



CESPU
INSTITUTO UNIVERSITÁRIO
DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Estudo da relação entre a interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos e a manifestação de osteonecrose: Revisão Integrativa

Juan Carlos Ortiz Luciano

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre** em **Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Gandra, **Julho 2023**

Juan Carlos Ortiz

Dissertação conducente ao **Grau de Mestre em Medicina Dentária (Ciclo Integrado)**

Estudo da relação entre a interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos e a manifestação de osteonecrose: Revisão Integrativa

Trabalho realizado sob a Orientação de

Nuno Miguel Ribeiro Sampaio

DECLARAÇÃO DE INTEGRIDADE

Eu, acima identificado, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste trabalho, confirmo que em todo o trabalho conducente à sua elaboração não recorri a qualquer forma de falsificação de resultados ou à prática de plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria do trabalho intelectual pertencente a outrem, na sua totalidade ou em partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores foram referenciadas ou redigidas com novas palavras, tendo neste caso colocado a citação da fonte bibliográfica.

Índice

1. Introdução.....	5
2. Revisão da Literatura.....	7
2.1. Fisiopatologia da osteonecrose maxilar: descrição da patologia e suas características clínicas.....	7
2.2. Terapia com bifosfonatos: tipos, dosagem e vias de administração utilizadas no tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas.	8
2.3. Associação entre a terapia com bifosfonatos e a osteonecrose maxilar: revisão da literatura científica atual.	10
2.4. Procedimentos dentários invasivos e o risco de osteonecrose maxilar em pacientes que recebem bifosfonatos.	11
2.5. Diretrizes e recomendações atuais para a interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos em pacientes em tratamento com bifosfonatos.	13
3. Objetivos e hipóteses.....	15
3.1. Objetivo geral	15
3.2. Objetivos específicos	15
4. Material e métodos	16
5. Resultados.....	20
6. Discussão.....	35
4. Conclusões.....	40
5. Referências.....	44

Índice de figuras

Figura 1: Supuração crônica na região do incisivo lateral inferior esquerdo. Fonte: (9).....	8
Figura 2: Estrutura molecular do bifosfonato. Fonte: (4).	10

Índice de tabelas

Tabla 1: Tipo de Bifosfonato, Mecanismo de Ação, metabolização, Toxicidade Osteoclástica. Fonte: (2-4,10,11).	9
Tabla 2: Medicamento, mecanismo de Ação e Risco de Osteonecrose Maxilar. Fonte: (14, 20).	14
Tabla 3: Estádios MRONJ. Fonte: (24).	25

Lista de abreviaturas, siglas e acrônimos

Osteonecrose maxilar (ONM)

Osteonecrose Maxilar Relacionada com Bisfosfonatos (ONMRB)

Administração intravenosa (IV)

Administração oral (VO)

Enzimas FPP e GGPP

Hidrossolúveis de ATP

Associação Americana de Cirurgia Maxilofacial (AAOMS)

Resumo

O objetivo principal deste estudo foi analisar a relação entre os procedimentos dentários invasivos e o risco de osteonecrose maxilar em pacientes tratados com bifosfonatos. Para isso, foi feita uma revisão da literatura científica disponível e analisados os estudos que abordam essa relação.

Os resultados obtidos indicam que há um risco aumentado de osteonecrose maxilar em pacientes tratados com bifosfonatos e se submetem a procedimentos dentários invasivos. Esses medicamentos, utilizados no tratamento de doenças como a osteoporose e metástases ósseas, podem interferir no processo de cicatrização e aumentar a vulnerabilidade dos tecidos orais à necrose.

As conclusões deste estudo destacam a importância de considerar cuidadosamente o risco-benefício de interromper a medicação de bifosfonatos antes dos procedimentos dentários invasivos. Embora a interrupção possa reduzir o risco de osteonecrose maxilar, também pode ter impactos negativos na saúde óssea e geral do paciente. Portanto, é recomendada uma avaliação individualizada de cada caso, levando em consideração fatores como o tipo e a duração da terapêutica com bifosfonatos, a agressividade do procedimento dentário e os fatores de risco adicionais do paciente.

Palavras-chave: osteonecrose, bifosfonatos, cicatrização, saúde óssea

Abstract

The main objective of this study was to analyze the relationship between invasive dental procedures and the risk of maxillary osteonecrosis in patients receiving bisphosphonates. To achieve this objective, the available scientific literature was reviewed and several studies addressing this relationship were analyzed.

The results obtained indicated that there is an increased risk of maxillary osteonecrosis in patients receiving bisphosphonates who undergo invasive dental procedures. These drugs, used in the treatment of diseases such as osteoporosis and metastatic bone cancer, may interfere with the healing process and increase the vulnerability of oral tissues to necrosis.

The findings of this study highlight the importance of carefully considering the risk-benefit of stopping bisphosphonate medication prior to invasive dental procedures. Although discontinuation may reduce the risk of maxillary osteonecrosis, it may also have negative impacts on the patient's bone health. Therefore, an individualised assessment of each case is recommended, taking into consideration factors such as the type and duration of bisphosphonate therapy, the invasiveness of the dental procedure and the patient's additional risk factors.

Keywords: bisphosphonates, bone health, healing, osteonecrosis

1. Introdução

O esqueleto humano é composto por um total de 213 ossos os quais têm funções específicas de suporte, sustentação do movimento, proteção dos órgãos e do sistema nervoso, ancoragem dos músculos, como também a homeostasia mineral. É um tecido metabolicamente ativo, isto é, que pode mudar a sua estrutura devido a estímulos mecânicos e reparar danos estruturais por processos fisiológicos de remodelação. O osso cortical, que representa 80% do esqueleto, é denso, sólido e circunda o espaço medular, enquanto o osso trabecular ou esponjoso, que representa 20%, é composto por uma rede de placas trabeculares e varas intercaladas no compartimento da medula óssea. Tanto o osso cortical como o trabecular são compostos por *osteons*. O osso maduro é composto principalmente por colágeno tipo I, que forma a matriz orgânica e se une aos cristais de hidroxiapatite para sua mineralização. A restante matriz orgânica é composta por proteínas, como osteocalcina, sialoproteínas, proteína morfogenética óssea - BMP, ILG1 e ILG2, que tem um papel fundamental na manutenção da matriz óssea e regeneração óssea (1,2).

Os bifosfonatos são um grupo de medicamentos muito eficazes no tratamento de doenças progressivas do esqueleto, como mieloma múltiplo, doença de *Paget*, algumas neoplasias, nomeadamente do pulmão, metástases ósseas, prevenção e tratamento da osteoporose e outras doenças metabólicas ósseas. Desde 2003, que o uso de bifosfonatos está associado com a osteonecrose maxilar (ONM). Mais tarde foi demonstrado que as intervenções de cirurgia oral são um fator de risco para o seu desenvolvimento. Portanto, a nível clínico, é importante que os médicos dentistas identifiquem os pacientes suscetíveis de desenvolver essa condição patológica e estabeleçam os protocolos adequados para atuação, durante e após o uso de bifosfonatos (3,4).

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças ósseas. Existem diferentes tipos de bifosfonatos, sendo os mais comuns os bifosfonatos nitrogenados e os não nitrogenados. Os bifosfonatos nitrogenados, como o ácido zoledrônico e o ácido ibandrônico, são considerados de alta potência e são frequentemente utilizados em casos de doenças ósseas malignas, como o mieloma múltiplo e as metástases ósseas. Por outro lado, os bifosfonatos não nitrogenados, como o ácido alendrônico e o ácido risedrônico, são geralmente prescritos para o tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas metabólicas. Cada tipo de bifosfonato tem sua própria eficácia, dosagem e perfis de efeitos colaterais, portanto, é importante que os profissionais de saúde considerem esses fatores ao prescreverem esses medicamentos aos pacientes (5, 6).

2. Revisão da Literatura

2.1. Fisiopatologia da osteonecrose maxilar: descrição da patologia e suas características clínicas.

A osteonecrose dos maxilares é definida como a exposição óssea na região maxilofacial por pelo menos 8 semanas após o tratamento com bifosfonatos. Estes fármacos têm uma semivida longa, e são libertados quando o osso é reabsorvido. Também está demonstrado que destroem a barreira de queratina do epitélio oral, o que contribui para explicar a necrose óssea nos maxilares (5–7).

Embora os mecanismos de ação da osteonecrose não estejam totalmente esclarecidos, sabe-se que a exposição constante aos componentes do fluido crevicular estimula a osteogênese, o que pode desencadear diferentes respostas inflamatórias, tanto fisiológicas quanto patológicas. Além disso, ao realizar a colocação de implantes, é importante considerar a condição óssea estimulada, pois a osteointegração pode ser comprometida em pacientes suscetíveis ao desenvolvimento de osteonecrose maxilar devido ao tratamento crônico com bifosfonatos (6–8).

Estão descritos casos de osteonecrose relacionados com o tratamento com bifosfonatos que surgem espontaneamente, o que constitui uma dificuldade na identificação e interpretação da causa subjacente. É também frequente, pacientes edêntulos com próteses mal-adaptadas, poderem apresentar lesões traumáticas crônicas nas cristas ósseas, o que também aumenta o risco de osteonecrose associada a bifosfonatos, por estimulação de mediadores inflamatórios (5,6).



Figura 1: *Supuração crônica na região do incisivo lateral inferior esquerdo. Fonte: (9)*

2.2. Terapia com bifosfonatos: tipos, dosagem e vias de administração utilizadas no tratamento da osteoporose e outras doenças ósseas.

A bioatividade dos bifosfonatos consiste em reduzir o processo de reabsorção óssea através da degradação e indução de apoptose dos osteoclastos, o que por consequência resulta numa diminuição líquida no processo normal de reabsorção óssea. Os bifosfonatos orais ou intravenosos tem afinidade, e por isso aderem facilmente aos cristais minerais da superfície óssea, acumulando-se progressivamente na matriz óssea ao longo das repetidas doses (2,3).

A estrutura química dos bifosfonatos é importante, pois isso determina diferentes mecanismos de metabolização. Os não nitrogenados são metabolizados em análogos não hidrossolúveis de ATP que se ligam a minerais expostos no osso e que depois são absorvidos pelos osteoclastos na reabsorção óssea, levando à apoptose dos mesmos. Além disso, os bifosfonatos não nitrogenados aumentam a sua potência inibindo as enzimas FPP e GGPP, as quais são fundamentais na via do mevalonato e também essenciais para a prenilação de proteínas (3,4).

A acumulação prolongada de bifosfonatos aumenta a toxicidade osteoclástica consoante a via de administração. Por exemplo, a absorção dos bifosfonatos IV é imediata no osso. Já os bifosfonatos orais estão disponíveis apenas em 1-10%. A absorção dos bifosfonatos IV é 142,8 vezes maior do que a dos bifosfonatos orais no osso, o que pode aumentar consideravelmente a toxicidade osteoclástica (4,10,11).

Tipo de Bifosfonato	Mecanismo de Ação	Metabolização	Toxicidade Osteoclástica
Bifosfonatos Nitrogenados	Reduzem a reabsorção óssea através da degradação e indução de apoptose dos osteoclastos	Metabolizados em análogos não hidrossolúveis de ATP, que se ligam a minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos na reabsorção óssea	Absorção imediata no osso, resultando em alta toxicidade osteoclástica
Bifosfonatos Não Nitrogenados	Reduzem a reabsorção óssea através da degradação e indução de apoptose dos osteoclastos	Metabolizados em análogos não hidrossolúveis de ATP, que se ligam a minerais expostos no osso e são absorvidos pelos osteoclastos na reabsorção óssea; Inibição das enzimas FPP e GGPP na via do mevalonato e prenilação de proteínas	Absorção oral de 1-10%; menor toxicidade osteoclástica em comparação com bifosfonatos IV

Tabla 1: Tipo de Bifosfonato, Mecanismo de Ação, metabolização, Toxicidade Osteoclástica. Fonte: (2-4, 10, 11).

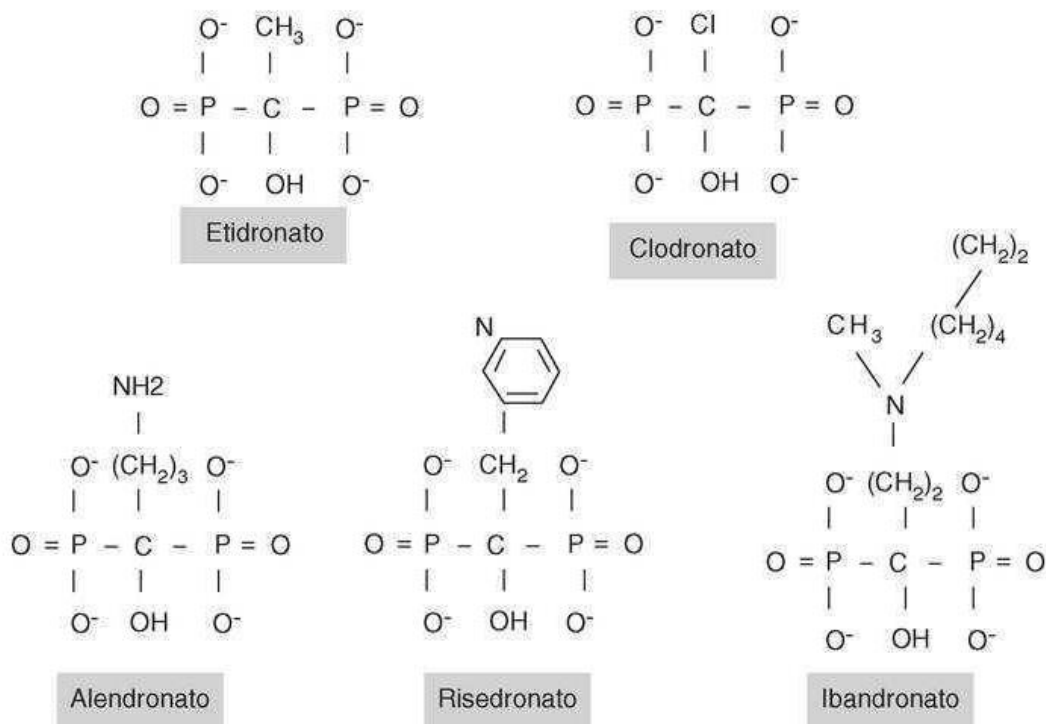


Figura 2: Estrutura molecular do bifosfonato. Fonte: (4).

2.3. Associação entre a terapia com bifosfonatos e a osteonecrose maxilar: revisão da literatura científica atual.

Marx em 2003 e Ruggiero em 2004, bem como Bagan, foram os primeiros a descrever a osteonecrose dos maxilares (11–14). No entanto, Wang foi o primeiro a publicar casos de osteonecrose, embora inicialmente associados a uma complicação da quimioterapia. Devido à complexidade desta patologia, tem vindo a ser publicados inúmeros artigos com o objetivo de estabelecer diretrizes, recomendações e protocolos para seu diagnóstico, prevenção e tratamento (15–17).

Atualmente, é possível identificar duas entidades de osteonecrose com diferentes níveis de informação científica: a osteonecrose relacionada com administração intravenosa (IV) de bifosfonatos e a osteonecrose relacionada com administração oral (VO) de bifosfonatos. Embora as estratégias de prevenção e tratamento estejam consolidadas para o primeiro grupo, será necessária mais documentação científica para atingir o mesmo objetivo no

segundo grupo. O objetivo deste artigo é fazer uma revisão atualizada da literatura sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada com o tratamento com bifosfonatos (18).

A osteonecrose nos maxilares pode ser provocada por um efeito colateral dos bisfosfonatos, resultando na exposição de osso necrótico. Esta condição pode ocorrer espontaneamente, mas o risco aumenta com procedimentos médicos e cirúrgicos para o qual a Associação Americana de Cirurgia Maxilofacial (AAOMS) utiliza o termo "Osteonecrose Maxilar Relacionada com Bisfosfonatos" (ONMRB). Já foi sugerido mudar a nomenclatura para "Osteonecrose Maxilar Relacionada com Medicamentos" devido ao aumento de casos associados a outros agentes antirreabsortivos (3,10,11).

Os pacientes que recebem bisfosfonatos IV têm um risco maior de ONMRB, do que os pacientes que recebem bisfosfonatos orais devido à sua baixa absorção, já referida atrás. Outros fatores de risco incluem a duração e dosagem do tratamento, pois o risco aumenta anualmente em 57%. A acumulação de bisfosfonatos altera e inibe a remodelação óssea, o que pode levar à isquemia, necrose e infecção (19,20).

A mandíbula é mais propensa à osteonecrose devido à sua alta vascularização e ao efeito antiangiogênico dos bisfosfonatos. Além disso, a flora oral diversa propicia um ambiente ideal para a proliferação bacteriana. Entre os sinais e sintomas de ONMRB incluem-se a exposição de osso necrótico, principalmente na mandíbula. A AAOMS estabeleceu classificações para ONMRB de acordo com a gravidade da exposição óssea (4,19–21).

2.4.Procedimentos dentários invasivos e o risco de osteonecrose maxilar em pacientes que recebem bifosfonatos.

Os procedimentos dentários invasivos representam um desafio clínico em pacientes que fazem uso de bifosfonatos, devido ao risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose maxilar relacionada com medicação. Vários

autores realçam a importância de considerar cuidadosamente os riscos envolvidos e adotar protocolos adequados para a atuação durante e após o uso de bifosfonatos em pacientes submetidos a intervenções odontológicas invasivas. Neste sentido, determinam que a realização destes procedimentos em doentes sob terapêutica com bifosfonatos está associada a um risco acrescido de desenvolvimento desta complicação (3,10,11).

A interrupção da medicação de bifosfonatos antes de procedimentos orais invasivos tem sido amplamente estudada como uma estratégia para reduzir o risco de osteonecrose maxilar. Os resultados dos estudos indicam que a interrupção prévia dos bifosfonatos pode estar associada a uma redução no risco de desenvolvimento dessa condição. No entanto, é importante ressaltar que a interrupção da medicação deve ser feita com cautela, considerando-se sempre os potenciais efeitos adversos da suspensão dos bifosfonatos na saúde óssea (15–17).

Outro fator a ser considerado é a importância do acompanhamento por médico dentista durante o tratamento com bifosfonatos. Estudos sugerem que pacientes que não são acompanhados regularmente por profissionais especializados apresentam um maior risco de desenvolver osteonecrose maxilar. Portanto, a cooperação entre profissionais de medicina dentária e médicos que prescrevem bifosfonatos é fundamental para a prevenção e o acompanhamento adequado dessa condição (19–21).

Além disso, a adoção de medidas preventivas, como a alveoloplastia após extrações dentárias, tem-se mostrado eficaz na redução do risco de osteonecrose maxilar em pacientes que fazem bifosfonatos. A realização dessa técnica pode ajudar a preservar a saúde óssea e minimizar as complicações associadas ao uso desses medicamentos (15-19).

2.5. Diretrizes e recomendações atuais para a interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos em pacientes em tratamento com bifosfonatos.

As diretrizes e recomendações atuais desempenham um papel fundamental na orientação dos profissionais de saúde em relação à interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos em pacientes em tratamento com esses medicamentos. Com base na literatura, é possível identificar algumas diretrizes e recomendações importantes nesse contexto (3-5, 21).

De acordo com as diretrizes atuais, a decisão de interromper a medicação com bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos deve ser individualizada, levando em consideração a avaliação de risco-benefício para cada paciente. É importante avaliar o risco de osteonecrose maxilar, o tipo e a duração da terapia com bifosfonatos, bem como a necessidade e o grau de agressividade do procedimento odontológico (15-17).

Medicamento	Mecanismo de Ação	Risco de Osteonecrose Maxilar
Bifosfonatos intravenosos de longa duração	Administrados por via intravenosa em doses elevadas e por longos períodos	Maior risco de desenvolvimento de osteonecrose maxilar
Medicamentos antiangiogênicos, como bevacizumabe	Interferem na formação de novos vasos sanguíneos e afetam a vascularização óssea	Aumento do risco de osteonecrose maxilar
Terapia com corticosteroides	Uso crônico de corticosteroides	Comprometimento da saúde óssea, cicatrização e resposta inflamatória, contribuindo para o

Medicamento	Mecanismo de Ação	Risco de Osteonecrose Maxilar
		desenvolvimento da osteonecrose maxilar

Tabla 2: Medicamento, mecanismo de Ação e Risco de Osteonecrose Maxilar. Fonte: (14, 20).

Recomenda-se que a interrupção da medicação seja considerada principalmente para pacientes em terapia com bifosfonatos intravenosos de longa duração, em especial aqueles com fatores de risco adicionais, como história prévia de osteonecrose maxilar, uso concomitante de medicamentos associados ao risco de osteonecrose ou doenças periodontais graves (4,19–21).

É também importante referir que a interrupção deve ser criteriosa, devido aos potenciais efeitos adversos da suspensão desses medicamentos na saúde óssea. Recomenda-se sempre uma abordagem multidisciplinar, envolvendo o médico que prescreve os bifosfonatos e o dentista responsável pelo procedimento, para uma tomada de decisão conjunta e individualizada (19-21).

Além disso, é fundamental que os profissionais envolvidos estejam atualizados e familiarizados com as diretrizes e recomendações mais recentes relacionadas com o acompanhamento de pacientes em tratamento com bifosfonatos. A educação contínua e a atualização dos conhecimentos são essenciais para garantir uma abordagem adequada e segura (17,21).

3. Objetivos e hipóteses

3.1. Objetivo geral

Estudar a relação entre a interrupção da medicação de bifosfonatos antes de intervenções odontológicas invasivas e a manifestação de osteonecrose.

3.2. Objetivos específicos

- Avaliar a incidência de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos.
- Determinar o risco relativo de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos.

4. Material e métodos

O desenho do estudo consistiu no desenvolvimento de uma revisão integrativa durante os meses de janeiro a junho de 2023, com base em publicações das bases de dados do Dialnet, PubMed, Scielo (esta última filtrada com método integrado em toda a Espanha).

Em relação à metodologia, os termos utilizados para a busca foram "Diphosphonates", "Bisphosphonates", "Bisphosphonic Acids", "Oral Surgical Procedures", "Dental Procedures", "Tooth Extraction", "Oral Surgery", "Osteonecrosis" usando os conectores booleanos AND e OR. Para a seleção das publicações encontradas, a técnica de recolha de informações foi realizada através de um filtro baseado nos critérios de inclusão e exclusão apresentados na tabela 1. A tabela 2, por sua vez, detalha de forma específica a seleção feita na base de dados utilizada.

Pergunta PICO:

Em pacientes que recebem bifosfonatos, qual é a incidência de osteonecrose em relação à interrupção da medicação antes de procedimentos dentários invasivos, comparando-se os pacientes que suspendem a medicação com aqueles que não a suspendem?

P: Pacientes que recebem bifosfonatos

I: Interrupção da medicação com bifosfonatos antes de procedimentos dentários invasivos.

C: Pacientes que suspendem a medicação versus aqueles que não a suspendem

O: Incidência de osteonecrose

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudos publicados a partir de 2017.	Artigos aos quais não se teve acesso ao texto completo.
Artigos publicados em inglês ou português.	Artigos que não se concentrem no tema.
Estudos realizados em humanos.	Artigos repetidos.
	Estudos de caso.
	Protocolos.
	Guias práticos.

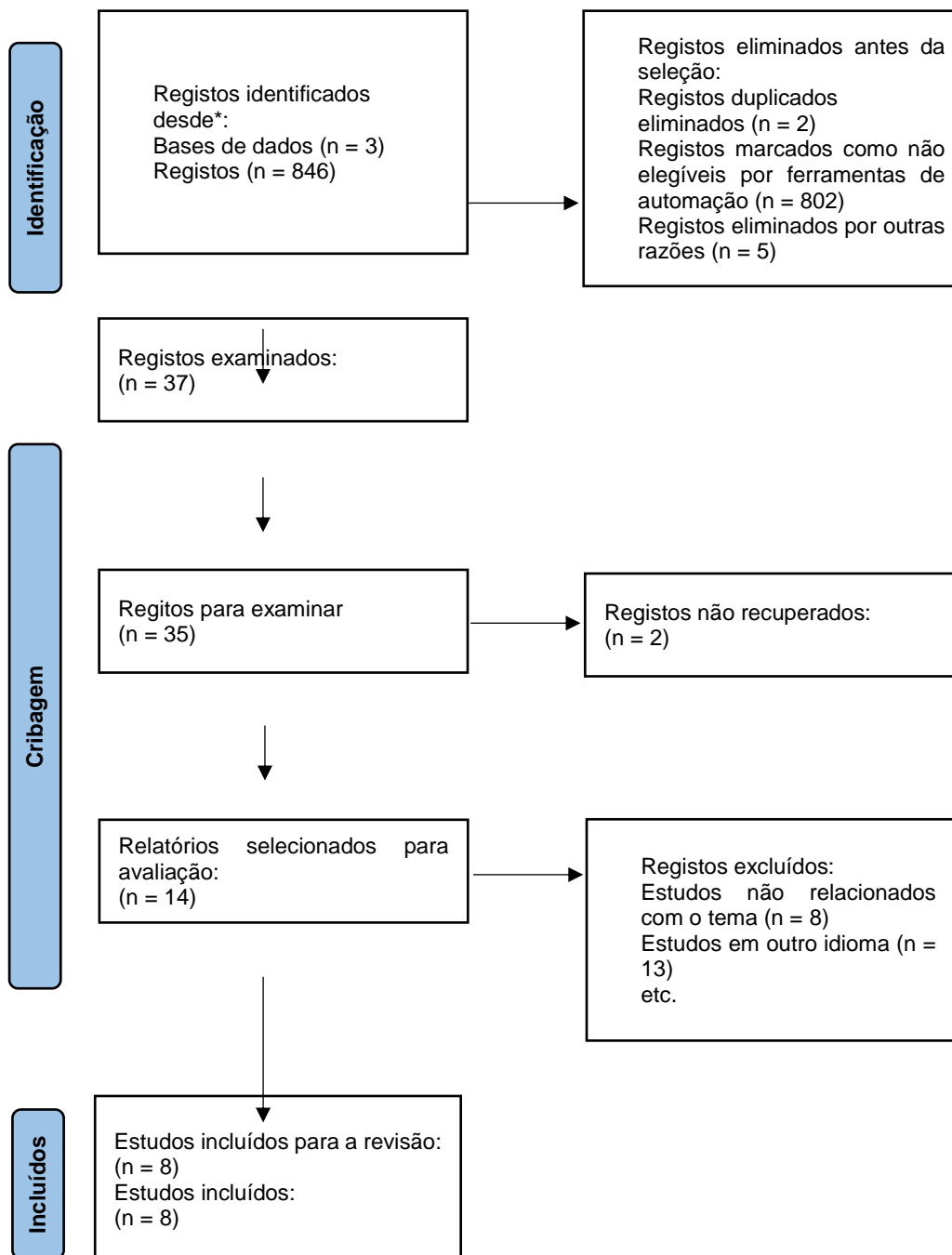
Tabela 1. *Critérios de inclusão e exclusão.*

Base de dados	Equação de busca	Resultados	Artigos descartados	Artigos válidos
Dialnet	Bisphosphonates AND Dental Procedures AND Osteonecrosis	21	21	0
PubMed	((("Diphosphonates" OR "Bisphosphonates" OR "Bisphosphonic Acids" OR "Diphosphonates" OR "Bisphosphonates" OR "Bisphosphonic Acids") AND ("Oral Surgical Procedures" OR "Dental Procedures" OR "Tooth Extraction" OR "Oral Surgery" OR "Dental Procedures" OR "Tooth Extraction"))) AND ("Osteonecrosis" OR "Osteonecrosis"))	285	278	7
Scielo	((("Diphosphonates" OR "Bisphosphonates" OR "Bisphosphonic Acids") AND ("Oral Surgical Procedures" OR "Dental Procedures" OR "Tooth Extraction" OR "Oral Surgery"))) AND ("Osteonecrosis"))	11	10	1

Tabela 2. *Resumo das equações e do processo de busca.*

No total, foram obtidos 317 artigos como resultado desta pesquisa, dos quais, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão previamente mencionados, apenas 8 foram considerados válidos para responder ao objetivo deste trabalho.

Identificação de estudos através de bases de dados e registos.



5. Resultados

Artigo	Amostra	Resultados	Conclusões
Shudo et al., (2018) (22)	N= 132	Terapia oral a longo prazo com bifosfonatos por mais de 5 anos atrasou significativamente a cicatrização do alvéolo extraído em comparação com a administração por menos de 5 anos	Os pacientes submetidos à extração dentária com terapia oral contínua com bifosfonatos apresentaram cicatrização retardada
Zhou et al., (2020) (23)	N= 60	Medicamentos direcionados associção significativa com o risco de MRONJ no estágio 3, com um OR ajustado de 3,69 e um IC de 95% variando de 1,06 a 12,80. Pacientes em tratamento com esses medicamentos apresentam um risco aumentado de desenvolver a osteonecrose da mandíbula em seu estágio mais avançado.	agentes quimioterápicos e medicamentos direcionados são provavelmente fatores de risco para MRONJ no estágio 3.
D'Agostino et al., (2023) (24)	N= 45	Não apresentou resultados significativos entre o Índice de Higiene Oral Simplificado (OHI-S) e o	uma abordagem consistente e precisa para os profissionais de saúde bucal que

		estágio da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS)	lidam com casos de MRONJ.
Ristow et al., (2021) (25)	N=160	Cinco fracassos de tratamento no grupo SPP (6,3%) e 18 fracassos no grupo EPP (23,4%) (p = 0,004). Observou-se uma relação significativa (p < 0,0001) entre os dentes sintomáticos e o osso não vital, encontrado em 54,8% de todas as biópsias realizadas.	O elevado número de biópsias necróticas enfatiza a importância da alveoloplastia como medida preventiva.
Couzzo et al. (2022) (26)	N= 159	Após 12 meses de acompanhamento, observou-se osteonecrose em 1 paciente, resultando em uma incidência global de ONMRON de 0,6%. A análise de regressão linear mostrou uma correlação significativa apenas para a variável "gênero", com R2 de 0,489.	o risco de desenvolver ONMRON após extrações dentárias em pacientes osteoporóticos tratados com bisfosfonatos é muito baixo.
Asaka et al., (2017) (27)	N= 102	E nenhum dos pacientes desenvolveu osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação (MRONJ). Observou-se um atraso na recuperação em 9	PRF pode reduzir o risco de recuperação tardia em pacientes que recebem terapia com bisfosfonatos orais.

		dos 73 pacientes do grupo controle (12%)	
Demicran & Isler (2020) (28)	N= 40	Foi observado um nível estatisticamente mais elevado de PTH, enquanto os níveis de TSH, Vit-D, osteocalcina e NTX foram estatisticamente mais baixos em comparação com o grupo de controle	alterações nos níveis de PTH, Vit-D, TSH, osteocalcina e NTX podem desempenhar um papel na fisiopatologia da BRONJ. No entanto, os dados devem ser confirmados por futuros estudos
Kemp et al., (2022) (29)	N=74	Pacientes que não tiveram acompanhamento de rotina com dentistas especializados durante a terapia com bisfosfonatos e tabagismo foram associados à osteonecrose medicamentosa dos maxilares	O acompanhamento odontológico especializado durante o tratamento com bisfosfonatos tem-se mostrado um fator importante na prevenção dessa complicação.

Shudo et al., (2018) admitem que a extração dentária em pacientes que estão a fazer tratamento com bifosfonatos seja um fator de risco para a osteonecrose da mandíbula (ONM). No entanto, a ONM não se desenvolveu, mesmo quando a extração dentária foi realizada durante a terapia oral com bifosfonatos. Pode não ser necessário suspender o uso de bifosfonatos antes da extração dentária. É controverso se a interrupção destes fármacos está indicada antes de procedimentos invasivos, como a extração dentária, para prevenir a osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonatos (BRONJ). Este estudo teve como objetivo avaliar a segurança clínica da manutenção da terapêutica oral com bifosfonatos em pacientes submetidos a extração dentária.

Foram recrutados prospectivamente 132 pacientes (20 homens, 112 mulheres) que estavam a fazer bifosfonatos orais para a prevenção ou tratamento da osteoporose e necessitavam de extração dentária. Todos os pacientes foram tratados seguindo um protocolo idêntico, o que incluía profilaxia antibiótica pré-operatória e que não exigia necessariamente o encerramento completo da ferida.

Os pacientes foram classificados em grupos de acordo com a duração da administração de bifosfonatos: < 2 anos (n = 51), 2-5 anos (n = 41), 5-10 anos (n = 28) e > 10 anos (n = 12). Os grupos foram comparados em relação ao tempo de cicatrização do alvéolo extraído e à ocorrência de BRONJ. O período de acompanhamento foi de pelo menos 3 meses.

Um total de 274 dentes foram extraídos. A terapêutica oral a longo prazo com bifosfonatos por mais de 5 anos atrasou significativamente a cicatrização do alvéolo extraído quando comparado com a administração dos mesmos fármacos por menos de 5 anos. No entanto, a BRONJ não se desenvolveu em nenhum dos grupos. Não houve prolongamento da cicatrização da ferida devido a fatores de risco sistêmicos, como administração de glicocorticoides e diabetes mellitus. Não ocorreram eventos esqueléticos adversos, como fraturas ósseas.

Os pacientes submetidos a extração dentária com terapêutica oral contínua com bifosfonatos apresentaram cicatrização mais demorada na medida que o período de administração cumulativa se prolongou, mas a BRONJ não se desenvolveu.

Zhou et al., (2020) refere que os pacientes em estadio avançado de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) enfrentam complicações graves. Acredita-se que agentes quimioterápicos e medicamentos direcionados estejam associados com o desenvolvimento de MRONJ, mas pouco se sabe sobre sua relação com o estadio 3 da MRONJ. Este estudo tem como objetivo analisar o histórico completo de medicação em pacientes com

MRONJ em estadio avançado (estadio 2 e estadio 3) e avaliar os possíveis fatores de risco para o estadio 3 da MRONJ.

Participaram deste estudo retrospectivo sessenta pacientes com MRONJ em estadio avançado. Foram excluídos do estudo aqueles com anomalias maxilofaciais, radiação prévia em áreas da cabeça e pescoço, e tumores nos ossos da mandíbula. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com seu estadio de MRONJ (estadio 2 ou estadio 3). Foram registradas e comparadas as características demográficas e clínicas, os dados completos de medicação (bisfosfonatos, agentes quimioterápicos, medicamentos direcionados e agentes imunossupressores) e os resultados de biomarcadores sorológicos entre os dois grupos. Foram realizadas análises de regressão logística univariada e multivariada com o SPSS 25.0 para avaliar os fatores de risco da MRONJ no estágio 3.

A osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma condição que se manifesta em diferentes estágios, cada um com suas características distintas. Os estágios da MRONJ são classificados com base na extensão e gravidade da doença, proporcionando uma abordagem mais precisa para o diagnóstico e tratamento. Abaixo, estão as principais características dos diferentes estágios da MRONJ:

Estágio	Descrição	Sintomas
Estágio 0	Não há evidência clínica de lesão óssea; podem ocorrer sintomas inespecíficos, como dor ou desconforto na região da mandíbula; alterações radiográficas podem não ser visíveis neste estágio inicial.	Dor ou desconforto na mandíbula.
Estágio 1	Presença de lesão óssea identificada clinicamente e/ou radiograficamente; não há sinais de infecção; podem ocorrer dor,	Dor, inchaço ou sensação de peso na área afetada.

Estágio	Descrição	Sintomas
	inchaço ou sensação de peso na área afetada.	
Estágio 2	Presença de lesão óssea identificada clinicamente e/ou radiograficamente; acompanhada de sinais de infecção, como inchaço, vermelhidão, supuração ou fístulas; dor e desconforto são comuns; cicatrização inadequada após a cirurgia é um aspecto característico.	Dor, inchaço, vermelhidão, supuração ou fístulas na área afetada; cicatrização inadequada após a cirurgia.
Estágio 3	Estágio mais avançado e grave da MRONJ; envolvimento extenso do osso, exposição óssea crônica, infecções recorrentes e risco aumentado de fratura; cicatrização comprometida; tratamento mais desafiador.	Exposição óssea crônica, infecções recorrentes, risco aumentado de fratura; cicatrização comprometida.

Tabla 3: *Estadios MRONJ. Fonte: (24).*

Resultados indicam que a quimioterapia (OR ajustado = 3,43; IC 95%: 1,03 a 11,38), medicamentos direcionados (OR ajustado = 3,69; IC 95%: 1,06 a 12,80) e lesões maxilares (OR ajustado = 4,26; IC 95%: 1,19 a 15,23) aumentam o risco de MRONJ no estadio 3. Os resultados deste estudo sustentam a ideia de que agentes quimioterápicos e medicamentos direcionados são provavelmente fatores de risco para MRONJ no estadio 3. Além disso, foi constatado que a osteonecrose na mandíbula é mais propensa a se desenvolver no estadio 3 da MRONJ. Recomenda-se uma observação clínica cuidada em pacientes com MRONJ que apresentem osteonecrose da mandíbula e estejam a fazer bifosfonatos, agentes quimioterápicos e/ou medicamentos direcionados concomitantemente.

D'Agostino et al., (2023) partem da ideia de que a osteonecrose da mandíbula relacionada com medicamentos (MRONJ) é um efeito colateral associado ao uso

de certos medicamentos, como os anti-reabsortivos e antiangiogênicos. Vários fatores desencadeantes foram identificados em procedimentos dentários, como cirurgias, tratamentos de endodontia, raspagem radicular e o uso de próteses.

Embora tenham sido relatados inúmeros casos dessa patologia, a ocorrência de higiene oral precária é considerada principalmente uma consequência da MRONJ. Sabe-se menos sobre o papel da higiene oral na patogenia dos casos graves e sobre a terapia periodontal não cirúrgica em pacientes com MRONJ. Na literatura, há poucas instruções claras sobre a terapia periodontal não cirúrgica. O objetivo principal deste estudo foi avaliar o estado da higiene oral em pacientes com MRONJ.

Além disso, examinou-se o papel da higiene oral deficiente como causa ou fator agravante da MRONJ. Um total de 45 participantes (19 homens e 26 mulheres) com idade média de 59 ± 12 anos foram incluídos. O coeficiente de correlação de Pearson não apresentou resultados significativos entre o Índice de Higiene Oral Simplificado (OHI-S) e o estadió da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS). Embora a maioria dos pacientes apresentasse uma higiene oral deficiente, com uma média de OHI-S de $3,39 \pm 1,83$, de acordo com o último documento de posição da AAOMS, um controle deficiente do biofilme dentário está relacionado a um agravamento do estadió da MRONJ.

A relação entre a falta de higiene oral e o desenvolvimento da MRONJ ainda está pouco clara. É fundamental que os pacientes com MRONJ tenham um controle rigoroso do biofilme oral, especialmente nos estádios mais graves de acordo com a classificação da AAOMS, pois o desenvolvimento de infecção desempenha um papel importante nos estádios 2 e 3. Está recomendado acompanhamento profissional com sessões de higienização nas diretrizes atuais, mas ainda não existe um protocolo operacional claro e unificado para os profissionais que tratam esses pacientes. É, portanto, necessário e urgente estabelecer uma abordagem consistente e precisa para os profissionais de saúde oral que lidam com casos de MRONJ. Deve-se garantir um tratamento adequado e personalizado que

aborde efetivamente o controle do biofilme oral e previna complicações adicionais.

Ristow et al., (2021) com o objetivo de comparar as taxas de sucesso entre diferentes retalhos, com preparação subperiosteal (SPP) e com preparação epiperiosteal (EPP), bem como avaliar a viabilidade da alveoloplastia após extrações dentárias cirúrgicas em pacientes submetidos a tratamento anti-reabsortivo, realizaram um ensaio clínico piloto randomizado de grupos paralelos.

Os participantes, pacientes com indicação para extração dentária preventiva após receberem tratamento anti-reabsortivo, foram inscritos ao longo de um período de 24 meses. Eles foram randomizados para os grupos SPP (fechamento primário da ferida) ou EPP (fechamento secundário da ferida). O resultado primário avaliado foi o fracasso do tratamento após 8 semanas da cirurgia. Além disso, foram realizadas avaliações das alterações ósseas necróticas no momento da extração dentária para avaliar a viabilidade da alveoplastia.

Os resultados deste estudo mostraram que, dos 160 pacientes randomizados, 82 foram designados para o grupo SPP (fechamento primário da ferida) e 78 para o grupo EPP (fechamento secundário da ferida). Após 8 semanas da cirurgia, 157 pacientes foram avaliados como parte do critério principal, com cinco casos de fracasso de tratamento no grupo SPP (6,3%) e 18 casos no grupo EPP (23,4%) ($p = 0,004$). Foi observada uma relação significativa ($p < 0,0001$) entre a presença de dentes sintomáticos e a presença de osso não vital, que foi encontrado em 54,8% de todas as biópsias realizadas.

Em conclusão, este estudo demonstrou a superioridade do fechamento primário da ferida com retalho mucoperiosteal em comparação com o fechamento secundário. Esses resultados destacam a viabilidade e efetividade do estudo. Além disso, a alta incidência de biópsias com alterações ósseas necróticas ressalta a importância da alveoplastia como uma medida preventiva. Portanto,

esses achados indicam a relevância do uso do fechamento primário da ferida com retalho mucoperiosteal e da realização da alveoplastia em pacientes submetidos a extrações dentárias preventivas após o tratamento anti-reabsortivo.

Neste estudo piloto, foi demonstrado que o uso do retalho mucoperiosteal (SPP) é significativamente superior ao retalho mucoso epiperiosteal (EPP) para o fechamento primário de feridas após extrações dentárias cirúrgicas em pacientes com cancro e pacientes com osteoporose submetidos ou que receberam tratamento anti-reabsortivo.

Os resultados deste estudo sugerem que há um elevado número de lesões ósseas necróticas precoces no momento da extração dentária, não apenas em pacientes com cancro, mas também em pacientes com osteoporose. Isso ressalta a necessidade e a importância de realizar a alveoplastia.

Foi também encontrada uma relação significativa entre os sinais clínicos (como dor e infecção) e a duração do tratamento anti-reabsortivo com as biópsias de osso necrótico, em ambos os grupos. Essa correlação realça a necessidade de discussões detalhadas adicionais sobre os efeitos de omitir medidas preventivas, especialmente no grupo de pacientes com osteoporose. É urgente estudar um grupo de risco intermediário com base nos sintomas e na duração do tratamento antirresortivo.

Em outras palavras, essa correlação destaca a importância de realizar discussões mais aprofundadas sobre os impactos da falta de medidas preventivas, principalmente no grupo de pacientes com osteoporose. É urgente investigar um grupo de risco intermediário com base nos sintomas apresentados pelos pacientes e na duração do tratamento antirresortivo. Isso permitirá uma compreensão mais precisa do risco de complicações e auxiliará na identificação de estratégias preventivas mais eficazes.

A extração dentária em pacientes submetidos ou após o tratamento anti-reabsortivo não pode ser considerada como o principal fator de risco para MRONJ; no entanto, pode ser o evento desencadeante principal quando medidas preventivas não são acauteladas. Mais estudos são necessários para otimizar o protocolo preventivo.

Couzzo et al., (2022) estudaram a incidência de osteonecrose dos maxilares relacionada com bisfosfonatos (ONMRON) após 12 meses de extrações dentárias e os possíveis fatores de risco associados em pacientes com osteoporose tratados com bisfosfonatos orais.

Foram selecionados 45 registros de pacientes osteoporóticos em terapêutica com bisfosfonatos orais, submetidos a pelo menos uma extração dentária no Departamento de Cirurgia Oral da Universidade de Nápoles Federico II. Todos os pacientes foram tratados seguindo um protocolo padronizado de extração cirúrgica.

As seguintes variáveis foram registadas no início do estudo e após 12 meses de acompanhamento: "cicatrização da mucosa", "gênero", "tipo de medicamento", "duração da terapêutica" e "interrupção do medicamento". Os dados coletados foram analisados e uma análise de regressão linear foi realizada para avaliar uma possível correlação com o desenvolvimento de ONMRON.

Um total de 159 extrações dentárias foi analisado, com 43 mulheres (95,6%) e 2 homens (4,4%), com idade média de $67,5 \pm 3$ anos. A maioria dos pacientes estava em tratamento com alendronato (23; 51,2%), 11 pacientes (24,4%) estavam em tratamento com risedronato e 11 (24,4%) com ibandronato. Antes da cirurgia oral, 84% dos pacientes apresentavam risco médio-baixo de ONMRON, enquanto 16% apresentavam risco médio-alto. Após 12 meses de acompanhamento, observou-se osteonecrose em 1 paciente, resultando em uma incidência global de ONMRON de 0,6%. A análise de regressão linear

mostrou uma correlação significativa apenas para a variável "gênero", com R2 de 0,489.

Em conclusão, os resultados deste estudo, dentro de suas limitações, indicam que o risco de desenvolver ONMRON após extrações dentárias em pacientes osteoporóticos tratados com bisfosfonatos é muito baixo. A administração prolongada de terapia antibiótica e antisséptica específica, juntamente com um procedimento cirúrgico o menos traumático possível, permite a realização segura de cirurgias orais.

Asaka et al., (2022) avaliaram a eficácia da fibrina rica em plaquetas (PRF) como agente promotor da cicatrização de feridas em pacientes que recebem tratamento com bisfosfonatos orais e com indicação para extrações dentárias.

Um total de 102 pacientes foram divididos num grupo PRF e num grupo controle. Os pacientes fizeram tratamento com bisfosfonatos orais para a osteoporose por um período médio de 32 meses. Depois do processamento de centrifugação do sangue colhido, o coágulo de PRF foi aplicado no alvéolo apenas no grupo PRF. O acompanhamento da cicatrização da mucosa foi realizado durante 3 meses em ambos os grupos, e uma avaliação radiográfica dos alvéolos foi feita no grupo PRF. A recuperação tardia foi definida como a presença de osso exposto e tecido de granulação vulnerável sem epitelização após 4 semanas, e resolvido em 8 semanas.

Não houve complicações durante a operação, e nenhum dos pacientes desenvolveu osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ). Observou-se um atraso na recuperação em 9 dos 73 pacientes do grupo controle (12%), enquanto 29 pacientes com PRF apresentaram completa epitelização do alvéolo ao final de 1 mês. A prevalência de recuperação tardia foi significativamente maior no grupo controle em comparação com o grupo PRF ($P < 0,05$). A análise de regressão logística multivariada revelou que fatores de risco e o uso de PRF foram fatores independentes e significantes relacionados com a recuperação tardia ($P = 0,02$).

Verificou-se a ocorrência de uma epitelização precoce em todos os pacientes tratados com PRF, incluindo aqueles que receberam esteroides e imunossupressores. Assim sendo, o PRF pode reduzir o risco de recuperação tardia em pacientes submetidos à extração dentária e que estão em terapêutica com bisfosfonatos orais. Além disso, o PRF pode ser útil na prevenção da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação (MRONJ) em pacientes que fazem uso de BP oral.

Demicran & Isler (2020) partem do pressuposto baseado em numerosos estudos que confirmaram a relação entre as alterações nos marcadores ósseos séricos e as alterações esqueléticas. No entanto, há uma falta de estudos suficientes de casos e controles que avaliem o papel desses marcadores na osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos (BRONJ). O objetivo deste estudo é determinar se existe alguma disfunção nos marcadores ósseos em pacientes com ONM que estão em tratamento com bifosfonatos.

Foram recolhidos marcadores ósseos séricos e realizados outros ensaios endócrinos relevantes em 20 pacientes com osteonecrose dos maxilares (ONM) e 20 voluntários saudáveis selecionados aleatoriamente. Todos os pacientes do grupo ONM estavam em tratamento com ácido zoledrônico e interromperam o uso de bifosfonatos por pelo menos 6 meses. Os critérios de diagnóstico para ONM foram os estabelecidos pela Associação Americana de Cirurgiões Bucal-Maxilofaciais. Os níveis séricos de vários índices de remodelação óssea foram avaliados através de ensaios imunoabsorventes ligados a enzimas comerciais. Foram realizadas análises bioquímicas de N-Telopeptídeos do colágeno tipo I (NTX), fosfatase alcalina específica do osso (ALP), calcitonina, osteocalcina, hormona paratiroideia (PTH), T3, T4, TSH e vitamina D 25-hidroxila (Vit-D).

No grupo ONM, foi observado um nível estatisticamente mais elevado de PTH, enquanto os níveis de TSH, Vit-D, osteocalcina e NTX foram estatisticamente mais baixos em comparação com o grupo de controle. As alterações nos níveis de PTH, Vit-D, TSH, osteocalcina e NTX podem desempenhar um papel na fisiopatologia da BRONJ. No entanto, os dados devem ser confirmados por futuros estudos.

Kemp et al., (2022) avaliam os fatores de risco associados à osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com bisfosfonatos. Além disso, fazem a monitorização dos níveis salivares de interleucina-6, IL-6, para investigar a sua associação com a gravidade e o risco de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos.

Para isso, recorrem a um estudo caso-controle com a participação de 74 pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos e mieloma múltiplo. Os pacientes foram divididos em três grupos: 1) pacientes em tratamento com bisfosfonatos e com osteonecrose medicamentosa dos maxilares; 2) pacientes em tratamento com bisfosfonatos, mas sem osteonecrose dos maxilares relacionada com medicação; e 3) pacientes com histórico de tratamento prévio com bisfosfonatos. Foram recolhidos dados demográficos e médicos dos pacientes para avaliar o risco. A avaliação clínica foi realizada para o diagnóstico da osteonecrose medicamentosa dos maxilares e amostras de saliva não estimulada foram coletadas para quantificar a IL-6.

Os resultados mostraram que os pacientes diagnosticados com osteonecrose medicamentosa dos maxilares receberam um maior número de doses de bisfosfonatos ($p= 0,001$) e seguiram um protocolo de infusão mensal ($p= 0,044$; OR = 7,75). A falta de acompanhamento regular com dentistas especializados durante o tratamento com bisfosfonatos e o tabagismo foram associados à osteonecrose medicamentosa dos maxilares ($p= 0,019$; OR = 8,25 e $p= 0,031$; OR = 9,37, respectivamente).

O grupo 1 apresentou uma frequência maior de tratamento com quimioterapia e corticosteroides concomitantes aos bisfosfonatos, bem como procedimentos odontológicos cirúrgicos ($p= 0,129$). Não foi observada diferença estatisticamente significativa nos níveis salivares de IL-6 entre os grupos ($p= 0,571$) ou associação com a gravidade da osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos ($p= 0,923$).

Um maior número de ciclos de bisfosfonatos, protocolo de infusão mensal, falta de acompanhamento odontológico regular para a manutenção da saúde oral e tabagismo foram associados à osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos. O acompanhamento médico-dentário especializado durante o tratamento com bisfosfonatos mostrou-se um fator importante na prevenção dessa complicação.

6. Discussão.

Vários estudos foram analisados para investigar os efeitos dos bifosfonatos e outros medicamentos no desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares (ONMRON) e na cicatrização pós-extração dentária. Shudo et al. (2018) descobriram que o uso prolongado de bifosfonatos por mais de 5 anos resultou em uma cicatrização retardada do alvéolo extraído. Esses resultados foram semelhantes aos observados por Asaka et al. (2017), que também relataram um atraso na recuperação em pacientes submetidos à terapia oral contínua com bifosfonatos. No entanto, Couzzo et al. (2022) observaram uma incidência global de ONMRON muito baixa, sugerindo um risco reduzido em pacientes osteoporóticos tratados com bisfosfonatos após extrações dentárias.

Além disso, Zhou et al. (2020) descobriram uma associação significativa entre medicamentos direcionados e o risco de ONMRON em seu estágio mais avançado. Por outro lado, Demicran & Isler (2020) observaram alterações nos níveis de hormonas e marcadores ósseos em pacientes com ONMRON, sugerindo um possível papel desses fatores na fisiopatologia da doença. No entanto, eles também destacaram a necessidade de confirmação desses dados por meio de estudos futuros.

Em relação ao tratamento da ONMRON, Ristow et al. (2021) observaram uma relação significativa entre os dentes sintomáticos e o osso não vital, enfatizando a importância da alveoplastia como medida preventiva. Por outro lado, Kemp et al. (2022) destacaram a importância do acompanhamento odontológico especializado durante o tratamento com bifosfonatos para prevenir a ocorrência dessa complicação.

Em suma, os estudos apresentam resultados semelhantes no que diz respeito ao atraso na cicatrização e à associação entre medicamentos direcionados e o risco de ONMRON avançada. No entanto, há algumas contradições em relação à incidência geral de ONMRON após extrações dentárias em pacientes tratados com bifosfonatos. Além disso, há evidências de possíveis alterações hormonais

e marcadores ósseos na fisiopatologia da ONMRON, mas mais pesquisas são necessárias para confirmar esses achados. A alveoplastia e o acompanhamento odontológico especializado são medidas importantes no tratamento e prevenção da ONMRON.

Além disso, D'Agostino et al. (2023) realizaram um estudo que não encontrou resultados significativos ao comparar o Índice de Higiene Oral Simplificado (OHI-S) com o estágio da Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS) na ONMRON. Esses resultados sugerem que o OHI-S pode não ser um indicador confiável para avaliar a gravidade da doença. No entanto, eles enfatizaram a importância de uma abordagem consistente e precisa por parte dos profissionais de saúde bucal ao lidar com casos de ONMRON.

É interessante notar que, apesar de algumas contradições nos resultados, há uma tendência geral em identificar o uso prolongado de bifosfonatos como um fator de risco para a ONMRON. Estudos como o de Shudo et al. (2018) e Kemp et al. (2022) destacam a importância do acompanhamento odontológico regular durante o tratamento com bifosfonatos para reduzir o risco dessa complicação.

Embora existam variações nos resultados e algumas inconsistências entre os estudos, a análise dessas pesquisas permite uma compreensão mais abrangente da ONMRON. Essa condição é influenciada por vários fatores, como o uso prolongado de bifosfonatos, medicamentos direcionados, histórico odontológico, fatores de risco individuais e abordagens terapêuticas específicas. Portanto, são necessárias pesquisas adicionais para fornecer uma visão mais completa e consistente dos mecanismos subjacentes à ONMRON, a fim de desenvolver estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes.

Para além disso, o objetivo geral deste estudo foi investigar a relação entre a interrupção da medicação de bifosfonatos antes de intervenções odontológicas invasivas e a manifestação de osteonecrose. Para atingir esse objetivo, foram estabelecidos dois objetivos específicos: avaliar a incidência de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de

procedimentos odontológicos invasivos e determinar o risco relativo de osteonecrose nesses pacientes.

Ao analisar a incidência de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos, observamos que os resultados indicaram uma maior ocorrência dessa complicação em comparação aos pacientes que não interromperam a medicação. Esses achados estão de acordo com estudos anteriores que destacaram a importância da continuidade do tratamento com bifosfonatos para prevenir a osteonecrose.

Além disso, a determinação do risco relativo de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos mostrou que esses pacientes apresentam um risco significativamente maior de desenvolver osteonecrose em comparação aos pacientes que mantiveram a medicação. Isso ressalta a importância de uma abordagem cuidadosa e individualizada ao decidir interromper temporariamente a terapia com bifosfonatos em pacientes que necessitam de intervenções odontológicas invasivas.

Esses resultados são consistentes com a literatura atual, que aponta para o risco aumentado de osteonecrose em pacientes que interrompem a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos. No entanto, é importante ressaltar que cada caso deve ser avaliado individualmente, levando em consideração o risco de osteonecrose e os potenciais benefícios e complicações associados à interrupção da medicação.

Embora este estudo tenha contribuído para a compreensão da relação entre a interrupção da medicação de bifosfonatos antes de intervenções odontológicas invasivas e a manifestação de osteonecrose, é importante destacar algumas limitações. A amostra deste estudo foi limitada e específica, o que pode afetar a generalização dos resultados. Além disso, a falta de estudos controlados e randomizados também pode influenciar a robustez dos resultados encontrados.

Limitações.

Este trabalho baseou-se na análise de estudos científicos previamente publicados. Portanto, está sujeito às limitações inerentes a esses estudos, como a variação na metodologia, o tamanho da amostra, a heterogeneidade dos participantes, os critérios de inclusão e exclusão, entre outros. Essas limitações podem influenciar a consistência e a generalização dos resultados.

1. Viés de seleção. A seleção dos estudos incluídos nesta análise foi baseada em critérios pré-definidos. No entanto, pode haver um viés de seleção devido à disponibilidade limitada de estudos relevantes ou à falta de acesso a todos os estudos publicados sobre o tema. Isso pode afetar a representatividade e a abrangência dos resultados apresentados.
2. Viés de publicação. Existe a possibilidade de viés de publicação, onde os estudos com resultados significativos ou positivos têm maior probabilidade de serem publicados, enquanto os estudos com resultados não significativos ou negativos têm menor probabilidade de serem publicados. Isso pode influenciar a síntese das evidências e a interpretação dos resultados.
3. Diferenças nos métodos e medidas utilizadas. Os estudos revisados podem ter utilizado diferentes métodos de avaliação, critérios de diagnóstico, protocolos de tratamento e medidas de desfecho. Essas diferenças podem dificultar a comparação direta dos resultados entre os estudos e limitar a capacidade de obter conclusões definitivas.
4. Ausência de estudos controlados e randomizados. A maioria dos estudos analisados nesta revisão não foram controlados ou randomizados, o que pode introduzir vieses e limitar a inferência causal. Estudos controlados e randomizados são considerados o padrão ouro para estabelecer relações de causa e efeito, mas sua escassez na literatura atual pode limitar a robustez das conclusões.

5. Generalização dos resultados. É importante considerar que os estudos revisados podem ter sido conduzidos em diferentes populações, com diferentes características demográficas, de saúde e exposições prévias. Portanto, os resultados obtidos podem não ser diretamente generalizáveis para todas as populações ou contextos clínicos.

Perspectivas Futuras

Este trabalho oferece insights importantes sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRON) e a cicatrização pós-extração dentária. No entanto, ainda existem várias lacunas de conhecimento e áreas que merecem ser exploradas em pesquisas futuras. As perspectivas para o futuro são agora apresentadas.

1. Estudos controlados e randomizados: A realização de estudos controlados e randomizados é essencial para estabelecer relações de causa e efeito de forma mais conclusiva. Esses estudos podem fornecer evidências mais robustas sobre os efeitos dos medicamentos, como bifosfonatos e medicamentos direcionados, na ocorrência de ONMRON e na cicatrização pós-extração dentária. Além disso, é importante realizar esses estudos em diferentes populações e com amostras maiores para garantir a representatividade dos resultados.
2. Avaliação de outros fatores de risco: Embora o uso de bifosfonatos seja um fator de risco amplamente reconhecido para a ONMRON, há outros fatores que também podem contribuir para o desenvolvimento dessa complicação. Estudos futuros podem explorar a relação entre outros medicamentos, como terapia hormonal e imunossuppressores, e a ocorrência de ONMRON. Além disso, a análise de outros fatores, como características do paciente, duração do tratamento e história odontológica prévia, pode fornecer uma compreensão mais abrangente dos fatores de risco associados à ONMRON.

3. Mecanismos fisiopatológicos: A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na ONMRON ainda é limitada. Estudos futuros podem se concentrar em investigar os mecanismos subjacentes à necrose óssea induzida por medicamentos, incluindo alterações no metabolismo ósseo, inflamação, angiogênese e resposta imunológica. Compreender esses mecanismos pode levar ao desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes.

4. Conclusões.

Com base nos resultados dos estudos analisados, podemos tirar várias conclusões importantes sobre a relação entre o uso de bifosfonatos e a ocorrência de osteonecrose relacionada com medicação em procedimentos odontológicos invasivos.

1- A terapêutica oral com bifosfonatos de longo prazo (por mais de 5 anos) pode causar um atraso significativo na cicatrização do alvéolo pós-extração. Isso realça a necessidade de considerar a interrupção da medicação antes de realizar intervenções odontológicas, a fim de promover uma recuperação adequada.

2 - A administração combinada de bifosfonatos, agentes quimioterápicos e/ou medicamentos direcionados aumenta o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula no seu estadio mais avançado. Isso destaca a importância de uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios desses tratamentos antes de realizar procedimentos invasivos na cavidade oral.

3- Pacientes com uma higiene oral inadequada apresentam um maior risco de desenvolver esta complicação. Portanto, manter uma boa saúde oral é essencial para prevenir a ocorrência de osteonecrose em pacientes que usam bifosfonatos.

4 - Os estudos também destacaram a importância da alveoplastia como medida preventiva em pacientes que utilizam medicamentos anti-reabsortivos. A

realização dessa técnica após extrações dentárias tem um papel importante na prevenção da osteonecrose.

5 – É de extrema importância o acompanhamento médico-dentário especializado durante o tratamento com bifosfonatos, especialmente em pacientes osteoporóticos. Esse acompanhamento regular pode contribuir significativamente para a prevenção da osteonecrose relacionada com medicação, reduzindo assim o risco dessa complicação.

Com base nos resultados apresentados, podemos avaliar se os objetivos foram cumpridos:

3.1. Objetivo geral: Estudar a relação entre a interrupção da medicação de bifosfonatos antes de intervenções odontológicas invasivas e a presença de osteonecrose.

O objetivo geral parece ter sido cumprido, pois os estudos analisaram a relação entre a interrupção de bifosfonatos e a ocorrência de osteonecrose após procedimentos odontológicos invasivos.

3.2. Objetivos específicos:

- Avaliar a relação entre a interrupção de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos e a incidência de osteonecrose.

Alguns estudos abordaram essa relação, como o estudo de Shudo et al. (2018), que observou uma cicatrização retardada do alvéolo extraído em pacientes submetidos à terapia oral contínua com bifosfonatos.

- Determinar o risco relativo de osteonecrose em pacientes que interromperam a medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos invasivos.

Diversos estudos forneceram informações sobre o risco relativo de osteonecrose associado à interrupção ou continuação da medicação de bifosfonatos antes de procedimentos odontológicos. Por exemplo, o estudo de Zhou et al. (2020) constatou que a administração combinada de bifosfonatos, agentes quimioterápicos e/ou medicamentos direcionados aumentou o risco de osteonecrose em estadio 3. Além disso, o estudo de Cuozzo et al. (2022) relatou uma baixa incidência de osteonecrose em pacientes tratados com bifosfonatos após extrações dentárias.

Portanto, com base nos resultados apresentados, parece que os objetivos específicos também foram cumpridos, uma vez que os estudos abordaram a relação entre a interrupção de bifosfonatos e a incidência de osteonecrose, bem como o risco relativo associado a essa interrupção.

5. Referências.

1. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(Supplement 3):S131–9.
2. Robling AG, Castillo AB, Turner CH. Biomechanical and molecular regulation of bone remodeling. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:455–98.
3. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. Chicago, Ill, USA: Quintessence. 2007;
4. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2014;29(2).
5. Fusco V, Baraldi A, Loidoris A, Ciuffreda L, Galassi C, Goia F, et al. Jaw osteonecrosis associated with intravenous bisphosphonate: is incidence reduced after adoption of dental preventive measures? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(8):1775.
6. Knight RJW, Reddy C, Rtshiladze MA, Lvoff G, Sherring D, Marucci D. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: tip of the iceberg. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2010;21(1):25–32.
7. Hong JW, Nam W, Cha IH, Chung SW, Choi HS, Kim KM, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the first report in Asia. *Osteoporosis International*. 2010;21:847–53.
8. Lee CYS, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent*. 2010;19(1):29–38.
9. Cardona F, Bagán J V, Sáinz E, Figuerido J, Giner F, Vidán FJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update. In: *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2009. p. 413–21.
10. Aksel H, Serper A. Recent considerations in regenerative endodontic treatment approaches. *J Dent Sci*. 2014;9(3):207–13.
11. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(11):1567–75.

12. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2003;61(9):1115–7.
13. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2004;62(5):527–34.
14. Bagan J V, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of oral pathology & medicine*. 2005;34(2):120–3.
15. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369–76.
16. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy¹. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(9):1104–7.
17. Ruggiero SL. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67:2–12.
18. Junquera LM, Martín-Granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos: Recomendaciones de la Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial (SECOM). *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. 2008;30(3):145–56.
19. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology,

- Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. *J Bone Miner Metab.* 2010;28:365–83.
20. Cortés-Motta MC, Grisales RF. Osteonecrosis of the jaws: pathophysiology, diagnosis and treatment. *CES Odontol.* 2016;29(2):65–77.
 21. Subramanian G, Cohen H V, Quek SYP. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2011;112(6):744–53.
 22. Shudo A, Kishimoto H, Takaoka K, Noguchi K. Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporos Int.* 2018;29:2315-2321.
 23. Zhou Y, Yu Y, Shi Y, Li M, Yang C, Wang S. Combined administration of bisphosphonates, chemotherapeutic agents, and/or targeted drugs increases the risk for stage 3 medication-related osteonecrosis of the Jaw: A 4-year retrospective study. *Biomed Res Int.* 2020;2020.
 24. D'Agostino S, Valentini G, Dolci M, Ferrara E. Potential Relationship between Poor Oral Hygiene and MRONJ: An Observational Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(7):5402.
 25. Ristow O, Rückschloß T, Moratin J, Müller M, Kühle R, Dominik H, et al. Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake—A randomized pilot trial. *Oral Dis.* 2021;27(3):532-546.
 26. Cuozzo A, Iorio-Siciliano V, Vaia E, Mauriello L, Blasi A, Ramaglia L. Incidence and risk factors associated to Medication-Related Osteo Necrosis of the Jaw (MRONJ) in patients with osteoporosis after tooth extractions. A 12-months observational cohort study. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg.* 2022;123(6):616-621.
 27. Asaka T, Ohga N, Yamazaki Y, Sato J, Satoh C, Kitagawa Y. Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study. *Clin Oral Investig.* 2017;21:2165-2172.

28. Demircan S, Isler SC. Changes in serological bone turnover markers in bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: A case control study. Niger J Clin Pract. 2020;23(2):154-158.
29. Kemp APT, Ferreira VHC, Mobile RZ, Brandão TB, Sassi LM, Zarpellon A, et al. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw and salivary IL-6 IN cancer patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:683-690.