

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE ODONTOLOGIA

HELENA VITALI PREIS

VITHÓRIA NARCISO AMBONI

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO
INTEGRATIVA**

CRICIÚMA

2023

**HELENA VITALI PREIS
VITHÓRIA NARCISO AMBONI**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
para obtenção do Grau de Bacharel no Curso de
Odontologia da Universidade do Extremo Sul
Catarinense, UNESC.

Orientador: Dra. Anarela Bernardi Vassen

CRICIÚMA

2023

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORPTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

HELENA VITALI PREIS¹

VITHÓRIA NARCISO AMBONI²

ANARELA BERNARDI VASSEN³

Vinculação do artigo

Curso de Odontologia. Universidade do Extremo Sul Catarinense – Criciúma - SC

Endereço para correspondência

Curso de Odontologia – Universidade do Extremo Sul Catarinense

Av. Universitária, 1105

Criciúma – SC – Bairro Universitário

CEP – 88806-000

¹ Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil. E-mail: helenavitalipreis@hotmail.com, (48) 998092531.

² Graduanda do Curso de Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil. E-mail: vithoriaamboni@hotmail.com, (48) 996791147.

³ Professora do Curso de Graduação em Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, Santa Catarina, Brasil, Doutora, Mestre e Especialista em Endodontia, Especialista em Saúde Coletiva e Farmacologia Clínica. E-mail: anarela.bernardi@hotmail.com, (48) 984745786.

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi identificar a relação entre osteonecrose dos maxilares e o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos baseados nas evidências científicas. Trata-se de uma pesquisa qualitativa, retrospectiva, descritiva, documental do tipo revisão de literatura. A pesquisa foi realizada utilizando a base de dados PubMed, usando a combinação dos seguintes termos: medication-related osteonecrosis AND antiangiogenics AND antiresorptives AND bisphosphonates. A pesquisa foi concluída em 30 de outubro de 2023. Os critérios de inclusão foram idioma inglês, ano de publicação 2018-2023, textos completos e trabalhos de revisão sistemática com ou sem metanálise. Os critérios de exclusão foram resumos que não apresentavam o tema pesquisado, artigos sem resumo disponível, além de artigos que não contemplaram a estratégia de busca. Onze artigos foram identificados e demonstraram relação entre a osteonecrose dos maxilares e o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos. Conclui-se que a osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), embora rara, é uma condição de manejo desafiador. Por conta disso, é crucial a importância da abordagem

multiprofissional para pacientes com osteonecrose, devido à gravidade da doença e ao impacto clínico que ela exerce na vida do paciente.

Palavras-chave: Osteonecrose associada a medicamentos, antiangiogênicos, antirreabsortivos, bisfosfonatos.

ABSTRACT

The objective of this study was to identify the relationship between jaw osteonecrosis and the use of antiresorptives and antiangiogenics based on scientific evidence. This is a qualitative, retrospective, descriptive, documentary research of the literature review type. The research was conducted using the PubMed database, employing the combination of the following terms: medication-related osteonecrosis AND antiangiogenics AND antiresorptives AND bisphosphonates. The research was completed on October 30, 2023. Inclusion criteria were English language, publication year 2018-2023, full-text articles and systematic review works with or without meta-analysis. Exclusion criteria included abstracts that did not address the research topic, articles without available abstracts, as well as articles that did not fit the search strategy. Eleven articles were identified and demonstrated a relationship between jaw osteonecrosis and the use of antiresorptives and antiangiogenics. It is concluded that medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), although rare, is a challenging management condition. Because of this, the importance of a multidisciplinary approach for patients with osteonecrosis is crucial due to the severity of the disease and its clinical impact on the patient's life.

Key-words: Medication-related osteonecrosis, antiangiogenics, antiresorptives, bisphosphonates.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), é uma reação adversa severa, observada em alguns pacientes que fazem uso de medicamentos frequentemente prescritos para o tratamento do câncer e da osteoporose, denominados agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos^[2]. Essa condição implica na osteonecrose dos tecidos maxilares ou mandibulares^[2].

O diagnóstico e a prevenção da MRONJ desempenham um papel cada vez mais decisivo, não apenas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas também na

orientação das decisões clínicas tomadas por muitos médicos e cirurgiões dentistas que estão envolvidos na prevenção da MRONJ^[3].

Conforme as diretrizes da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), um paciente é considerado como portador de MRONJ se possui a presença de osso exposto ou osso que possa ser detectado através de uma abertura intraoral ou extraoral na região maxilofacial mantendo-se visível por mais de 8 semanas, além de submeter-se ao tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos^[11]. É importante observar que essa condição ocorre em pacientes sem histórico de radiação ou doença metastática^[8].

MRONJ é uma condição possivelmente severa que emerge do uso de medicamentos particulares, incluindo antirreabsortivos^[11], tais como bisfosfonatos e denosumabe^[2] e agentes antiangiogênicos^[11], como o bevacizumabe e o sunitinibe^[7]. Essas substâncias medicamentosas são comumente empregadas no tratamento de uma variedade de condições, tais como osteoporose, doença de Paget e hipercalcemia, conforme mencionado por Sacco^[11]. Além disso, são utilizadas no manejo de doenças malignas que afetam o esqueleto, bem como, nas metástases ósseas provenientes de mieloma múltiplo, carcinomas de células renais, tumores gastrointestinais e outras neoplasias sólidas, conforme destacado por Beth-Tasdogan^[2].

Os medicamentos com efeitos antirreabsortivos desempenham uma função importante no tratamento de várias condições caracterizadas pela reabsorção óssea^[5]. Os bisfosfonatos atuam na inibição da atividade osteoclástica, resultando na supressão da renovação óssea, além de apresentarem ação antiangiogênica e anticancerígena^[5]. Existem dois grupos principais de bisfosfonatos: contendo nitrogênio e não contendo nitrogênio, sendo o primeiro mais potente e amplamente utilizado^[7].

Já, o denosumabe é um agente antirreabsortivo altamente eficaz que atua inibindo a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção e aumentando a densidade óssea^[6] e é aplicado no tratamento da osteoporose em mulheres pós menopausa e em homens com alto risco de fraturas^[2]. Sua ação principal envolve a redução da reabsorção óssea, alcançada por meio da inibição do RANKL, um regulador fundamental da atividade dos osteoclastos^[7]. Além disso, o denosumabe desempenha um papel vital na prevenção de complicações ósseas em adultos que apresentam metástases ósseas oriundas de tumores sólidos, bem como no tratamento do tumor ósseo de células gigantes, um tipo de câncer ósseo^[2].

Com relação a agentes antiangiogênicos, como o bevacizumabe e o sunitinibe, esses atuam inibindo a formação de novos vasos sanguíneos, interferindo na ação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e nas tirosinas quinases. O VEGF também desempenha um papel na regulação das células osteoclásticas, e sua inibição pode oferecer perspectivas sobre os mecanismos que contribuem para um aumento do risco de MRONJ nesses pacientes^[7].

Por sua vez, um paciente portador de MRONJ provoca um quadro de morbidade, afetando negativamente sua qualidade de vida, além de desafios substanciais em seu tratamento^[2].

Desta forma, estratégias preventivas devem ser implantadas entre as áreas: Medicina e Odontologia. É fundamental que os profissionais de saúde reconheçam a importância da coordenação do cuidado odontológico e do gerenciamento pré-tratamento para reduzir o risco de desenvolver MRONJ. Esse processo requer um esforço constante para educar os pacientes, dentistas e médicos sobre os riscos reais associados a essas terapias, bem como, sobre os paradigmas clínicos de prevenção que podem ajudar a mitigar o surgimento da MRONJ^[9].

A presente revisão integrativa tem como objetivo portanto, discutir a relação entre a utilização de antirreabsortivos e agentes antiangiogênicos e a osteonecrose dos maxilares, com base na análise de artigos que estabeleçam essa conexão, enfatizando assim, os potenciais efeitos adversos e estratégias terapêuticas disponíveis para tratar essa condição. Além disso, esse processo visa compartilhar informações com profissionais de saúde, incluindo médicos e cirurgiões dentistas, visto à relevância da consulta odontológica anterior ao início do tratamento com essas medicações.

MATERIAIS E MÉTODOS

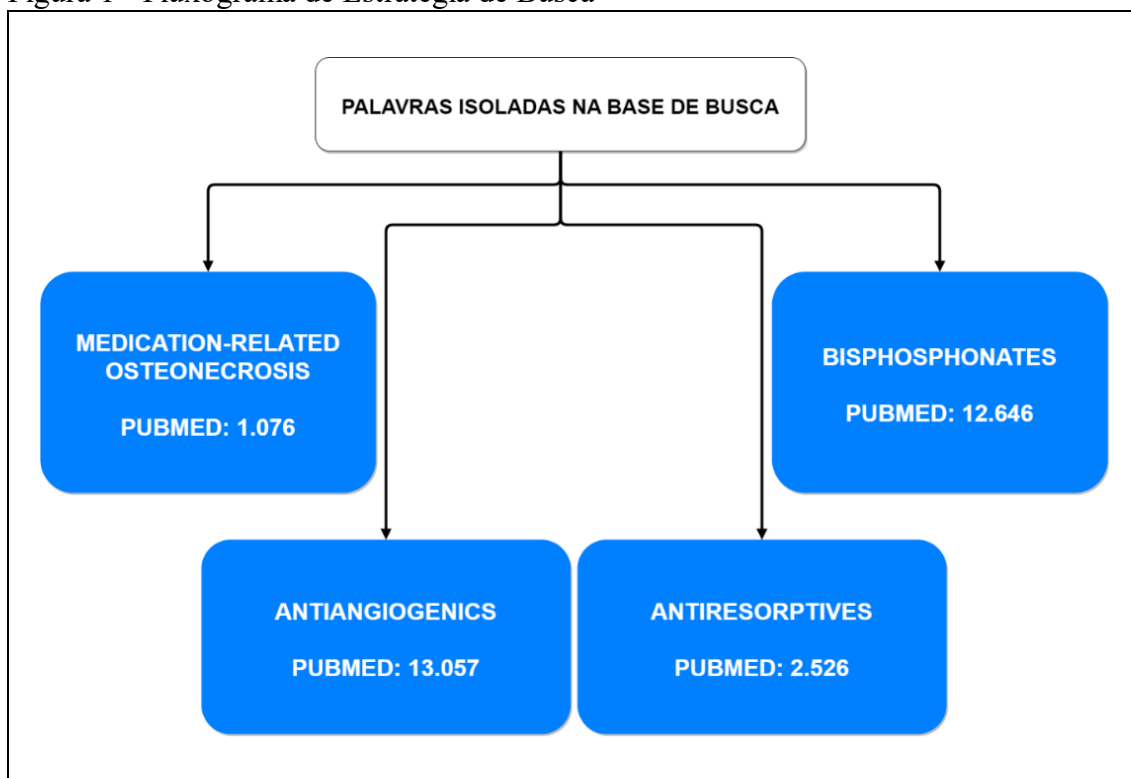
Esse estudo se caracterizou como uma revisão integrativa da literatura, conduzida através da análise descritiva dos dados obtidos a partir dos estudos incluídos que realizaram a busca por artigos que apresentem discussão que estabeleçam relação entre a osteonecrose dos maxilares e o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos.

As estratégias de busca foram conduzidas através de pesquisas na base de dados PubMed, utilizando as seguintes palavras-chave: Medication-related osteonecrosis AND antiangiogenics AND antiresorptives AND bisphosphonates. Os critérios de inclusão foram idioma inglês, ano de publicação 2018-2023, textos completos e trabalhos de revisão sistemática com ou sem metanálise. Já os critérios de exclusão foram resumos que não apresentavam o tema pesquisado, artigos sem resumo disponível, além de artigos que não contemplaram a estratégia de busca. A análise dos dados provenientes dos estudos selecionados foi conduzida através de uma minuciosa síntese qualitativa dos resultados das pesquisas.

Ainda que se tenha tratado de uma pesquisa de revisão integrativa, o projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos, obedecendo os

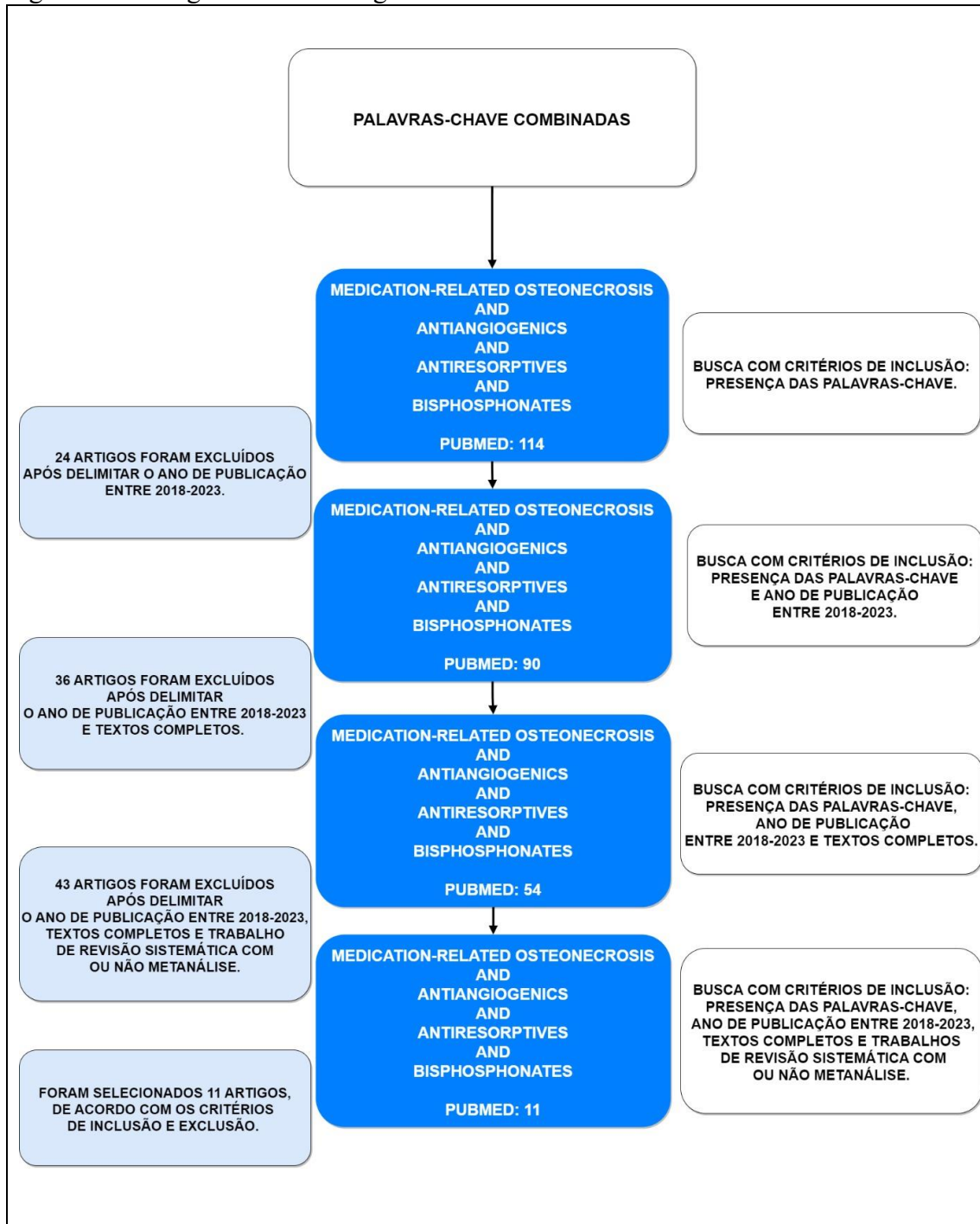
princípios éticos, o projeto foi submetido ao CEP UNESC, tendo parecer de aprovação de número 6.333.635.

Figura 1 - Fluxograma de Estratégia de Busca



Fonte: do autor, (2023).

Figura 2 - Fluxograma de Estratégia de Busca



Fonte: do autor, (2023).

RESULTADOS

Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão totalizaram assim, 11 artigos para essa pesquisa.

Os dados dos 11 artigos foram organizados e descritos em forma cronológica (QUADRO I), considerando as seguintes variáveis: ano de publicação, autor, periódico de publicação e metodologia.

Quadro 1 - Características dos estudos de acordo com o ano de publicação, autor, periódico e tipo de estudo

Ano	Autor	Periódico	Metodologia
2019	Bastida-Lertxundi N et al.	European Review for Medical and Pharmacological Sciences	Revisão Sistemática
2019	Granate-Marques A et al.	Medicina Oral, Patologia Oral e Cirurgia Bucal	Revisão Sistemática
2020	Govaerts D et al.	Bone	Revisão Sistemática
2021	Di Fede O et al.	International Journal of Environmental Research and Public Health	Revisão Sistemática
2021	Sacco R et al.	Journal of Research in Medical Sciences	Revisão Sistemática
2021	Srivastava A et al.	Journal of Immunotherapy and Precision Oncology	Revisão Sistemática e Metanálise
2022	Beth-Tasdogan NH et al.	Cochrane Database of Systematic Reviews	Revisão Sistemática
2023	Guirguis RH et al.	Biomolecules	Revisão Sistemática
2023	Rosales HD et al.	Journal of Clinical Medicine	Revisão Sistemática
2023	Sacco R et al.	Medicina (Kaunas)	Revisão Sistemática e Metanálise
2023	Scribante A et al.	Medicina (Kaunas)	Revisão Sistemática

Fonte: do autor, (2023).

Observou-se através dos resultados que o ano de 2023 publicou mais sobre osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos.

DISCUSSÃO

MRONJ

Conforme as diretrizes da AAOMS, um paciente é considerado como portador de MRONJ se submeter-se ao tratamento atual ou prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, além de possuir a presença de osso exposto ou osso que possa ser detectado através de uma abertura intraoral ou extraoral na região maxilo facial mantendo-se visível por mais de 8 semanas^[11], podendo apresentar sintomas como dor na mandíbula ou nos dentes, inchaço, neuropatia, levando a dificuldade na mastigação, infecções e desfechos menos favoráveis em tratamentos odontológicos^[7].

É amplamente aceito que um meio com contaminação microbiana aumenta a predisposição do paciente em desenvolver MRONJ, especialmente naqueles sob tratamento com antibióticos^[10]. Além disso, os medicamentos antirreabsortivos podem causar danos aos tecidos moles, inibindo a proliferação de células epiteliais e aumentando a taxa de morte celular^[10].

A análise dos registros do Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos revelou que os bisfosfonatos intravenosos estavam relacionados ao maior risco de MRONJ, já o denosumabe apresentou um risco comparável ao dos bisfosfonatos usados no tratamento da osteoporose, enquanto os agentes antiangiogênicos estavam associados ao menor risco de MRONJ^[2].

Srivastava^[13], observou em seus estudos analisados, uma tendência de aumento no risco relativo de MRONJ quando agentes antiangiogênicos e antirreabsortivos eram administrados concomitantemente, em comparação com o uso isolado de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos.

ETIOPATOGENIA DA MRONJ

Notavelmente, a MRONJ é predominantemente observada na região maxilofacial, diferentemente de outros ossos do esqueleto, os ossos maxila e mandíbula e, como o processo alveolar e o periodonto, apresentam uma vascularização significativa, um índice relativamente alto de remodelação óssea devido ao estresse mecânico constante, tornando-os potencialmente suscetíveis aos efeitos adversos dos medicamentos^[2].

Bastida^[1] e Beth- Tasdogan^[2], concordam que a etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares ainda não é completamente compreendida, e várias teorias foram propostas para explicar sua origem: distúrbios na remodelação óssea ou inibição excessiva da reabsorção óssea, inibição da angiogênese, microtraumas constantes na mucosa oral, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade dos tecidos moles e inflamação ou infecção derivada de bisfosfonatos.

Bastida^[1], afirma que em pacientes que ingerem bisfosfonatos por via oral, o risco de MRONJ aumenta em relação à duração da exposição ao medicamento, ao uso de medicamentos concomitantes como corticosteroides e quimioterápicos, ao hábito de fumar, à adaptação inadequada de próteses e à presença de inflamação crônica nos tecidos orais como a doença periodontal e/ou má higiene oral, visto que a saúde geral do paciente também desempenha um papel fundamental nesse contexto. Além disso, Rosales^[8], complementa que forças mastigatórias excessivas e irregularidades morfológicas ósseas, também estão associadas à MRONJ. Beth- Tasdogan^[2] e Granate^[6], mencionam ainda, a idade avançada, o sedentarismo crônico, obesidade e pacientes do sexo feminino como fatores predisponentes e determinantes para o desenvolvimento.

Foi descrito que o desenvolvimento de MRONJ em pacientes com osteoporose está correlacionado com fatores como supuração, uso de bisfosfonatos e anemia, além de

extrações dentárias, implantes dentários e cirurgias apicais ou periodontais que são os principais desencadeadores da MRONJ^[8].

FATORES DE RISCO PARA MRONJ

Os fatores de risco podem ser categorizados em fatores locais, que abrangem procedimentos cirúrgicos bucais como extrações dentárias, intervenções periodontais e condições bucais concomitantes como doença periodontal, lesões dentárias, cáries e abscessos; e os fatores sistêmicos, que englobam características como idade avançada, tabagismo, uso de corticosteroides e condições médicas coexistentes, como anemia e diabetes^[6].

Scribante^[12], acrescenta ainda que dentre os fatores de risco locais, pode ser citado as infecções bucais, tais como periodontite ou peri-implantite, características anatômicas como tórus, exostoses ou crista milo-hióidea proeminente e uma ampla gama de procedimentos cirúrgicos, que vão desde tratamentos endodônticos até procedimentos regenerativos.

Já em relação aos bisfosfonatos, existem duas categorias principais relacionadas aos fatores de risco associado à osteonecrose dos maxilares: um baixo risco observado em indivíduos que não têm câncer e são tratados com bisfosfonatos por via oral, como ácido alendrônico, ácido clodrônico, ácido etidrônico, ácido ibandrônico e ácido risedrônico, ou bisfosfonatos intravenosos, como ácido ibandrônico e ácido zoledrônico, para condições como osteoporose, doença de Paget, osteopenia e osteogênese imperfeita; e um alto risco identificado em pacientes com câncer que recebem tratamento com bisfosfonatos intravenosos, como ácido zoledrônico, ácido pamidrônico e ácido ibandrônico, para mieloma múltiplo e metástases ósseas^[2].

Beth- Tasdogan^[2] e Rosales^[8], concordam que a cirurgia dentoalveolar é amplamente reconhecida como um fator predisponente comum para o surgimento da MRONJ e Rosales^[8], afirma ainda que determinados medicamentos, quando utilizados em conjunto com agentes antirreabsortivos, apresentam um risco ampliado no que diz respeito ao surgimento de MRONJ, incluindo corticosteroides e fármacos antiangiogênicos.

Em relação a variabilidade genética entre indivíduos, sabe-se que essa pode influenciar respostas discrepantes a certos medicamentos, visto que representam uma explicação plausível para o fato de a osteonecrose dos maxilares surgir apenas em alguns pacientes^[1].

Tipicamente, a osteonecrose era concebida como uma interrupção no suprimento sanguíneo, ou seja, uma necrose vascular, por isso, não é surpreendente que a teoria da inibição da angiogênese esteja se tornando uma explicação cada vez mais aceita para a etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares^[1].

ANTIRREABSORTIVOS X ANTIANGIOGÊNICOS

Os medicamentos antirreabsortivos, como o denosumabe e os bisfosfonatos, são empregados na prevenção e tratamento de complicações do sistema esquelético, tais como fraturas patológicas, dor óssea, hipercalcemia e compressão da medula espinhal^[13]. Beth- Tasdogan^[2], complementa ainda que os bisfosfonatos são empregados no tratamento e prevenção da osteoporose, bem como no manejo de condições como a doença de Paget e mieloma múltiplo.

Os bisfosfonatos se ligam à hidroxiapatita presente no osso e inibem de forma seletiva a ação dos osteoclastos, que são as células responsáveis pela reabsorção óssea, resultando na redução da renovação óssea, contribuindo assim, para o aumento da

densidade mineral óssea e a diminuição dos níveis séricos de cálcio^[2]. Outro agente com um mecanismo de ação semelhante é o denosumabe, que também atua inibindo a atividade dos osteoclastos, reduzindo a reabsorção e aumentando a densidade óssea^[6].

Além disso, é importante notar que os bisfosfonatos possuem uma longa permanência nos ossos, e seus efeitos podem persistir por um período considerável mesmo após a interrupção do tratamento^[2]. Granate^[6], complementa que os bisfosfonatos administrados por via intravenosa têm uma alta biodisponibilidade e, uma vez absorvidos nos tecidos ósseos, podem levar mais de 10 anos para serem metabolizados e, conseqüentemente, eliminados do organismo. Já em relação ao denosumabe e aos agentes antiangiogênicos, os artigos utilizados para a presente revisão integrativa não contemplaram o tempo de permanência no organismo.

Os agentes antiangiogênicos, frequentemente administrados em combinação com outros agentes quimioterápicos, desempenham um papel fundamental em diversos tratamentos oncológicos, sendo essenciais no combate a vários tipos de câncer, incluindo carcinoma de mama, próstata, colorretal, câncer de pulmão de células não pequenas e câncer renal, sendo que esses tipos de câncer apresentam uma alta incidência de metástases ósseas^[13].

ESTÁGIOS DA MRONJ

Beth-Tasdogan^[2] e Govaerts^[5], afirmam que a MRONJ é categorizada em quatro estágios, de acordo com a AAOMS, dependendo dos sintomas clínicos apresentados.

EM RISCO - Nenhum sinal visível de osso necrótico em pacientes submetidos a tratamento com bisfosfonatos por via oral ou intravenosa.

ESTÁGIO 0 - Ausência de indícios clínicos de osso necrótico, mas detecção de achados clínicos não específicos, alterações radiográficas e presença de sintomas.

ESTÁGIO 1 - Presença de osso exposto e necrótico ou fistulas que penetram no osso em pacientes assintomáticos, sem evidência de infecção.

ESTÁGIO 2 - Identificação de osso exposto e necrótico ou fistulas que penetram no osso, associados a sinais de infecção, como dor e vermelhidão na área do osso exposto, com ou sem secreção purulenta.

ESTÁGIO 3 - Presença de osso exposto e necrótico ou fistula que se comunica com o osso em pacientes que relatam dor, infecção e pelo menos um dos seguintes sintomas: extensão do osso exposto e necrótico além da área alveolar (ou seja, na borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila), resultando em fratura patológica, fistula que se estende para fora da boca, comunicação entre a boca e o seio antral ou nasal, ou perda óssea que atinge a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio maxilar.

TIPO, DOSE E TEMPO DEPENDENTES

As substâncias antirreabsortivas e antiangiogênicas demonstraram efeitos citotóxicos e genotóxicos para os tecidos bucais, tendo em vista que eles interferem na proliferação celular, no metabolismo, na viabilidade e na capacidade de migração celular, afetando também a morfologia das células e desencadeando processos de apoptose e inflamação, tudo isso de forma dependente da dose e da duração da exposição^[7].

Beth- Tasdogan^[2] relata que além da dosagem e da duração da exposição, o tipo de medicamento também interfere na ocorrência dessa reação adversa a medicamentos, podendo variar de rara, por exemplo, após o uso oral de bisfosfonatos ou denosumabe, frequentemente utilizados no tratamento da osteoporose, ou durante terapias direcionadas contra o câncer com agentes antiangiogênicos, por exemplo, após administração intravenosa dessas substâncias.

Contudo, os trabalhos incluídos na presente pesquisa não determinaram tempo seguro para intervenções em pacientes fazendo uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos.

MRONJ E PACIENTES IMUNOSSUPRIMIDOS

Sacco^[10], relatou que a presença de anemia, diabetes mellitus, imunossupressão e insuficiência renal está associada à um aumento na incidência de MRONJ.

Sacco^[10], Bastida^[1], Rosales^[8], Beth- Tasdogan^[2] e Granate^[6], afirmam que outros fatores de risco têm sido identificados, incluindo a terapia com bisfosfonatos intravenosos, o uso concomitante de esteroides sistêmicos, além de fatores locais e sistêmicos, como doença periodontal e diabetes, desempenhando um papel predisponente no desenvolvimento de MRONJ. Entretanto, ainda não está claro qual é o impacto dos distúrbios imunossupressores na ocorrência de MRONJ^[2,6,8,10].

Sacco^[10] e Granate^[6], concordam que há uma predominância de pacientes do sexo feminino afetados por MRONJ.

Sacco^[10], justifica que a incidência mais elevada de MRONJ em mulheres é devido a prevalência de osteoporose no sexo feminino, sendo a terapia antirreabsortiva uma das abordagens terapêuticas mais comuns para esse distúrbio.

INCIDÊNCIA DA MRONJ EM ADULTOS

A taxa global de ocorrência de MRONJ demonstra uma notável variação em diversos estudos, abrangendo desde uma incidência mínima de 0,01% quando se faz uso oral de bisfosfonatos em dosagens reduzidas até uma expressiva marca de 14,4% em pacientes submetidos a administrações intravenosas de altas doses^[7].

Estudos relatam que a ocorrência de MRONJ após extração dentária varia entre 1,6% e 14,8% para pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos, e entre 1,3% e 15,6% para aqueles sob tratamento com denosumabe^[10].

Sacco^[10], revelou em sua pesquisa que a frequência de MRONJ em pacientes com osteoporose varia de 0,001% a 0,1%, enquanto que a frequência de MRONJ em pacientes com câncer relacionado ao esqueleto abrange uma faixa de 0,7% a 6,7%. O risco de desenvolver MRONJ em pacientes com câncer aumenta para 6,7% quando o zoledronato é administrado e para 1,9% quando o denosumabe é utilizado^[5].

Entre pacientes com patologia maligna que foram expostos ao denosumabe e ao zoledronato, sendo que o zoledronato é um medicamento da classe dos bisfosfonatos, observa-se um aumento na incidência de MRONJ atingindo 1,3% para o denosumabe e 1,88% para o zoledronato que está diretamente relacionado à duração do tratamento, atingindo um ponto de estabilidade entre 2 e 3 anos de terapia^[8].

Segundo o autor Di Fede^[4], essa variação está principalmente relacionada a diversos fatores de risco locais e sistêmicos, destacando a natureza da condição primária do paciente (câncer versus osteoporose), o regime medicamentoso específico, a potência do medicamento relacionado à osteonecrose e a dose cumulativa de bisfosfonatos.

De acordo com Beth- Tasdogan^[2], o risco de desenvolver MRONJ em indivíduos que fazem uso de medicamentos antirreabsortivos para o tratamento da osteoporose é cerca de 100 vezes menor em comparação com aqueles que possuem câncer, sendo que em seus estudos, o denosumabe apresentou um risco comparável aos bisfosfonatos utilizados no tratamento da osteoporose, enquanto os agentes antiangiogênicos foram associados ao menor risco de ocorrência de MRONJ.

Beth- Tasdogan^[2] afirma que a incidência da MRONJ atinge seu ponto máximo após um período de dois a quatro anos de exposição aos bisfosfonatos ou denosumabe em

pacientes com câncer. Já Rosales^[8] mostra que no caso de medicamentos administrados por via oral, os pacientes sem MRONJ mantêm uma média de tratamento de 3,5 anos, enquanto aqueles que desenvolvem MRONJ têm uma média de 4,4 anos de tratamento.

A ocorrência de MRONJ varia conforme o medicamento utilizado, sua dosagem e o período de tratamento, abrangendo uma faixa que vai de 0,004% a 6,7%, visto que a incidência de pacientes expostos ao ácido zoledrônico e ao bevacizumabe, por exemplo, foi substancialmente maior^[2]. A taxa de ocorrência de MRONJ em pacientes com doença maligna que receberam exposição ao zoledronato é de 1%, o que equivale a 100 casos por 1.000 pacientes^[8].

A prevalência global ponderada de MRONJ com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos concomitantes foi de 6%^[13]. Beth- Tasdogan^[2], indica que exames dentários em intervalos de três meses mais tratamentos preventivos são mais eficazes do que o tratamento padrão na redução da incidência.

INCIDÊNCIA DA MRONJ INFANTO-JUVENIL

Bisfosfonatos e denosumabe são amplamente utilizados em adultos e, recentemente, houve um aumento em seu uso em crianças e pacientes jovens, visando tratar condições como a osteogênese imperfeita, além de osteoporose induzida por glicocorticóides, síndrome de McCune-Albright (SAM), hipercalcemia maligna e outros, sendo que a osteogênese imperfeita representou a principal indicação para a prescrição de terapia antirreabsortiva em crianças e adolescentes^[8].

Entretanto, as condições biológicas e fisiológicas envolvidas no crescimento e desenvolvimento ósseo infanto-juvenil, bem como as condições dentárias e orais adequadas, podem ser o fator de proteção mais importante contra MRONJ, explicando assim, a baixa presença nessa população^[8].

O esqueleto pediátrico se distingue por apresentar um perióstio mais espesso, um potencial osteogênico ampliado e uma capacidade de remodelação superior em comparação com o osso adulto^[8]. O osso em desenvolvimento se caracteriza por ser mais poroso em relação ao osso adulto devido à ocupação mais significativa dos canais de Havers na sua massa óssea, apresentando uma maior vascularização, a qual pode ser a defesa mais crucial contra o desenvolvimento da MRONJ^[8]. Além disso, crianças e adolescentes, apresentam menor força mastigatória, o que pode servir como um fator protetor adicional contra o desenvolvimento de MRONJ^[8].

Outro elemento que pode contribuir para a proteção é a consideração de fatores anatômicos que ocorre devido os dentes decíduos possuem raízes mais curtas e estreitas, com alguma reabsorção radicular durante a extração^[8]. Além disso, os alvéolos dentários são de menor dimensão, o que requer menos reabsorção óssea^[8]. Adicionalmente, é importante destacar que o processo alveolar está em constante crescimento, com um ativo processo de deposição óssea^[8].

PROFILAXIA DE MRONJ

Diversas medidas profiláticas odontológicas podem ser empregadas de forma isolada ou combinada, sendo que uma das estratégias preventivas primordiais envolve a realização de todos os tratamentos dentários, como restaurações, tratamentos endodônticos, terapia periodontal ou extrações, antes de iniciar o tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, ou o mais rapidamente possível após o início desses tratamentos, garantindo que o atendimento odontológico seja concluído no prazo recomendado para a terapia específica^[2]. Adicionalmente, a profilaxia antibiótica e o uso de enxaguantes bucais antissépticos, como a clorexidina, podem ser aplicados^[2].

Exames odontológicos periódicos realizados durante o tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos podem ser cruciais para a detecção precoce de riscos substanciais, possibilitando a implementação imediata de ações preventivas^[2].

IMPLANTODONTIA E MRONJ

Granate^[6], revela que o risco aumentado de desenvolver osteonecrose em implantes já integrados em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos pode ser explicado pela resposta reduzida à remodelação óssea, devido ao fato de que o tecido ósseo circundante aos implantes dentários osseointegrados em carga está sujeito a um processo contínuo de remodelação.

Conforme relatado na literatura, a cirurgia de implante é desaconselhada em pacientes que estão em tratamento intravenoso com bisfosfonatos, porém, para pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por via oral por menos de 3 anos, a colocação de implantes dentários não está totalmente contra-indicada, mas é fundamental que o paciente seja devidamente informado sobre os possíveis riscos imediatos ou a longo prazo^[6].

Em pacientes com pré ou pós tratamento com antirreabsortivos, os resultados dos estudos realizados por Granate^[6], revelaram que houve perda dos implantes com maior prevalência nos quadrantes posteriores e não só a cirurgia de implantes, mas também a existência do próprio implante, parece estar associada à osteonecrose, além do insucesso dos tratamentos regenerativos e a incidência de osteonecrose.

TRATAMENTOS DA MRONJ

Embora haja descrição de diversos tratamentos, tanto terapêuticos quanto paliativos, para o gerenciamento da MRONJ, ainda existe uma controvérsia nas comunidades de cirurgia bucomaxilofacial, pois um padrão-ouro não foi estabelecido de

forma definitiva^[4]. Para indivíduos com MRONJ já estabelecida, o objetivo do tratamento é controlar a infecção, reduzir a progressão da necrose e facilitar a cicatrização dos tecidos^[2].

O tratamento padrão para MRONJ envolve terapia anti-infecciosa com o uso de antibióticos sistêmicos ou enxaguantes bucais antissépticos, como a clorexidina, ou ambos, além de procedimentos cirúrgicos de desbridamento ou ressecção^[2,4,5,10,12].

Di Fede^[4], relata ainda possuir 3 categorias de tratamento para a MRONJ, procedimentos não invasivos, incluindo tratamentos farmacológicos e de laserterapia, técnicas invasivas, incluindo abordagens cirúrgicas conservadoras ou agressivas e uma combinação de ambas. Os tratamentos cirúrgicos incluem: abordagens conservadoras, tais como o desbridamento ósseo e a sequestrectomia, e procedimentos mais invasivos e agressivos, como a ressecção do osso afetado e, quando necessário, a reconstrução do maxilar^[4].

De acordo com as diretrizes, o tratamento deve ser adaptado ao estágio da condição, indicando a adoção de uma abordagem médica conservadora para os estágios 0 e I, uma abordagem cirúrgica minimamente invasiva para o estágio II e uma abordagem cirúrgica mais radical para o estágio III^[5].

No estágio zero e no estágio I, nos quais ocorre exposição óssea sem sintomas e sem infecção, a abordagem inclui tipicamente a administração de terapia antibiótica, seja isoladamente ou em combinação com lavagens usando clorexidina; já no estágio II, de acordo com as diretrizes da AAOMS, a recomendação é combater a inflamação e a infecção por meio do desbridamento dos tecidos moles juntamente com a remoção do osso necrótico; já no estágio III, a abordagem consiste em realizar uma ressecção cirúrgica do local necrótico^[12].

Diversas investigações científicas têm demonstrado que a abordagem cirúrgica na MRONJ alcança taxas de sucesso consideravelmente superiores em comparação com uma estratégia puramente de suporte terapêutico, tendo em vista que os seus objetivos terapêuticos devem incluir o alívio da dor, o controle de infecções difusas nos tecidos e a minimização da progressão da osteonecrose, representando um desafio significativo devido às particularidades da cavidade oral e ao uso de medicamentos antirreabsortivos^[10].

Embora haja debate em torno das abordagens cirúrgicas e não cirúrgicas, o tratamento cirúrgico demonstrou proporcionar benefícios importantes, incluindo a preservação da mucosa oral, melhora na qualidade de vida e a possibilidade de retomar a terapia antirreabsortiva de forma oportuna, para todos os estágios da MRONJ^[8].

A literatura evidencia que a remoção cirúrgica do osso necrótico resulta em um desfecho clínico superior, com a completa cicatrização dos tecidos moles e uma alta taxa de sucesso^[12].

No estudo de Guirguis^[7], o autor obteve resultados positivos quando utilizado uma pausa de 6 semanas pré-operatórias e 8 semanas pós-operatórias de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, além de medidas de profilaxia antibiótica, suavização das bordas ósseas afiadas e fechamento da ferida por meio de retalhos mucoperiosteais, para a diminuição da ocorrência de MRONJ.

Embora haja descrição de diversos tratamentos, tanto terapêuticos quanto paliativos, para o gerenciamento da MRONJ, ainda existe uma controvérsia nas comunidades de cirurgia bucomaxilofacial, pois um padrão-ouro não foi estabelecido de forma definitiva^[4].

Pode-se citar vários tipos de terapias coadjuvantes para o tratamento da MRONJ, incluindo Terapia de Oxigenação Hiperbárica, Terapia a Laser de Baixa Potência, Plasma

Rico em Plaquetas, Ozonoterapia, Teriparatida, proteína óssea morfogenética recombinante humana 2 e células-tronco mesenquimais, como citam os autores Di Fede *et al.*, (2021)^[4], Beth- Tasdogan^[2], Govaerts^[6], Sacco^[10] e Scribante^[12] e além desses, Govaerts *et al.*, (2020)^[5], cita ainda como opções a Cirurgia Guiada por Fluorescência, Lactoferrina bovina e Geranylgeraniol. Sacco^[10], traz ainda, a Pentoxifilina, concentrado de plaquetas autólogo e membrana amniótica humana e Scribante^[12], a terapia de fotobiomodulação a laser e fibrina rica em plaquetas.

Contudo, priorizar a melhoria da qualidade de vida do paciente deve ser um elemento central de qualquer protocolo de tratamento para a MRONJ^[4]

TRATAMENTO MULTIPROFISSIONAL PARA MRONJ

É crucial ressaltar a importância da atenção regular à saúde bucal, incluindo cuidados preventivos, e enfatizar a necessidade de conscientização tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais da área odontológica^[13].

Entretanto, procedimentos odontológicos invasivos realizados durante a terapia com agentes antirreabsortivos podem resultar da ausência de acesso ao histórico oncológico e medicamentoso, falta de compreensão sobre a meia-vida dos medicamentos e do conceito de suspensão de medicamentos^[13].

O médico especialista deve estar ciente do risco e encaminhar o paciente a um dentista para uma avaliação antes de iniciar o tratamento, possibilitando a oportunidade de oferecer o tratamento de reabilitação mais adequado, levando em consideração a terapia osteomoduladora do paciente^[6]. Srivastava^[13], concorda e destaca ainda que problemas na comunicação entre oncologistas e profissionais de odontologia, além de viés de relevância por parte de pacientes e profissionais, são acontecimentos comuns e devem ser evitados.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir que a MRONJ embora rara, é uma condição de manejo desafiador, não podendo ser menosprezada, visto que após o início dos sinais e sintomas, a conduta profissional se torna cada vez mais difícil. Portanto, é de suma importância a abordagem multiprofissional para pacientes que fazem uso de agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, devido à gravidade da osteonecrose dos maxilares e ao impacto clínico que ela exerce na vida do paciente.

Contudo, tanto o profissional da área odontológica quanto da área médica, devem estar cientes das implicações dessa condição, destacando-se principalmente a importância de realizar consultas prévias ao cirurgião dentista antes do início da terapia com tais medicações citadas, visto que procedimentos odontológicos invasivos como cirurgias dentárias e periodontais; fatores locais como próteses mal adaptadas, doenças periodontais e periapicopatias; fatores sistêmicos como anemia e diabetes; e/ou o uso de corticosteróides, podem ser fatores desencadeadores para a osteonecrose dos maxilares.

Destaca-se também, a importância da conscientização do paciente sobre a importância da manutenção da saúde oral para o bom prognóstico do tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Bastida-Lertxundi N, Leizaola-Cardesa IO, Hernando-Vázquez J, Muguerza-Iraola R, Aguilar-Salvatierra A, Gómez-Moreno G, Crettaz JS. Pharmacogenomics in medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic literature review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Dec;23(23):10184-10194. Disponível em: [10.26355/eurrev_201912_19652](https://doi.org/10.26355/eurrev_201912_19652).
- 2 - Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O, Peter JU. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022 Jul;7(7):CD012432. Disponível em: [10.1002/14651858.CD012432.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub3).
- 3 - Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis:

Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Aug;17(16):5998. Disponível em: [10.3390/ijerph17165998](https://doi.org/10.3390/ijerph17165998).

4 - Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Aug;18(16):8432. Disponível em: [10.3390/ijerph18168432](https://doi.org/10.3390/ijerph18168432).

5 - Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*. 2020 Dec;141:115676. Disponível em: [10.1016/j.bone.2020.115676](https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115676).

6 - Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019 Mar;24(2):e195-e203. Disponível em: [10.4317/medoral.22691](https://doi.org/10.4317/medoral.22691).

7 - Guirguis RH, Tan LP, Hicks RM, Hasan A, Duong TD, Hu X, et al. In Vitro Cytotoxicity of Antiresorptive and Antiangiogenic Compounds on Oral Tissues Contributing to MRONJ: Systematic Review. *Biomolecules*. 2023 Jun;13(6):973. Disponível em: [10.3390/biom13060973](https://doi.org/10.3390/biom13060973).

8 - Rosales HD, Garcia Guevara H, Requejo S, Jensen MD, Acero J, Olate S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients-A Systematic Review. *J Clin Med*. 2023 Feb;12(4):1416. Disponível em: [10.3390/jcm12041416](https://doi.org/10.3390/jcm12041416).

9 - Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 May;(5):920-943. Disponível em: [10.1016/j.joms.2022.02.008](https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008).

10 - Sacco R, Akintola O, Sacco N, Acocella A, Calasans-Maia MD, Maranzano M, Olate S. The Use of Human Amniotic Membrane (hAM) as a Treatment Strategy of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May;59(5):968. Disponível em: [10.3390/medicina59050968](https://doi.org/10.3390/medicina59050968).

11 - Sacco R, Woolley J, Yates J, Calasans-Maia MD, Akintola O, Patel V. The role of antiresorptive drugs and medication-related osteonecrosis of the jaw in nononcologic immunosuppressed patients: A systematic review. *J Res Med Sci*. 2021 Mar;26:23. Disponível em: [10.4103/jrms.JRMS_794_20](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_794_20).

12 - Scribante A, Ghizzoni M, Pellegrini M, Pulicari F, Spadari F. Laser Devices and Autologous Platelet Concentrates in Prevention and Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May;59(5):972. Disponível em: [10.3390/medicina59050972](https://doi.org/10.3390/medicina59050972).

13 - Srivastava A, Nogueras Gonzalez GM, Geng Y, Won AM, Myers J, Li Y, Chambers MS. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients Treated Concurrently with Antiresorptive and Antiangiogenic Agents: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Immunother Precis Oncol*. 2021 Sep;4(4):196-207. Disponível em: 10.36401/JIPO-21-14.

ANEXOS

ANEXO 1



ANEXO 01

CARTA DE ACEITE

Declaramos, para os devidos fins que se fizerem necessários, que concordamos em utilizar o banco de dados oferecidos pela Instituição UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC, localizada na Avenida Universitária, nº 1105 – Bairro Universitário, Criciúma/SC – CEP: 88806-000 para o desenvolvimento da pesquisa intitulada “OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA.” sob a responsabilidade do professor(a) responsável Anarela Bernardi Vassen e pesquisador(s) Helena Vitali Preis e Vithória Narciso Amboni do Curso de Odontologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense – UNESC, pelo período de execução previsto no referido projeto.

Morgana Francisco Machado Guzzatti
Coordenadora do Curso de Odontologia
Portaria nº 27/2022 REITORIA

Nome do Responsável pela instituição/empresa

Cargo do Responsável

FUCRI - FUNDAÇÃO EDUCACIONAL DE CRICIÚMA (MANTENEDORA)

Avenida Universitária, 1105 - Bairro Universitário - Cx. Postal 3167 - Fone: (0**48) 3431-2500 - Fax: (0**48) 3431-2750 - CEP 88806-000 - CRICIÚMA - SC
Cód. 4052 <http://www.unesc.net>



UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA



ACEITE DE ORIENTAÇÃO DO DOCENTE

Eu Anarela Bernardi Vassen declaro aceitar a orientação do Trabalho de Conclusão de Curso com o tema **OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA** da Linha de Pesquisa/área do Curso de Odontologia da UNESC farmacologia dos acadêmicos regularmente matriculados:

Helena Vitali Preis: 110773

Vithória Narciso Amboni: 110379

Comprometo-me em cumprir o disposto na resolução 66/2009 da CONSEPE. (Câmara de Ensino de Graduação).

Estando de acordo com as condições estipuladas no regulamento de TCC, firmam o presente documento:

Anarela Bernardi Vassen

Orientadora: Anarela Bernardi Vassen

Criciúma, 08 de agosto de 2023

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Título da Pesquisa: OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Objetivo: Discutir a relação entre a utilização de antirreabsortivos e agentes antiangiogênicos e a osteonecrose dos maxilares, seus potenciais efeitos adversos e estratégias terapêuticas disponíveis para tratar essa condição.

Período da coleta de dados: 30/10/2023 à 15/11/2023

Local da coleta: Universidade do Extremo Sul Catarinense / Avenida Universitária, 1105 – Bairro Universitário, Criciúma – SC. CEP: 88806-000

Pesquisador/Orientador:
Anarela Bernardi Vassen

Telefone:
(48) 984745786

Pesquisador/Acadêmico:
Helena Vitali Preis

Telefone:
(48) 998092531

Pesquisador/Acadêmico:
Vithória Narciso Amboni

Telefone:
(48) 996791147

10ª fase do Curso de Odontologia da UNESC

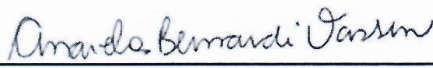

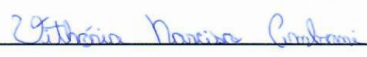
Os pesquisadores (abaixo assinados) se comprometem a preservar a privacidade e o anonimato dos sujeitos com relação a toda documentação e todas as informações obtidas nas atividades e pesquisas a serem coletadas no prontuário de paciente da Instituição Universidade do Extremo Sul Catarinense / Avenida Universitária, 1105 – Bairro Universitário, Criciúma – SC. CEP: 88806-000

Concordam, igualmente, em:

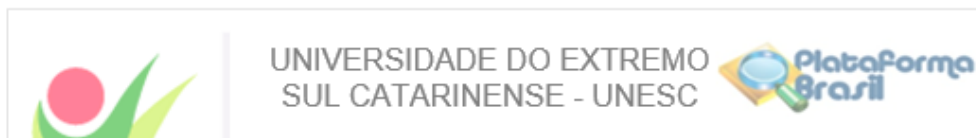
- Manter o sigilo das informações de qualquer pessoa física ou jurídica vinculada de alguma forma a este projeto;

- Não divulgar a terceiros a natureza e o conteúdo de qualquer informação que componha ou tenha resultado de atividades técnicas do projeto de pesquisa;
- Não permitir a terceiros o manuseio de qualquer documentação que componha ou tenha resultado de atividades do projeto de pesquisa;
- Não explorar, em benefício próprio, informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa;
- Não permitir o uso por outrem de informações e documentos adquiridos através da participação em atividades do projeto de pesquisa.
- Manter as informações em poder do pesquisador Patrícia Duarte Simões Pires por um período de 5 anos. Após este período, os dados serão destruídos.

Por fim, declaram ter conhecimento de que as informações e os documentos pertinentes às atividades técnicas da execução da pesquisa somente podem ser acessados por aqueles que assinaram o Termo de Confidencialidade, excetuando-se os casos em que a quebra de confidencialidade é inerente à atividade ou em que a informação e/ou documentação já for de domínio público.

ASSINATURAS	
Orientador(a)	Pesquisador(a)
	
<p>Assinatura Nome: Anarela Bernardi Vassen CPF: 00455707952</p>	<p>Assinatura Nome: Helena Vitali Preis CPF: 131.499.419-03</p>
<p>Pesquisador(a)</p>	
	
<p>Assinatura Nome: Vithória Narciso Amboni CPF: 091.278.519-58</p>	

ANEXO 4



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA

Pesquisador: ANARELA BERNARDI VASSEN

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 74344123.2.0000.0119

Instituição Proponente: Universidade do Extremo Sul Catarinense

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.333.635

Apresentação do Projeto:

A presente pesquisa refere-se a uma revisão integrativa referente OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: A presente pesquisa terá abordagem qualitativa, documental, retrospectiva e descritiva. O estudo será uma revisão integrativa, realizada na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

Objetivo da Pesquisa:

Discutir a relação entre o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos e a osteonecrose dos maxilares.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A presente pesquisa relatando os estudos que serão analisados não apresenta maiores riscos aos participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante que poderá contribuir com os procedimentos odontológicos em pacientes em uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatório estão adequados.

Recomendações:

Recomendamos que seja postado na plataforma Brasil o relatório final da pesquisa.

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.806-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2808

E-mail: cep@unesc.net



Continuação do Parecer: 6.333.635

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A presente pesquisa não apresenta pendências ou inadequações.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_2208008.pdf	20/09/2023 22:42:11		Aceito
Outros	TERMOCONFIDENCIALIDADE.pdf	20/09/2023 22:41:59	ANARELA BERNARDI VASSEN	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO.pdf	20/09/2023 22:41:38	ANARELA BERNARDI VASSEN	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	20/09/2023 22:41:03	ANARELA BERNARDI VASSEN	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CRICIUMA, 29 de Setembro de 2023

Assinado por:
Marco Antônio da Silva
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Universitária, 1.105

Bairro: Universitário

CEP: 88.808-000

UF: SC

Município: CRICIUMA

Telefone: (48)3431-2608

E-mail: cep@unesoc.net

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE (UNESC)
CURSO DE ODONTOLOGIA**

**HELENA VITALI PREIS
VITHÓRIA NARCISO AMBONI**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA.**

**CRICIÚMA
2023**

**HELENA VITALI PREIS
VITHÓRIA NARCISO AMBONI**

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADO AO USO DE
ANTIRREABSORTIVOS E ANTIANGIOGÊNICOS: REVISÃO INTEGRATIVA.**

Projeto de Trabalho de Conclusão do Curso
apresentado ao Curso de Odontologia da
Universidade do Extremo Sul Catarinense-
UNESC, para a obtenção do título de bacharel
em Odontologia

Orientador: Dra. Anarela Bernardi Vassen

**CRICIÚMA
2023**

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares é uma condição caracterizada pela interrupção do suprimento sanguíneo, podendo causar exposição de um osso necrótico na região maxilofacial, que persiste por mais de oito semanas em pacientes que fazem uso de terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas. Medicamentos antirreabsortivos afetam a formação, diferenciação ou função dos osteoclastos, dificultando a remodelação óssea e podendo causar osteonecrose. A osteonecrose dos maxilares associada aos agentes antiangiogênicos ocorre devido à interferência da angiogênese no processo de reparação óssea. Essa interferência resulta na diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos maxilares, levando à exposição óssea e à contaminação bacteriana. Existem vários fatores de risco associados ao desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada aos antirreabsortivos e antiangiogênicos, como procedimentos odontológicos invasivos, condições inflamatórias e/ou infecciosas, idade avançada, duração e dosagem da medicação. A presença de bactérias no osso necrótico exposto é um fator que contribui para a gravidade da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ), portanto a melhor abordagem para reduzir o risco de MRONJ é discutir e implementar medidas preventivas com os pacientes antes e durante o tratamento com antirreabsortivos e antiangiogênicos.

Palavras-chave: Osteonecrose, Maxilares, Mandíbula, Bisfosfonatos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS	Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais
BRONJ	Osteonecrose da Mandíbula Relacionada aos Bisfosfonatos
MRONJ	Osteonecrose Maxilar Relacionada a Medicamentos
OMAA	Osteonecrose dos Maxilares Associada aos Agentes Antiangiogênicos
OMAB	Osteonecrose dos Maxilares Associada a Bisfosfonatos
OMNAM	Osteonecrose Maxilar Associada a Medicamentos
ORNJ	Osteorradiationecrose dos Maxilares

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
1.1. JUSTIFICATIVA	7
1.2. PERGUNTA DE PESQUISA	7
1.3 HIPÓTESES	7
2 OBJETIVO	7
2.1 Objetivo geral	7
2.2 Objetivos específicos.....	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	8
4. METODOLOGIA	12
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	13
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	13
4.3 PROCEDIMENTO DE LEVANTAMENTO DE DADOS	13
4.4 RISCO.....	16
4.5 BENEFÍCIOS	16
4.6 DESFECHO PRIMÁRIO	16
4.7 DESFECHO SECUNDÁRIO	16
5 CRONOGRAMA	17
6 ORÇAMENTO	18
REFERÊNCIAS	19
ANEXOS	22

1 INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares é uma condição caracterizada pela presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial, que persiste por mais de oito semanas¹ na ausência de histórico de tratamento radioterápico em região de cabeça e pescoço². A Osteonecrose Maxilar associada a medicamentos (OMNAM) afeta o maxilar inferior com maior frequência, podendo fazê-lo de forma multicêntrica² em pacientes que fazem uso de terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas¹.

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) e a osteorradionecrose dos maxilares (ORNJ) são duas condições distintas, embora compartilhem semelhanças em sua aparência³. A MRONJ está principalmente associada à terapia medicamentosa com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, enquanto a ORNJ está relacionada à radioterapia³. Ambas as condições se manifestam como uma exposição de osso necrótico, mas diferem em algumas características clínicas ou radiográficas, evolução clínica e, principalmente, no tratamento³.

No decorrer da história, os bisfosfonatos foram os primeiros medicamentos associados à osteonecrose, sendo denominada como "osteonecrose dos maxilares associada a bisfosfonatos" (OMAB)⁴. No entanto, ao longo do tempo, percebeu-se a necessidade de incluir outros medicamentos na origem da osteonecrose, como os antirreabsortivos e antiangiogênicos⁴.

A formação de vasos sanguíneos, conhecida como angiogênese, desempenha um papel crucial na promoção do crescimento e da disseminação tumoral através dos vasos, favorecendo o desenvolvimento de metástases cancerígenas². Os agentes antiangiogênicos são prescritos no tratamento de doenças que dependem da formação de novos vasos sanguíneos para o seu crescimento e disseminação metastática². A osteonecrose dos maxilares associada aos agentes antiangiogênicos (OMAA) ocorre devido à interferência da angiogênese no processo de reparação óssea, resultando na diminuição do fluxo sanguíneo nos ossos maxilares, levando à exposição óssea e à contaminação bacteriana².

Os medicamentos denominados antirreabsortivos como bisfosfonatos e denosumabe; além dos utilizados em terapias antiangiogênicas são utilizados na área da saúde para tratar doenças ósseas⁵; condições relacionadas ao câncer, incluindo hipercalcemia de malignidade, compressão da medula espinhal, fraturas patológicas,

mieloma múltiplo e eventos associados a metástases no contexto de tumores malignos como mama, próstata e pulmão⁶, agindo especificamente sobre os osteoclastos e diminuindo a reabsorção e remodelamento ósseo⁵. Contudo, seu uso pode levar ao desenvolvimento de osteonecrose, uma condição que se caracteriza pela morte do tecido ósseo devido à falta de irrigação sanguínea adequada⁵.

Apesar das controvérsias existentes, há um consenso sobre a importância de realizar uma avaliação dentária completa antes de iniciar o tratamento com medicamentos antirreabsortivos, visando garantir a adequação do ambiente bucal antes do início da terapia, por meio de uma anamnese detalhada e um exame clínico minucioso realizados pelo cirurgião-dentista⁷. Durante essa avaliação, é essencial identificar e tratar focos de infecção existentes, realizar restaurações dentárias necessárias, planejar cirurgias dentárias e ajustar próteses mal adaptadas, tendo como objetivo prevenir a ocorrência de trauma local que poderia predispor à osteonecrose⁷.

1.1. JUSTIFICATIVA

Existe a necessidade da conscientização e compreensão da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos entre profissionais de saúde; dentistas generalistas, por exemplo, podem não ter um entendimento completo dos tratamentos usados para a malignidade subjacente. Além da responsabilidade médica de encaminhar o paciente para o cirurgião dentista para avaliações e tratamentos de acordo com a necessidade, anteriormente do início do tratamento com antirreabsortivos como bisfosfonatos e denosumabe; além dos utilizados em terapias antiangiogênicas como bevacizumabe e sunitinibe; visto a importância da prevenção e diagnóstico precoce de osteonecrose dos maxilares.

1.2. PERGUNTA DE PESQUISA

Qual a relação entre o uso de terapias com antirreabsortivos e antiangiogênicos e a osteonecrose dos maxilares?

1.3 HIPÓTESES

H1: Serão encontrados poucos artigos que discutem a temática.

H2: Dos artigos encontrados a principal indicação dos antirreabsortivos e antiangiogênicos serão em neoplasias com metástase óssea, osteoporose e mieloma múltiplo.

H3: A terapêutica em caso de osteonecrose por antirreabsortivos e antiangiogênicos é realizada a partir da indicação, como antibióticos e cirurgicamente caso necessário.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Discutir a relação entre o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos e a osteonecrose dos maxilares.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Buscar artigos que apresentem discussão que estabeleçam relação entre a osteonecrose dos maxilares e o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos.
- b) Identificar a indicação do uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos, seus efeitos colaterais e terapêutica da osteonecrose.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A osteonecrose é caracterizada pela interrupção do suprimento sanguíneo ou necrose avascular e pode ser causada por medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos administrados oralmente ou por via parenteral, que suprimem a remodelação óssea⁸.

Bisfosfonatos e denosumabe são exemplos de medicamentos antirreabsortivos que afetam a formação, diferenciação ou função dos osteoclastos⁸. Os bisfosfonatos são frequentemente usados como terapia de primeira linha na osteoporose para reduzir a remodelação óssea, aumentar a densidade mineral óssea e prevenir fraturas vertebrais e de ossos longos, além de serem utilizados em casos de malignidade óssea primária e metástases para reduzir eventos relacionados ao esqueleto (SREs), aliviar dor óssea intensa e melhorar a qualidade de vida⁸.

Em relação ao grupo dos fármacos antiangiogênicos, o mais conhecido é o bevacizumabe, que tem a capacidade de inibir o crescimento dos vasos sanguíneos, induzir a regressão de vasos recém-formados e normalizar a vasculatura⁹. Esses efeitos são benéficos para facilitar a administração da quimioterapia citotóxica e também apresenta efeitos diretos sobre as células tumorais⁹.

Essa condição patológica pode afetar a mandíbula ou maxila e é classificada em diferentes estágios, dependendo do desenvolvimento da doença nos pacientes⁸. De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), o processo de osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ) pode ser dividido em 4 estágios: no estágio 0, não há sinais ou sintomas de osteonecrose, apenas evidências radiográficas e sintomas inespecíficos; o estágio 1, é caracterizado por exposição e necrose óssea, ou fístula, sem indícios de infecção, o osso fica exposto, mas não há sinais de inflamação (mau cheiro ou dor); no estágio

2, há a presença de infecção e sintomatologia dolorosa, além de eritema local, o osso fica exposto e ocorrem sinais de inflamação; no estágio 3, o osso exposto e necrótico, se expande além da área do osso alveolar, podendo sofrer fratura patológica¹.

A presença de bactérias no osso necrótico exposto é um fator que contribui para a gravidade da osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ), sendo que a dor e os sinais de infecção são características do estágio 2 da doença⁶. Isso não é surpreendente, uma vez que a falta de higiene oral adequada e a presença de biofilme estão relacionadas ao desenvolvimento da MRONJ⁶. Portanto, manter a saúde bucal pode reduzir a ocorrência da MRONJ⁶.

Além disso, é essencial que os pacientes passem por uma avaliação odontológica completa, incluindo avaliação clínica e radiográfica, no qual o dentista deve realizar uma avaliação abrangente e remover quaisquer dentes não restauráveis ou com mau prognóstico¹⁰. Para os dentes que podem ser salvos, devem ser realizados procedimentos restauradores adequados, e para pacientes que utilizam próteses removíveis há um risco aumentado de MRONJ devido ao trauma local causado pelas próteses¹⁰. Portanto, é necessário verificar e ajustar as próteses para garantir um posicionamento adequado e tratar qualquer ponto de pressão que possa surgir¹⁰.

É recomendado que todas as cirurgias dentárias sejam concluídas antes do início da terapia antirreabsortiva, e caso a extração se faz necessária, é importante obter o fechamento da mucosa após a cirurgia para iniciar a terapia antirreabsortiva¹⁰.

Os critérios para definir casos de MRONJ incluem o uso atual ou prévio de agentes antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, sendo necessário haver osso exposto ou osso que possa ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial, persistindo por mais de oito semanas⁶. É importante ressaltar que não deve haver histórico de radioterapia nos maxilares nem presença de doença metastática nessa região⁶.

Evitar traumas ósseos, prevenir e tratar infecções dentárias antes e durante a terapia com bisfosfonatos é crucial para minimizar o risco de MRONJ¹⁰. Caso ocorra MRONJ, o tratamento conservador pode aliviar os sintomas, porém, fechar a mucosa continua sendo um desafio, sendo necessário uma abordagem cirúrgica em casos em que o controle dos sintomas e a cicatrização da mucosa são os principais objetivos da terapia, ou quando o tratamento conservador não é eficaz¹⁰.

A incidência e prevalência de MRONJ são relativamente baixas, embora sejam

claramente maiores em pacientes com câncer recebendo altas doses de agentes antirreabsortivos ou inibidores de angiogênese, em vez de pacientes com osteoporose recebendo bisfosfonatos orais¹¹.

Os médicos devem estar atentos à ocorrência de MRONJ e familiarizados com os principais sinais e sintomas, que incluem: dor, exposição de osso necrótico, sinais de infecção como fístula, edema, celulite e exsudação de pus, hipoestesia ou parestesia na região do lábio inferior ou queixo, afrouxamento dos dentes e halitose¹². O diagnóstico é baseado no exame clínico, com maior suspeita em pacientes que receberam medicamentos potentes direcionados aos ossos, sendo a radiografia panorâmica uma ferramenta útil para avaliar a extensão da necrose e a presença de sequestro ósseo¹³. O diagnóstico diferencial inclui osteíte alveolar, osteomielite esclerosante crônica e doença metastática¹³.

É importante fornecer aconselhamento e medidas preventivas aos pacientes antes de iniciar o tratamento com antirreabsortivos ou antiangiogênicos, onde os pacientes devem ser orientados a informar ao dentista sobre o início do tratamento com essas medicações e mencionar quaisquer outros fatores de risco ou comorbidades relacionadas a MRONJ¹².

A quimioterapia para tumores malignos (como mieloma múltiplo e câncer de mama, próstata, pulmão, rim e cólon), o uso de corticosteroides, diabetes, tabagismo e doenças cardiovasculares são os fatores de risco sistêmicos mais frequentemente relatados⁸. Pacientes oncológicos que recebem doses elevadas de bisfosfonatos intravenosos estão em risco de desenvolver MRONJ; osteoporose, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren, sarcoidose, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, osteomalacia, deficiência de vitamina D, diálise renal, anemia, doença óssea de Paget, terapia com eritropoietina, terapia com ciclofosfamida, consumo de álcool e obesidade também foram identificados como fatores de risco sistêmicos para o desenvolvimento de MRONJ¹¹.

Os bisfosfonatos são agentes primários contra a perda óssea mediada por osteoclastos e são usados em muitas condições patológicas ósseas, como metástase óssea, devido à sua capacidade de modular o metabolismo ósseo em um local menos favorável ao crescimento de células cancerígenas, por meio da inibição da osteoclastogênese e da reabsorção óssea¹². Portanto, os bisfosfonatos são considerados a terapia primária para distúrbios esqueléticos devido à sua alta afinidade pelo osso, mas agora também são considerados como potenciais agentes

antitumorais devido à sua capacidade de induzir apoptose de células tumorais, inibição da adesão, invasão e proliferação celular e modulação do sistema imunológico para atingir e eliminar células cancerígenas, bem como afetar os mecanismos angiogênicos¹². Como qualquer outra droga, também apresentam alguns efeitos adversos que podem ser minimizados com a ingestão de cálcio e vitamina D¹².

A terapia antirreabsortiva é capaz de reduzir significativamente o risco de fraturas em pacientes com doença óssea benigna e eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas¹⁴. No entanto, é importante ressaltar que o risco geral de osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos é consideravelmente menor do que os benefícios da terapia antirreabsortiva em todas as categorias de pacientes, visto que o risco de osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos depende da doença óssea subjacente e do regime antirreabsortivo aplicado¹⁴. Os médicos e dentistas devem considerar que os benefícios da terapia antirreabsortiva superam amplamente o risco de desenvolvimento de osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos¹⁴.

Embora a conscientização sobre a osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos esteja aumentando entre os médicos, faltam estudos clínicos prospectivos em grande escala nesse campo em constante mudança¹⁰. A melhor abordagem para reduzir o risco de MRONJ é discutir e implementar medidas preventivas com os pacientes antes e durante o tratamento com antirreabsortivos e antiangiogênicos¹⁰.

4. METODOLOGIA

A presente pesquisa terá abordagem qualitativa, documental, retrospectiva e descritiva. O estudo será uma revisão integrativa, realizada na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), após a assinatura da Carta de Aceite pela coordenadora do curso de graduação em Odontologia (Anexo 1).

A pesquisa qualitativa é um tipo de pesquisa que proporciona uma compreensão mais profunda e percepções sobre questões do mundo real¹⁵. Ao contrário da pesquisa quantitativa, que envolve a coleta de dados numéricos ou a aplicação de tratamentos, a pesquisa qualitativa ajuda a gerar hipóteses e a explorar e compreender melhor os dados quantitativos, tendo como objetivo reunir experiências, percepções e comportamentos dos participantes, respondendo a perguntas sobre como e por que, em vez de quantos ou quanto¹⁵.

Em sentido amplo, a pesquisa documental tem os documentos como fonte e objeto de estudo e investigação¹⁶. No entanto o conceito de documento ultrapassa a ideia de textos escritos e/ou impressos, podendo incluir diferentes formatos como fonte de pesquisa, filmes, vídeos, slides, fotografias ou pôsteres¹⁶. Esses documentos não escritos são considerados fontes de informações, indicações e esclarecimentos que podem fornecer conteúdo relevante para elucidar questões específicas e servir como evidência em conformidade com o interesse do pesquisador¹⁶.

Um estudo retrospectivo, é uma revisão observacional e/ou reavaliação de registros de banco de dados com o objetivo de examinar eventos antecedentes de interesse, que visa analisar e compreender retrospectivamente acontecimentos ocorridos anteriormente, sem realizar intervenções diretas ou manipulações nos eventos estudados¹⁷.

As pesquisas descritivas têm como objetivo primordial a descrição das características de determinada população ou fenômeno ou, então, o estabelecimento de relações entre variáveis¹⁸. Nessa categoria, muitos estudos de campo, assim como levantamentos, podem ser classificados¹⁸. No entanto, nos levantamentos, a preocupação do pesquisador é descrever com precisão essas características, fazendo uso de instrumentos padronizados de coleta de dados, como questionários e formulários¹⁸.

A revisão integrativa é um tipo abrangente de método de pesquisa que permite a inclusão de investigações experimentais e não experimentais, buscando uma compreensão mais ampla de um fenômeno, podendo combinar dados provenientes da literatura teórica e empírica, permitindo uma análise mais completa e integrada das informações disponíveis¹⁹.

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Por se tratar de pesquisa de Revisão Integrativa, elencou-se como critérios de inclusão dos artigos:

- Terem sido publicados entre os anos de 2018 a 2022, Constarem das palavras: Osteonecrose, Maxilares, Mandíbula, Bisfosfonatos.
- Serem encontrados nas bases de dados Pubmed, Lilacs.
- Estarem disponíveis free full text;
- Ter artigo completo nas línguas português e inglês.
- Ter as quatro palavras-chave no mesmo artigo. Caso não forem encontrados com quatro palavras-chave, será realizado com três.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão critérios de exclusão dos artigos:

- Duplicidade dos artigos (será mantido o primeiro encontrado);
- Não ter relação com a temática.

4.3 PROCEDIMENTO DE LEVANTAMENTO DE DADOS

Será realizada uma revisão integrativa, com base na proposta adaptada de Ganong (1987) na qual permeia as seguintes etapas:

Identificação da hipótese ou questão norteadora – consiste na elaboração de uma problemática pelo pesquisador de maneira clara e objetiva, seguida da busca pelos descritores ou palavras-chaves;

Seleção da amostragem – determinação dos critérios de inclusão ou exclusão, momento de estabelecer a transparência para que proporcione profundidade, qualidade e confiabilidade na seleção;

Categorização dos estudos – definição quanto à extração das informações dos artigos revisados com o objetivo de sumarizar e organizar tais informações;

Apresentação da revisão integrativa e síntese do conhecimento – devem-se contemplar as informações de cada artigo revisado de maneira sucinta e sistematizada demonstrando as evidências encontradas;

Discussão e interpretação dos resultados – momento em que os principais resultados são comparados e fundamentados com o conhecimento teórico e avaliação quanto sua aplicabilidade.

No que tange ao levantamento bibliográfico serão consultadas as bases de dados PubMed, e Lilacs os critérios de inclusão já estabelecidos, indexados nas base de dados, publicados no período de janeiro de 2018 a 2022, com textos disponíveis e acessados na íntegra pelo meio on-line nos idiomas português e inglês.

Como itinerário para cômputo dos artigos será utilizado:

Palavras-chave	Pubmed	Lilacs
Osteonecrose	6 resultados	85 resultados
Maxilares	4 resultados	433 resultados
Mandíbula	12.996 resultados	787 resultados
Bisfosfonatos	6 resultados	96 resultados
Osteonecrose + maxilares	182 resultados	43 resultados
Osteonecrose + mandíbula	297 resultados	18 resultados
Osteonecrose + bisfosfonatos	2 resultados	43 resultados
Maxilares + bisfosfonatos	1 resultado	38 resultados
Maxilares + mandíbula	3.235 resultados	137 resultados

Mandíbula bisfosfonatos	+	0 resultados	15 resultados
Osteonecrose maxilares mandíbula bisfosfonatos	+	0 resultados	10 resultados

Na perspectiva de sumarizar e organizar as informações utilizar-se-á o instrumento de Nicolussi (2008) que identifica título, ano de publicação, periódico, disciplina, país, região, característica metodológicas.

Os dados da revisão integrativa serão tratados segundo análise de conteúdo proposto por Minayo (2012), com pré-categorias estabelecidas quais sejam:

Titulo	Ano	Periódico	Metodologia

Para discussão serão utilizadas as seguintes categorias:

Categoria 01: Indicação do uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos, seus efeitos colaterais e terapêutica da osteonecrose.

Categoria 02: Relação entre a osteonecrose dos maxilares e o uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos.

Ainda que se trate de uma pesquisa de revisão integrativa, o projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa com seres Humanos, obedecendo a Resolução 510/2016/CNS, a fim de ser avaliado evitando-se desta forma equívocos metodológicos que possam incorrer em desvios éticos quanto aos resultados da

pesquisa e falha na interpretação dos dados, acarretando prejuízo ao leitor e usuário do serviço.

Se tratando de revisão, será solicitado a carta de Aceite ao Departamento de Odontologia (Anexo 01) é dispensável o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido uma vez que a pesquisa será desenvolvida em bases de dados de acesso universal e será assinado o Termo de confidencialidade dos dados por parte dos pesquisadores (Anexo 2).

4.4 RISCO

O possível risco do estudo será a perda da confidencialidade dos dados.

4.5 BENEFÍCIOS

Identificar a indicação do uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos, seus efeitos colaterais e terapêutica da osteonecrose.

4.6 DESFECHO PRIMÁRIO

Identificação dos artigos encontrados.

4.7 DESFECHO SECUNDÁRIO

Discussão dos achados.

6 ORÇAMENTO

O orçamento seguirá a descrição conforme apresentado no quadro a seguir:

Quadro 2 – Descrição do orçamento referente a custeio e capital para realização do projeto de produto

Discriminação	Qtd.	Valor Unit. R\$	Sub total R\$
Material Permanente [capital]			
Notebook	2	2.500,00	5.000,00
Impressora	1	800,00	800,00
Sub-Total			5.800,00
Material de Consumo [custeio]			
	Qtd.	Valor Unit. R\$	Sub total R\$
Resmas de papel tipo A4	2	25,00	50,00
Tonner	3	120,00	360,00
Caneta	3	2,00	6,00
Vale transporte	60	3,50	210,00
Sub-Total			626,00
TOTAL			6.425,00

Obs: Todos os custos serão financiados pelos pesquisadores.

REFERÊNCIAS

1. MOURA. J.A et al., **Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: literature review**. Research, Society and Development, v. 11, n. 8, e9311830561, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i8.30561>.
2. Leonardi N, Garola F, Gilligan G, Piemonte E, Cappella F, Panico R. **Myelodysplastic syndrome, osteoporosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: a case report**. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2020 Dec 1;77(4):373-377. Spanish. doi: 10.31053/1853.0605.v77.n4.30318. PMID: 33351367.
3. Kün-Darbois JD, Fauvel F. **Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management**. Morphologie. 2021 Jun;105(349):170-187. doi: 10.1016/j.morpho.2020.11.008. Epub 2020 Dec 3. PMID: 33281055.
4. CAMINHA R, CHICRALA G, JÚNIOR L, SANTOS P. **Perfil de Risco para Osteonecrose dos Maxilares Associada a Agentes Antiangiogênicos**. Publication on: INSTITUTO ISRAELITA DE ENSINO E PESQUISA ALBERT EINSTEIN. 2019.
5. Germano V. E., Medeiros A. M. G., Xavier C. M. R., Fonseca D. A. M., Lima E. L. F., **USO DE BISFOSFONATOS E A OCORRÊNCIA DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA**. Revista de ciências da saúde Nova Esperança. VOLUME 18 - NÚMERO 2 - Ago/2020. ISSN ELETRÔNICO 2317-7160.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update**. J Oral Maxillofac Surg. 2022 May;80(5):920-943. doi: 10.1016/j.joms.2022.02.008. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35300956.

7. SALES. K. O. CONCEIÇÃO. L. S. **THE ROLE OF DENTISTS IN RELATION TO JAW OSTEONECROSIS ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATE USE: A LITERATURE REVIEW.** *Facit Business and Technology Journal*, 2020.
8. MENEZES. I. L. et al., **Photodynamic therapy in the treatment of mandibular osteonecrosis by bisphosphonates: a review.** *Brazilian Journal of Health Review*, Curitiba, v.4, n.1, p2652-2665jan./feb. 2021.
9. Garcia J, Hurwitz HI, Sandler AB, Miles D, Coleman RL, Deurloo R, Chinot OL. **Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook.** *Cancer Treat Rev.* 2020 Jun;86:102017. doi: 10.1016/j.ctrv.2020.102017. Epub 2020 Mar 26. PMID: 32335505.
10. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases.** *Cancer Treat Rev.* 2018 Sep;69:177-187. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.06.007. Epub 2018 Jun 18. PMID: 30055439.
11. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. **Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review.** *Int J Implant Dent.* 2021 May 14;7(1):47. doi: 10.1186/s40729-021-00323-0. PMID: 33987769; PMCID: PMC8119587
12. Teixeira S, Branco L, Fernandes MH, Costa-Rodrigues J. **Bisphosphonates and Cancer: A Relationship Beyond the Antiresorptive Effects.** *Mini Rev Med Chem.* 2019;19(12):988-998. doi: 10.2174/1389557519666190424163044. PMID: 31020940.
13. Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J. **Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla.** *BMJ Case Rep.* 2020 Jan 5;13(1):e224455. doi: 10.1136/bcr-2018-224455. Corrected and republished in: *Drug Ther Bull.* 2020 Nov;58(11):172-175. PMID: 31907213; PMCID:

PMC6954753.

14. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, Zillikens MC, Body JJ. **Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS.** J Clin Endocrinol Metab. 2022 Apr 19;107(5):1441-1460. doi: 10.1210/clinem/dgab888. PMID: 34922381; PMCID: PMC9016445.
15. Tenny S, Brannan JM, Brannan GD. **Qualitative Study.** 2022 Sep 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan—. PMID: 29262162
16. Alves LH, Saramago G, Valente LF, Souza AS. **Análise documental e sua contribuição no desenvolvimento da pesquisa científica.** Cadernos da Fucamp, v.20, n.43, p.51-63/2021.
17. De Sanctis V, Soliman AT, Daar S, Tzoulis P, Fiscina B, Kattamis C, International Network Of Clinicians For Endocrinopathies In Thalassemia And Adolescence Medicine Icet-A. **Retrospective observational studies: Lights and shadows for medical writers.** Acta Biomed. 2022 Oct 26;93(5):e2022319. doi: 10.23750/abm.v93i5.13179. PMID: 36300226; PMCID: PMC9686178.
18. PEREIRA, A. C. C.; PINHEIRO, A. C. M.; SANTOS, J. N. DOS. **The conception of a mathematics laboratory for undergraduates: rethinking concepts, use and training.** Educação Matemática em Revista, v. 26, n. 73, p. 24 - 43, 30 dez. 2021
19. Souza LMN, Firmino CF, Marques-Vieira CMA, Severino SSP, Pestana HCFC. **REVIEWS OF THE SCIENTIFIC LITERATURE: TYPES, METHODS AND APPLICATIONS IN NURSING.** Associação portuguesa dos enfermeiros de reabilitação. 2018. DOI: 10.33194/RPER.2018.V1.N1.07.4391