, pois a ONM impacta drasticamente a qualidade de vida de pacientes oncológicos que fazem uso de bifosfonatos, causando dor, transtornos na mastigação e infecções. Além disso, é necessária elucidação completa da sua etiologia.

7. REFERÊNCIAS

- ANTUNES, Joana Patrícia Marques. **Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos**. 2018. Tese de Doutorado. Instituto Universitário Egas Moniz.
- ARBOLEYA, Luis; ALPERI, Mercedes; ALONSO, Sara. Efectos adversos de los bisfosfonatos. **Reumatología clínica**, v. 7, n. 3, p. 189-197, 2011.
- AUZINA, Daiga et al. A population based study of multiple myeloma patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. **Stomatologija**, v. 21, n. 1, p. 13-7, 2019.
- BARROS, Carlos Eduardo Canto et al. OSTEONECROSE MANDIBULAR INDUZIDA POR BISFOSFONATO: RELATO DE CASO EM PACIENTE COM MIELOMA MÚLTIPLO. **Revista Odontológica do Hospital de Aeronáutica de Canoas**, v. 1, n. 001, p. 26-32, 2019.
- BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de reumatologia**, v. 52, n. 2, p. 265-270, 2012.
- CASTRO, Lúcia Fioravanti et al. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteotrópicos no planejamento de fármacos dirigidos. **Química Nova**, v. 27, p. 456-460, 2004.
- CAO, Ling et al. Revisão sistemática e meta-análise comparando o ácido zoledrônico administrado em intervalos de 12 e 4 semanas em pacientes com metástase óssea. **Oncotarget**, v. 8, n. 52, pág. 90308, 2017.
- CORRAINI, Priscila et al. Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a nationwide cohort study in Denmark. **Cancer medicine**, v. 6, n. 10, p. 2271-2277, 2017.
- CUEVAS-GONZÁLEZ, María Verónica et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw and oral

characteristics of oncologic patients treated with bisphosphonates at the General Hospital of Mexico. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 42, n. 6, p. 365-369, 2016.

DE QUEIROZ GATIS, Michelly Cauás et al. Bifosfonatos e as repercussões nos maxilares: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, p. e28410917923-e28410917923, 2021.

FEDELE, S. et al. Nonexposed Variant of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. **Am J Med**; v.123; n.11; p.1060-1064; 2010.

FERNANDES, Christian; LEITE, Rodrigo Souza; LANÇAS, Fernando Mauro. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.

FERREIRA, Vitor Hugo Candido et al. Antiresorptive medication in oncology: the clinical and dental profile of patients in a reference center. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 47, n. 1, p. 20-24, 2021.

FLEISH, Herbert; NEUMAN, William F. Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphatase. **American Journal of Physiology-Legacy Content**, v. 200, n. 6, p. 1296-1300, 1961.

FRANCIS, Marion D. et al. Diphosphonates inhibit formation of calcium phosphate crystals in vitro and pathological calcification in vivo. **Science**, v. 165, n. 3899, p. 1264-1266, 1969.

FUSCO, Vittorio et al. A multicenter observational study on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (ONMRM) in advanced cancer and myeloma patients of a cancer network in North-Western Italy. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, v. 26, n. 4, p. e466, 2021.

GERMANO, Victória Escóssia et al. Uso de Bisfosfonatos e a Ocorrência da Osteonecrose Dos Maxilares: Uma Revisão De Literatura. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 18, n. 2, p. 127-134, 2020.

GOODWIN, James S. et al. Risk of jaw osteonecrosis after intravenous bisphosphonates in cancer patients and patients without cancer. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2017. p. 106-113.

IKESUE, Hiroaki et al. Associated characteristics and treatment outcomes of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients receiving denosumab or zoledronic acid for bone metastases. **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 8, p. 4763-4772, 2021.

IKESUE, Hiroaki et al. Risk evaluation of denosumab and zoledronic acid for medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases: a propensity score-matched analysis. **Supportive Care in Cancer**, v. 30, n. 3, p. 2341-2348, 2022.

IMADA, Thaís Sumie Nozu. **O efeito do ácido zoledrônico na microestrutura óssea analisado pela micro-CT em mandíbulas de ratos wistar**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

KIM, Hong-Joon; PARK, Tae-Jun; AHN, Kang-Min. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. **Maxillofacial plastic and reconstructive surgery**, v. 38, n. 1, p. 6, 2016.

KIZUB, Darya A. et al. Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307). **Supportive Care in Cancer**, v. 29, n. 5, p. 2509-2517, 2021.

KRSTEVSKA, Svetlana et al. Osteonecrosis of the jaw after bisphosphonates treatment in patients with multiple myeloma. **Medical Archives**, v. 69, n. 6, p. 367, 2015.

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

MANFREDI, Maddalena et al. Um estudo longitudinal retrospectivo de 5 anos sobre a incidência e os fatores de risco de osteonecrose da mandíbula em pacientes tratados com ácido zoledrônico para metástases ósseas de tumores sólidos. **Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal**, v. 22, n. 3, pág. ee42, 2017.

MARQUES, Manuel de Almeida. **Indicações e complicações dos bifosfonatos em ortopedia**. 2014. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra.

MENDES, Juliana Moreira. **Bifosfonatos: aspetos de segurança**. 2017. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa.

NIFOSÌ, Antonio Fabrizio et al. Osteonecrosis of the jaw in the era of targeted therapy and immunotherapy in oncology. **Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**. Vol. 45,1, p. 3-8, 2019.

OTERI, Giacomo et al. Could the Combined Administration of Bone Antiresorptive Drug, Taxanes, and Corticosteroids Worsen Medication Related Osteonecrosis of the Jaws in Cancer Patients?. **BioMed Research International**, v. 2018, 2018.

OWOSHO, Adepitan A. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the memorial sloan kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology**, v. 125, n. 5, p. 440-445, 2018.

PINTO, Nathália Ferrare. **Osteonecrose por uso de medicamentos: estudo in vivo e revisão sistemática**. 2021. Tese de doutorado. Universidade de Brasília.

RUGANI, Petra et al. Prevalence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer, prostate cancer, and multiple myeloma. **Dentistry journal**, v. 4, n. 4, p. 32, 2016.

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.1938-1956, 2014.

SANKAR, Pramod S. et al. Osteonecrosis of the jaw among patients receiving antiresorptive medication: A 4-year retrospective study at a tertiary cancer center, Kerala, India. **Contemporary clinical dentistry**, v. 9, n. 1, p. 35, 2018.

SAUSSEZ, Sven; FILLEUL, Olivier; LOEB, Isabelle. Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire. **Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale**, v. 109, n. 6, p. 367-373, 2008.

SCHIODT, Morten et al. Um estudo multicêntrico de registro de caso sobre osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos em pacientes com câncer avançado. **Supportive Care in Cancer**, v. 26, n. 6, pág. 1905-1915, 2018.

SMITH, Roger; RUSSELL, R. G. G.; BISHOP, Margaret. Diphosphonates and Paget's disease of bone. **The Lancet**, v. 297, n. 7706, p. 945-947, 1971.

SOUTOME, Sakiko et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor?. **Plos one**, v. 13, n. 7, p. e0201343, 2018.

SOUZA, Thays Bermeo. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos intravenosos. **Revista Cathedral**, v. 2, n. 1, 2020.

TENORE, Gianluca et al. Does Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Influence the Quality of Life of Cancer Patients?. **Biomedicines**, v. 8, n. 4, p. 95, 2020.

VAN POZNAK, Catherine H. et al. Association of osteonecrosis of the jaw with zoledronic acid treatment for bone metastases in patients with cancer. **JAMA oncology**, v. 7, n. 2, p. 246-254, 2021.

VARELA, Kelly Meireles. **Identificação de fatores de risco da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos ao tratamento de câncer com bisfosfonatos**. 2017. Dissertação de Mestrado.

VIANA, Mariana Vitória Gomes et al. Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso/Clinical considerations on the use of do L-PRF in the medicinal therapeutics therapeutics: case report. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3318-3327, 2019.

WEI, Ling-Ying et al. Prognosis of medication-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients using antiresorptive agent zoledronic acid. **Journal of the Formosan Medical Association**, v. 120, n. 8, p. 1572-1580, 2021.

ZAHROWSKI, James J. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 131, n. 3, p. 311-320, 2007.

ZANATA, Angélica et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. **Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial**, v. 55, n. 2, p. 115-120, 2014.