



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

CIRURGIA DENTOALVEOLAR PARA PACIENTES SOB TERAPÊUTICA COM BISFOSFONATOS - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA INTEGRATIVA

Dentoalveolar surgery for patients under bisphosphonate therapy - An integrative systematic review.

Dissertação de Mestrado

Gabriel Silveira Pinto Brandão

Orientados: Mestre João Gião de Carvalho

mês 2024

Gabriel Silveira Pinto Brandão

**Cirurgia dentoalveolar para pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos - Uma
revisão sistemática integrativa**

Trabalho apresentado à Universidade Fernando
Pessoa como parte dos requisitos para a
obtenção do grau de Mestre em Medicina
Dentária

Gabriel Brandão

Ao meu filho, Éomer.

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer à minha esposa, Stephanie, que sempre esteve ao meu lado e que não me deixou desistir em momento algum dessa nossa jornada para fora do Brasil. Sem ela, eu acho que estaria ainda no mesmo lugar e esperando que a vida melhorasse. Obrigado por todo o carinho, atenção e compreensão nos meus momentos mais sombrios e pela força que foi me dando em todos o processo.

Gostaria de agradecer também aos meus pais, Samuel e Lídia, por terem estado ao meu lado desde o dia em que decidi me tornar um dentista e sempre me orientarem quando parece não haver uma resposta. Quero que saibam que todo esforço que fizeram desde 2010 está sendo compensado na forma de dois mestrados, uma especialização e uma carreira promissora pela frente.

Além deles, agradeço aos meus sogros, Sérgio e Luciane, por acreditarem em mim em todos os momentos e sempre estarem por perto para deixar nossa vida mais tranquila. Saibam que tenho um imenso respeito e carinho, e sou eternamente grato por tudo.

Não posso me esquecer das pessoas que estavam lá dentro comigo e sempre estiveram próximas quando mais precisei. Tamille Lima, Isabella Hanriot, Rodolfo Gilberti, Igor Martins e Catharina Novaes - a famosa “Meia de Leite” - e nossos estudos desesperados e conversas na cantina entre as clínicas e as aulas. Vocês vão estar presentes nas minhas melhores lembranças desse período.

Agradeço também aos meus professores, Mestre Tiago Reis, Dr. José Frias, Dra. Cláudia Barbosa, Mestra Liliana Gavinha e, especialmente ao orientador desta tese, o professor Mestre João Gião, que se mostrou disponível e entusiasmado para realização desta tese na qual tanto trabalhamos juntos. Agradeço todo o respeito que tiveram por nossa turma e todo apoio que nos deram dentro e fora da clínica. Espero encontrá-los futuramente, mas desta vez como colegas de profissão.

Resumo

O uso terapêutico dos bisfosfonatos é muito comum em doenças como a osteoporose, hipercalcemia, doença de Paget, mieloma múltiplo e metástase óssea. Este medicamento age diminuindo a reabsorção óssea pela inibição da ação dos osteoclastos, o que aumenta a densidade e melhora a resistência óssea, reduzindo o risco de fraturas. Entretanto, os efeitos colaterais do uso de bisfosfonatos podem levar a complicações graves na cavidade oral, sendo a mais relatada a osteonecrose pela utilização de medicamentos. A *American Association of Oral and Maxillo Surgery* vem publicando desde 2007 guidelines que tem como objetivo delinear como deve ser o manejo dos pacientes que estão a fazer uso de bisfosfonatos e precisam passar por procedimentos no âmbito da cirurgia oral. Assim, este trabalho tem como objetivo geral realizar um levantamento bibliográfico acerca das guidelines para o atendimento destes pacientes e elaborar uma lista de procedimentos que podem ser utilizados para estas situações, realizando, ao mesmo tempo, uma comparação bibliográfica destas guidelines com o que é descrito pela AAOMS. Dentro da metodologia, foi feita uma revisão sistemática integrativa nas databases da Pubmed, ScienceDirect e Bireme das guidelines encontradas, usando as palavras-chave ((bisphosphonates) AND (oral surgery OR dental surgery) AND (protocols OR guidelines) AND treatment OR procedures)), os critérios de inclusão foram: estudos publicados entre 2018 e 2023, que envolvessem pacientes que fizessem uso de bisfosfonatos e precisassem passar por algum procedimento cirúrgico; fossem caracterizados como relatos de caso, guidelines, protocolos e testes clínicos. Como critérios de exclusão, serão deixados de fora os artigos que não cumpram com os critérios de inclusão e que estejam duplicados nas plataformas pesquisadas. A pesquisa destacou a importância cuidadosa desses pacientes, especialmente aqueles que necessitam de cirurgia oral. A prevenção da doença foi identificada como um aspecto crucial, apesar da limitação de estudos disponíveis. A pesquisa concluiu que, embora haja pouca literatura sobre o tratamento da doença, há muitas informações sobre como preveni-la. As diretrizes da AAOMS e as pesquisas encontradas indicam que os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados em pacientes antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, mas uma vez iniciada a terapia, são necessários cuidados como acompanhamento clínico e radiológico e boa higiene oral. Isso reforça a importância das medidas preventivas no atendimento desses pacientes. A pesquisa também sugere a necessidade de mais estudos sobre o tratamento da doença após o diagnóstico de BRONJ em estágios avançados.

Palavras-chave: bisfosfonatos; cirurgia oral; protocolos; tratamentos.

Abstract

The therapeutic use of bisphosphonates is very common in diseases such as osteoporosis, hypercalcemia, Paget's disease, multiple myeloma, and bone metastasis. This medication works by decreasing bone resorption by inhibiting the action of osteoclasts, which increases density and improves bone strength, reducing the risk of fractures. However, the side effects of using bisphosphonates can lead to serious complications in the oral cavity, the most reported being osteonecrosis due to medication use. The American Association of Oral and Maxillo Surgery has been publishing guidelines since 2007 that aim to outline how to manage patients who are using bisphosphonates and need to undergo procedures in the field of oral surgery. Thus, this work aims to carry out a bibliographic survey of the guidelines for the care of these patients and to prepare a list of procedures that can be used for these situations, at the same time, making a bibliographic comparison of these guidelines with what is described by AAOMS. Within the methodology, an integrative systematic review was carried out in the Pubmed, ScienceDirect and Bireme databases of the guidelines found, using the keywords ((bisphosphonates) AND (oral surgery OR dental surgery) AND (protocols OR guidelines) AND treatment OR procedures)), the inclusion criteria were: studies published between 2018 and 2023, involving patients who used bisphosphonates and needed to undergo some surgical procedure; were characterized as case reports, guidelines, protocols and clinical trials. As exclusion criteria, articles that do not comply with the inclusion criteria and that are duplicated on the researched platforms will be left out. The research highlighted the careful importance of these patients, especially those who need oral surgery. Disease prevention was identified as a crucial aspect, despite the limitation of available studies. The research concluded that, although there is little literature on the treatment of the disease, there is a lot of information on how to prevent it. The AAOMS guidelines and the research found indicate that surgical procedures can be performed on patients before starting therapy with bisphosphonates, but once therapy has started, care such as clinical and radiological follow-up and good oral hygiene are necessary. This reinforces the importance of preventive measures in the care of these patients. The research also suggests the need for more studies on the treatment of the disease after the diagnosis of BRONJ in advanced stages.

Key-words: bisphosphonates; oral surgery; guidelines; treatment.

Índice geral

Agradecimentos.....	V
Resumo.....	VI
Abstract.....	VII
Índice geral.....	VIII
Índice de figuras.....	IX
Índice de gráficos.....	X
Índice de tabelas.....	XI
Lista de abreviaturas, siglas, símbolos ou acrónimos.....	XII
1. Introdução.....	1
2. Desenvolvimento.....	2
2.1 - Fundamentação teórica.....	2
2.1.1 - Bisfosfonatos.....	2
2.1.2 - Cirurgia dentoalveolar x Bisfosfonatos.....	7
2.1.2.1 - Osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos.....	7
2.1.2.2 - Guidelines da AAOMS.....	8
2.2 - Metodologia.....	16
2.3 - Resultados.....	18
2.4 - Discussão.....	35
2.4.1 - Diagnóstico.....	35
2.4.2 - Tratamento.....	37
2.4.3 - Prevenção e manejo dos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos.....	39
3. Conclusão.....	42
4. Referências bibliográficas.....	44
Anexos.....	48

Índice de figuras

Figura 1 - Composição química da primeira geração de bisfosfonatos	4
Figura 2 - Composição química da segunda geração de bisfosfonatos	4
Figura 3 - Composição química da terceira geração de bisfosfonatos	5
Figura 4: Fluxograma das medidas preventivas primárias para pacientes com BRONJ e estágio oncológico inicial.	15
Figura 5: Fluxograma das medidas preventivas primárias para pacientes com BRONJ e estágio oncológico avançado.	15
Figura 6 - Fluxograma da revisão de literatura	18

Índice de gráficos

Gráfico 1 - Resultados da pesquisa apenas com as palavras-chave (fonte própria, 2024). 19

Gráfico 2 - Resultados da pesquisa a partir da aplicação do período de tempo escolhido (5 anos) (fonte própria, 2024). 19

Gráfico 3 - Resultados da pesquisa a partir da aplicação dos filtros das plataformas (fonte própria, 2024). 20

Índice de tabelas

Tabela 1 - Bisfosfonatos de cada geração	3
Tabela 2: Estadiamento da BRONJ e seus respectivos tratamentos	11
Tabela 3: Medidas preventivas para a prevenção da BRONJ	13
Tabela 4: Artigos selecionados para a revisão bibliográfica	21
Tabela 5: Estadiamento da BRONJ, de acordo com Ragazzo et al., 2022	35

Lista de abreviaturas, siglas, símbolos ou acrónimos

AAOMS *American Association of Oral and Maxillo Surgery*

IV Intravenosa

OPG Osteoprotegarina

VEGF *Vascular Endothelial Growth Factor*

BRONJ *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*

MRONJ *Medical-related osteonecrosis of the jaw*

1. Introdução

Os bisfosfonatos são usados como meio terapêutico há muitos anos e estão a ser mais aplicados devido ao envelhecimento populacional, onde é notado um aumento na quantidade de casos de cancro e osteoporose, sendo esta última se tornado um problema significativo de saúde pública. Como meio de realizar um tratamento profilático ou curativo, houve um aumento na frequência de prescrição destes medicamentos (Moutte, 2017).

Ao mesmo tempo, nos últimos anos, nota-se um aumento nas reabilitações fixas por implantes, o que consequentemente chamou a atenção do pesquisador Marx, em 2003, sobre um grande incidência do número de casos de osteonecrose da mandíbula em doentes que faziam uso dos bisfosfonatos (Moutte, 2017). Neste estudo, foi descrita a ocorrência de osteonecrose avascular em 36 pacientes com mieloma múltiplo que estavam sob tratamento com pamidronato, um bisfosfonato que contém nitrogénio muito indicado para a prevenção da osteoporose (Augusto de Oliveira et al., 2014).

É muito importante que Médicos Dentistas entendam a importância da prevenção e tratamento nos casos de pacientes que fazem uso destas medicações, de forma a proporcionar um atendimento mais seguro e preciso para esses casos. Dessa maneira, essa tese baseia-se na seguinte questão: “como está o embasamento teórico acerca dos protocolos de atendimento para pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e precisam passar por algum procedimento em cirurgia oral?”.

Este trabalho tem como objetivo geral realizar um levantamento bibliográfico relativamente às guidelines essenciais pré, intra e pós cirurgias dentoalveolares, comparando as publicações que abordam o tratamento de pacientes que estão sob terapia de bisfosfonatos e as orientações da AAOMS. Para além disso, este trabalho se propõe a determinar quais as medidas mais importantes para o atendimento destes pacientes de acordo com a bibliografia.

2. Desenvolvimento

2.1 - Fundamentação teórica

2.1.1 - Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos usada desde 1960 para o tratamento e prevenção de metástase óssea, cancro de pulmão, doenças de Paget, sendo a sua principal indicação a osteoporose e osteopenia, além de ser usado no tratamento de mieloma e osteoporose em adultos, havendo uma aplicação pediátrica na *osteogenesis imperfecta* (Rosales et al., 2023; Roggiero et al., 2022; Martins et al, 2023). Estes medicamentos reduzem a habilidade dos osteoclastos de fazer a reabsorção óssea e diminuir a atividade metabólica, criando um ambiente menos suscetível para a metástase de células (Kizub et al, 2022). Além desta aplicação, os bisfosfonatos também podem ser usados no alívio da dor e na consequente ocorrência de fraturas, que pode vir a ser um resultado da fragilização do osso e crescimento das lesões (Izquierdo, Oliveira e Weber, 2011).

Esta classe medicamentosa pode ser dividida em três gerações diferentes: a primeira, que eram mais indicados para inibir calcificações ectópicas e, mais tarde, como medicamento para inibição da reabsorção óssea; a segunda, que é indicada para a prevenção da reabsorção óssea, não impedindo a mineralização do osso; e a terceira geração, que possui uma potência maior que as outras e sendo comumente indicada para casos de osteoporose, doença de Paget, tratamentos oncológicos e mieloma múltiplo (Neto et al, 2011; Widler, Jahnke e R. Green, 2012). As informações acerca de cada uma das gerações dos bisfosfonatos e suas características podem ser encontradas na Tabela 1.

Tabela 1

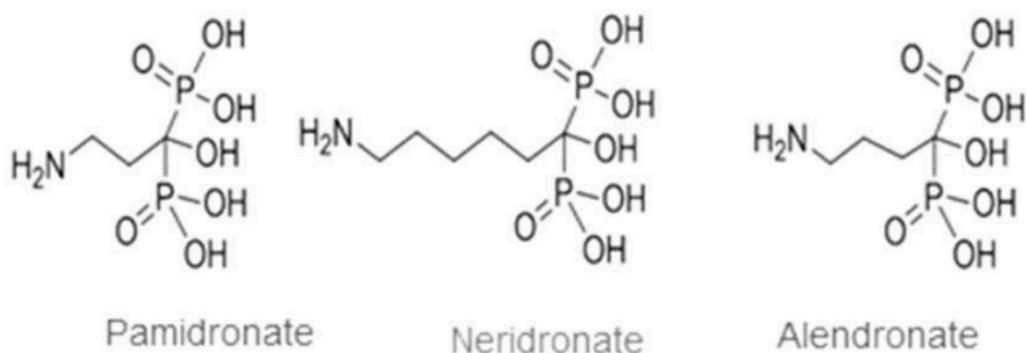
Bisfosfonatos de cada geração (Fonte: Santos de Souza et al, 2018, Neto et al, 2011; Sampaio-Barros et al, 2004).

Bisfosfonato	Dose	Potência	Geração	Categoria	Via de administração	Indicação
Etidronato	300-750 mg/dia durante 6 meses	1x	1 ^a	Não nitrogenado	Oral e IV	Paget; osteoporose
Tiludronato	400mg/dia durante 3 meses	10x	1 ^a	Não nitrogenado	Oral	Neoplasias
Clodronato	60 mg/dia	10x	1 ^a	Não nitrogenado	Oral e IV	Doenças malignas
Pamidronato	90 mg/dia a cada 3/4 semanas	100x	2 ^a	Nitrogenado	Endovenosa	Paget e neoplasias
Alendronato	10mg/dia ; 70mg/semana	500x	2 ^a	Nitrogenado	Oral	Paget; osteoporose
Ibandronato	2,5 mg/dia; 150mg/semana	1000x	3 ^a	Nitrogenado	Oral e IV	Osteoporose
Risedronato	5 mg/dia; 150mg/mês	2000x	3 ^a	Nitrogenado	Oral	Osteoporose
Ácido Zoledrônico	4 mg a cada 3/4 semanas	10000x	3 ^a	Nitrogenado	Endovenosa	Paget; neoplasias; osteoporose

Foram sintetizados pela primeira vez em 1865 e utilizados como agentes anticorrosivos, tendo a sua aplicação no tratamento de doenças ósseas iniciado após diversos estudos que comprovaram a sua eficácia no controlo da formação e dissolução do fosfato na mineralização e reabsorção óssea. O bisfosfonato, por possuir um átomo de carbono central, apresenta resistência à degradação enzimática, meia-vida biológica mais longa e capacidade de atuar no metabolismo ósseo. A cada geração que foi passando, foi adicionado um grupo nitrogênio (NH), que aumenta a potência da molécula e, conseqüentemente, deixa o medicamento mais eficaz (Moutte, 2017; Santos de Souza et al, 2018). A composição química de cada uma das gerações pode ser vista em seguidas, nas Figuras 1, 2 e 3.

Figura 1

Composição química da primeira geração de bisfosfonatos.



Nota: Adaptado de “Pharmacology of bisphosphonates”, de Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019), British Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 85, Issue 6, pp. 1052–1062 (doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>).

Figura 2

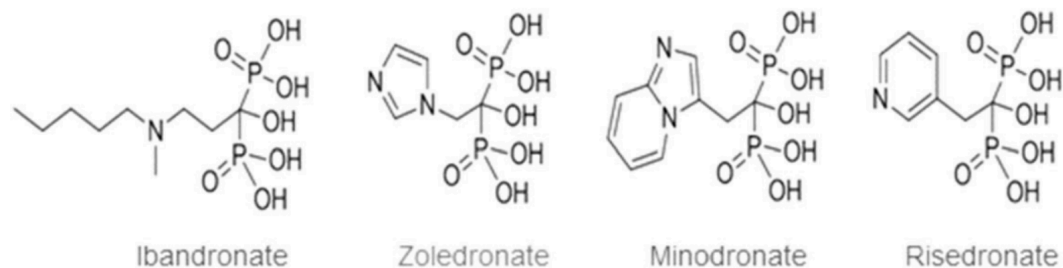
Composição química da segunda geração de bisfosfonatos (Fonte: Cremers et al, 2019).



Nota: Adaptado de “Pharmacology of bisphosphonates”, de Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019), British Journal of Clinical Pharmacology, Vol. 85, Issue 6, pp. 1052–1062 (doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>).

Figura 3

Composição química da terceira geração de bisfosfonatos.



Nota: Adaptado de “Pharmacology of bisphosphonates”, de Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019), *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 85, Issue 6, pp. 1052–1062 (doi: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>).

Para entender como funcionam os bisfosfonatos, é interessante saber como ocorre o processo de remodelação óssea. Assim, este é caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas: a deposição e a reabsorção. Durante a deposição óssea, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária, seguida de um longo processo de mineralização secundária. Sabe-se que a diferenciação osteoblástica é controlada por genes da família Hedgehog, pelo fator de transcrição Cbfa-1 e pelas proteínas ósseas morfogênicas (BMP), que são os mais potentes, reguladores da diferenciação osteoblástica oriunda de células mesenquimais indiferenciadas (Augusto de Oliveira et al., 2014).

Em contrapartida, a reabsorção, realizada pelos osteoclastos, consiste na dissolução mineral óssea e catabolismo dos componentes da matriz óssea, o que leva à formação de cavidades e à liberação dos componentes da matriz óssea. Este processo é regulado por três moléculas principais: osteoprotegarina (OPG), ligante do receptor ativador do NF-κB (RANKL), que é um membro da superfamília dos fatores de necrose tumoral, tendo a função de ativar os osteoclastos, levando a formação de células multinucleadas (Augusto de Oliveira et al., 2014).

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos é caracterizado por duas atividades simultâneas e opostas: deposição e reabsorção. Durante a primeira, os osteoblastos sintetizam uma matriz que sofre mineralização primária seguida de um longo processo de mineralização secundária. Dessa maneira, induzem uma atividade osteoclástica excessiva, impedindo a absorção óssea (Moutte, 2017; Cremers et al., 2019). Os diferentes modos de ação dos bisfosfonatos:

- Físico-químico: o bisfosfonato liga-se ao cálcio da fase mineral, que é absorvido ao nível da superfície óssea, sendo distribuído em seguida nas zonas em que o cálcio está mais exposto (Moutte, 2017; Cremers et al., 2019).
- Celular: os bisfosfonatos são incorporados na matriz celular dos osteoblastos e osteoclastos, provocando a perda de aderência, o que dá origem à degradação da substância mineral óssea (Moutte, 2017).
- Molecular: durante a reabsorção, os bisfosfonatos são liberados sob efeito da acidez produzida pelos osteoclastos na qual o fenómeno de reabsorção acontece. Dessa maneira, estes são expostos aos bisfosfonatos livres (Moutte, 2017).

Existem dois tipos de bisfosfonatos: os aminoácidos e os não-aminoácidos. Os primeiros atuam diretamente sobre os osteoclastos pela inibição de uma enzima que permite o acesso do ácido mevalónico - farnesil pirofosfato sintase - que está na origem da síntese dos colesterol e lipídios. Esta enzima é muito importante para o processo de sinalização intracelular, uma vez que regulam determinado número de processos como a formação da escova de osteoclastos. Estes acabam por ser ativados, mas morrem por apoptose, visto que não conseguem formar uma membrana citoplasmática funcional (Ebetino et al., 2022).

Os bisfosfonatos não-aminoácidos são diretamente metabolizados nos osteoclastos em metabólitos citotóxicos do trifosfato de adenosina (ATP). Estes acumulam-se dentro da célula e, por não serem hidrolisados, não fazem parte das funções metabólicas celulares, provocando a interrupção do processo enzimático de ATP e, conseqüentemente, à inibição celular e apoptose dos osteoclastos (Ebetino et al., 2022).

Sendo administrado pela via endovenosa, aproximadamente 30% a 80% é excretado na urina, sendo a grande maioria ligada ao osso, onde permanece por longos períodos de tempo. A administração oral dos bisfosfonatos resulta em menos de 1% de absorção pelo trato gastrointestinal, sendo reduzida quando a droga é ingerida associada à alimentação, principalmente na presença de alimentos ricos em cálcio (Vargas-Franco et al., 2018).

Além dos efeitos já mencionados - antitumoral e antiangiogénico - os bisfosfonatos possuem os seguintes efeitos:

- Mecanismo direto: presente em ambos os tipos (aminoácidos e não-aminoácidos), é capaz de induzir a apoptose de células tumorais e dos osteoclastos (Moutte, 2017).
- Mecanismo indireto: inibem a adesão das células tumorais pela desativação das proteínas da matriz extracelular e impedem a invasão desta (Moutte, 2017)
- Efeitos pró-inflamatórios: a acumulação de isopentenil pirofosfato, durante a inibição da enzima farnesil-difosfato-sintase, que leva à ativação dos linfócitos T e liberam TnF-alpha, responsável pela iniciação inflamatória.

Os principais efeitos adversos dos bisfosfonatos podem ser citados dentro de uma esfera gastrointestinal, como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, sendo a esofagite um efeito colateral importante, com possível evolução para o aparecimento de úlceras esofágicas, além de dores ósseas, musculares, articulares e reações alérgicas (Neto et al., 2011). Além disso, podem ser encontrados efeitos como a síndrome do tipo gripal, geralmente associada ao pamidronato, ibandronato e zoledronato, quando são administrados por via IV (Moutte, 2017).

2.1.2 - Cirurgia dentoalveolar x Bisfosfonatos

2.1.2.1 - Osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos

A osteonecrose da mandíbula relacionada com bisfosfonatos (*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - BRONJ*) é uma reação adversa severa definida como(uma área de osso exposto e não cicatrizado na mandíbula ou maxila, que não cicatrizou em mais de 8 semanas e está presente em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos ou outras drogas anti-reabsorvíveis (Al-Maweri et al, 2020; Kizub et al, 2021; Ruggiero et al, 2022). Apesar de rara, a BRONJ pode trazer consequências muito sérias, tais como infecções secundárias, edema, lesões dolorosas e fraturas ósseas patológicas, além de mobilidade dentária não relacionada com doença periodontal, presença de eritema, ulcerações e fistulas (Sher et al, 2021; Martins et al, 2023).

Clinicamente, vai haver um aumento da mobilidade dentária e inchaço nas gengivas sem relação à doença periodontal prévia. Radiograficamente, pode-se notar níveis de perda óssea e reabsorção não relacionadas com doença periodontal prévia, além da

alteração do padrão de osso trabeculado e ausência de zonas de neoformação óssea (Fushimi et al, 2022; Ruggerio et al, 2022).

Nos outros estágios da doença, pode-se notar radiograficamente, apresenta-se como uma radioluscência, com diminuição da densidade óssea, sendo encontradas áreas radiopacas difusas, podendo haver persistência de um fragmento dentário após a extração (Fiorillo et al, 2023).

Enquanto que a sua origem é pouco elucidada, é de senso comum que ela seja caracterizada como uma doença multifatorial. A incapacidade na reabsorção óssea que é necessária para a reparação óssea resulta na falha da cicatrização após um procedimento dentário, trauma ou infecção (Kizub et al, 2021). O objetivo do tratamento da MRONJ é fornecer alívio da dor, o controle da infecção e conter o avanço da exposição óssea e, para isso, determinar o estágio em que a doença se encontra é muito importante para o seu prognóstico, podendo variar desde tratamentos conservadores - como lavar a boca com antisépticos e antibióticos ou cirurgias minimamente invasivas, havendo a combinação das duas modalidades, por vezes (Martins et al, 2023).

2.1.2.2 - Guidelines da AAOMS

A Associação Americana de Cirurgia Bucomaxilofacial (*American Association of Oral and Maxillo Surgery - AAOMS*) vem publicando desde 2007 uma série de documentos em que são apresentadas diretrizes acerca dos protocolos a serem seguidos para o tratamento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e outras drogas anti-reabsorvíveis. Nestas guidelines, são discutidos os efeitos dessas drogas quando relacionadas com procedimentos cirúrgicos, além de serem apresentados novos conceitos e normas que podem ajudar no atendimento destes doentes (Ruggiero et al, 2022).

A edição de 2007 estabeleceu os critérios para o diagnóstico da osteonecrose, incluindo tratamento prévio com bisfosfonatos, exposição óssea persistente por mais de oito semanas e nenhuma história de radioterapia. Em 2009, essa lista foi atualizada para que fossem incluídos pacientes no “estágio zero” da doença, com nenhuma evidência de necrose óssea, mas com sintomas inespecíficos, como dor sem origem exata, achados clínicos como perda dentária sem relação com doença periodontal ou fístula não associada à necrose pulpar, e achados radiográficos que incluíssem perda óssea não

atribuída à doença periodontal crônica, alteração óssea trabecular e a falha na remodelação óssea persistentes pós exodontias (Izquierdo, Oliveira e Weber, 2011).

Em 2014, foi alterada a nomenclatura da osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos (*bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw* - BRONJ)¹ para osteonecrose da mandíbula associada relacionada a medicamentos (*medication-related osteonecrosis in the jaw* - MRONJ), devido ao fato de ter havido um aumento no número de casos de osteonecrose associada a outros tipos de medicamentos anti-reabsorvíveis e terapias anti-angiogênicas (Ruggiero et al., 2014).

Além disso, nesta mesma edição, foi determinado um “risco estimado” para o desenvolvimento de MRONJ, adicionando à lista que foi formulada em 2007, com os seguintes fatores:

- Tratamento atual ou prévio com anti-reabsorvíveis ou anti-angiogênicos;
- Tecido ósseo exposto ou osso que ainda é possível a sondagem através de uma fístula intra ou extra-oral, que persiste a mais de 8 semanas;
- Sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doenças com metástase.

Dessa maneira, houve um abrangimento maior de fatores que possam indicar o aparecimento da MRONJ, incorporando os fatores de risco medicamentosos, no âmbito de pacientes que apresentem cancro, osteoporose ou a duração do uso dos medicamentos, sendo este último o principal indicador de risco (Ruggiero et al., 2014).

Outra adição presente nesta edição de 2014, foram apresentadas maneiras de prevenção da BRONJ, que envolvem a cessação da medicação antes de procedimentos dentários que envolvam injúrias ósseas, tais como extrações dentárias, instalação de implantes dentários ou tratamentos periodontais e endodônticos (Ruggiero et al., 2014).

Além disso, foram apresentados os objetivos dos tratamentos realizados nesses pacientes, listados abaixo:

- Priorização e suporte oncológico contínuo em pacientes que fazem o tratamento por via IV - esses medicamentos podem ajudar no controle da dor dos ossos e reduzindo a incidência de outras complicações esqueléticas;

¹ Nesta tese, será usada a nomenclatura focada nos bisfosfonatos (BRONJ).

- Preservação da qualidade de vida do paciente através de orientação do paciente, controle da dor, controle de infecções secundárias e prevenção da extensão da lesão e de desenvolvimento de novas áreas de necrose.

Os bisfosfonatos possuem um efeito acumulativo, promovendo uma inibição dos osteoclastos e proteção contra fraturas após 6 a 12 meses de uso. Estudos farmacológicos demonstraram uma relação entre a duração do tratamento com bisfosfonatos e a duração dos efeitos após esta utilização ter sido interrompida, sendo demonstrado que, após 10 anos do final do tratamento, ainda é encontrado um quarto da dose efetiva no corpo. Outro fator que deve ser levado em consideração é o bisfosfonato usado durante o tratamento, onde, segundo o estudo realizado por Hayes et al. (2021), o zoledronato apresentou o maior período de permanência no organismo, seguido do risendronato e o alendronato. Além desses fatores, a densidade óssea e o peso do paciente apresentaram-se como fatores a serem levados em consideração para a tomada de decisão acerca deste ponto (Hayes et al., 2021; Wu et al., 2021).

Para pacientes com osteoporose ou osteopenia: recomendação de cessação do tratamento por 3 meses antes e depois da cirurgia dentária, com condições sistêmicas que favoreçam tal, apesar de, em 2011, a FDA ter determinado que não há dados suficientes acerca dessa pausa no tratamento, sendo refutados por autores que demonstraram que, em pacientes que fazem uso dessas drogas, há um período de 2 meses de segurança antes do procedimento cirúrgico (Ruggiero et al., 2014; Damm & Jones, 2013).

Pacientes que fazem uso mensal de bisfosfonatos IV: procedimentos cirúrgicos devem ser evitados nestes pacientes, se possível, pois apresentam um risco muito maior de desenvolver osteonecrose após cirurgias, sendo recomendado um aumento de cuidados orais, tratamentos preventivos e atenção aos sinais e sintomas da MRONJ (Ruggiero et al., 2014)

Um outro tópico abordado na edição de 2014 foi o estabelecimento de um estadiamento da doença para que fosse assegurado a estratificação dos pacientes e o tratamento que deve ser feito de acordo com o estágio da doença, como pode ser visto na tabela 2 (Ruggiero et al., 2014). Em adição a estes estágios, os mesmo autores identificam um “estágio 0”, onde o paciente não demonstra evidência clínica que há necrose óssea

instalada, mas que apresentam determinados sintomas que podem levar a crer que haja um processo já iniciado. Esses sintomas podem ser exemplificados por dor odontogênica sem uma explicação concreta; dor óssea que irradia para a região temporomandibular; dor sinusal, que pode estar associada com inflamação ou espessamento da parede do seio maxilar; e alteração da função neurosensorial (Fushimi et al, 2022; Ruggerio et al, 2022).

Tabela 2

Estadiamento da BRONJ e seus respectivos tratamentos (Ruggiero et al., 2014).

Estágio	Tratamento
<i>Em risco</i> - sem osso necrótico aparente em pacientes que foram tratados com bisfosfonatos orais ou IV.	Sem tratamento indicado; orientação do paciente.
<i>Estágio 0</i> - sem evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos não-específicos, alterações radiográficas e sintomatologia.	Acompanhamento sistemático, uso de antibióticos e medicação para controle da dor.
<i>Estágio 1</i> - osso necrótico exposto ou fístulas ósseas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.	Enxaguante antibacteriano; acompanhamento clínico trimestral; orientação do paciente e revisão das indicações para a continuidade do tratamento com bisfosfonatos.
<i>Estágio 2</i> - osso necrótico exposto ou fistulas ósseas associadas com infecção, dor e eritema na região exposta com ou sem drenagem purulenta.	Tratamento sintomático com antibióticos orais; enxaguante bucal antibacteriano; controle da dor; e debridamento para aliviar a irritação do tecido e controle da infecção.
<i>Estágio 3</i> - osso necrótico exposto ou fístula óssea em pacientes com dor, infecção e mais do que um dos seguintes: osso necrosado exposto com extensão além da região alveolar resultando em fratura patológica; fístula extraoral; comunicação bucosinusal ou antral; osteólise se estendendo para a região inferior da mandíbula ou assoalho do seio.	Enxaguante bucal antibacteriano; antibioticoterapia e controle da dor; desbridamento cirúrgico ou ressecção com controle paliativo da dor e da infecção.

Na última edição das guidelines da AAOMS, datada em 2022, os principais objetivos foram: desenvolver uma estimativa de risco para o desenvolvimento da BRONJ; realizar uma comparação entre o risco e benefício de medicações relacionadas com a BRONJ no sentido de facilitar a tomada de decisão médica para os profissionais da saúde envolvidos, com o estabelecimento de algoritmos; orientação dos clínicos acerca do diagnóstico diferencial da BRONJ, medidas preventivas e estratégias de manejo baseadas no estágio da doença (Ruggiero et al., 2022).

De acordo com a AAOMS, a forma de avaliar os fatores de risco dos pacientes em desenvolver a osteonecrose relaciona-se com as condições sistêmicas, tais como a classificação de medicamentos, diagnóstico de cancro, osteoporose e duração do tratamento medicamentoso. Além disso, são apresentados parâmetros locais de avaliação das cirurgias dentoalveolares, fatores anatómicos, doença oral concomitante e os fatores demográficos (Ruggiero et al., 2022).

Um ponto muito importante que foi tocado na edição de 2022, foram as formas de prevenção da BRONJ, em que é demonstrado que esta começa com a conscientização de que os pacientes que fazem uso de medicações anti-reabsorvíveis tenham um estado de alteração óssea para a cicatrização de feridas - que é um risco de desenvolvimento da doença. Além disso, são indicadas medidas orais preventivas de forma a entender a importância disso para minimizar o risco da BRONJ (Ruggiero et al., 2022).

Esta prevenção pode ocorrer em diversos estágios da doença, tais como: os pacientes que estão agendados para começar o tratamento anti-reabsorvível para o cancro; pacientes que estão agendados para iniciar o tratamento anti-reabsorvível para osteoporose; pacientes assintomáticos recebendo anti-reabsorvíveis para o cancro; e pacientes assintomáticos recebendo anti-reabsorvíveis para a osteoporose (Ruggiero et al., 2022). Na tabela 3, podemos ver as medidas preventivas propostas pela AAOMS.

Tabela 3

Medidas preventivas para a prevenção da BRONJ (Ruggiero et al., 2022)

Estágio de tratamento	Medida preventiva
Pré-terapia (patologia não maligna)	Educação do paciente acerca de potenciais riscos associados com a terapia a longo prazo com bisfosfonatos; Otimização da saúde dental em paralelo com o tratamento.
Pré-terapia (patologia maligna)	Educação do paciente sobre o alto risco da doença e a importância de bons cuidados orais; Otimização da saúde oral no início do tratamento (caso as condições sistêmicas permitam).
Durante o tratamento com bisfosfonatos (patologia não maligna)	Sem alteração do plano de tratamento para a maioria dos pacientes; Levar em consideração a duração da terapia, tempo de toma do medicamento, comorbidades e outras medicações (especialmente em casos de quimioterapia), grau de infecção/inflamação e extensão das cirurgias performadas;
Durante o tratamento com bisfosfonatos (patologia maligna)	Educação dos paciente acerca do alto risco de BRONJ; Orientar os pacientes sobre a importância de uma boa higiene oral e medidas preventivas; Evitar ao máximo cirurgias dentoalveolares; Considerar técnicas de retenção radicular para evitar extrações; Implantes dentários contra indicados; Pausa no tratamento (controverso).

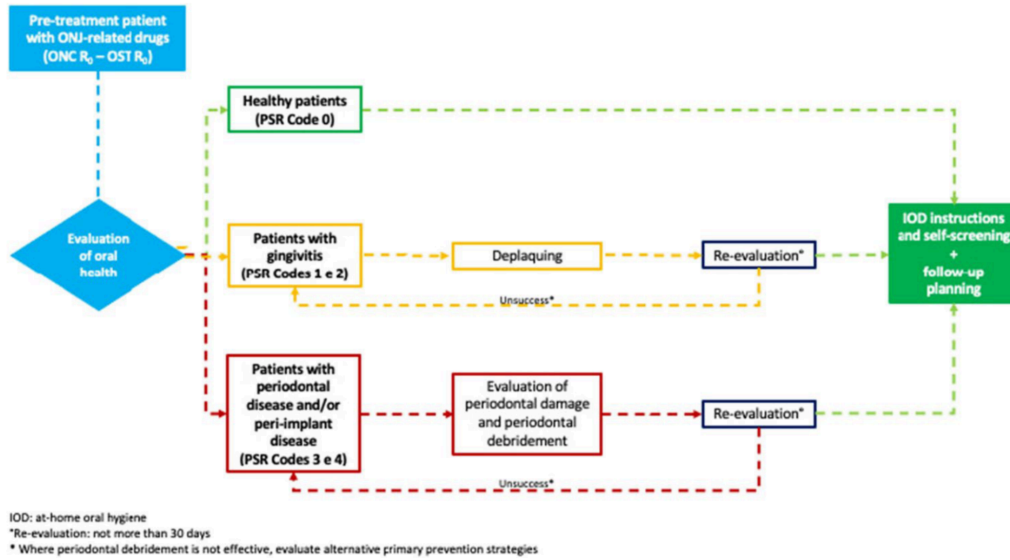
Mauceri et al. (2022) formularam um artigo com o objetivo de fornecer orientações acerca dos cuidados preventivos a partir de medidas baseadas na higiene, resultando em um protocolo focado no papel de dentistas higienistas em pacientes diagnosticados com a BRONJ, levando em consideração três pontos principais: a prevenção primária, secundária e o tratamento de suporte.

O propósito da prevenção primária é o controlo dos fatores de risco, que estão relacionados com a manutenção e a restauração periódica da saúde dental e periodontal para atingir os seguintes objetivos: realizar procedimentos não invasivos para reduzir a possibilidade de desenvolvimento ou progressão dos fatores de risco, tais como processos infecciosos; realizar procedimentos invasivos, indicados para dentes com prognóstico não favorável. Além disso, é importante que haja uma boa orientação através da informação do paciente sobre as manifestações clínicas e seus sintomas (Mauceri et al., 2022). As figuras abaixo apresentam o fluxograma dos procedimentos a serem seguidos para a prevenção primária em pacientes com BRONJ em estágio oncológico inicial (figura 4) e em estágio avançado (figura 5).

A prevenção secundária tem como objetivo realizar um diagnóstico a partir de sinais clínicos e radiográficos, associados a um estágio inicial de BRONJ (Mauceri et al., 2022). Como é dito no protocolo da AAOMS os estágios mais precoces da BRONJ podem apresentar sinais e sintomas como osso exposto que demora para cicatrizar, fístulas extra ou intra orais e estes são combinados com o histórico, análises clínicas e radiográficas, tais como: tratamento decorrente ou prévio com bisfosfonatos; e achados clínicos ou radiográficos que indiquem destruição óssea progressiva (Ruggiero et al., 2014).

Figura 4

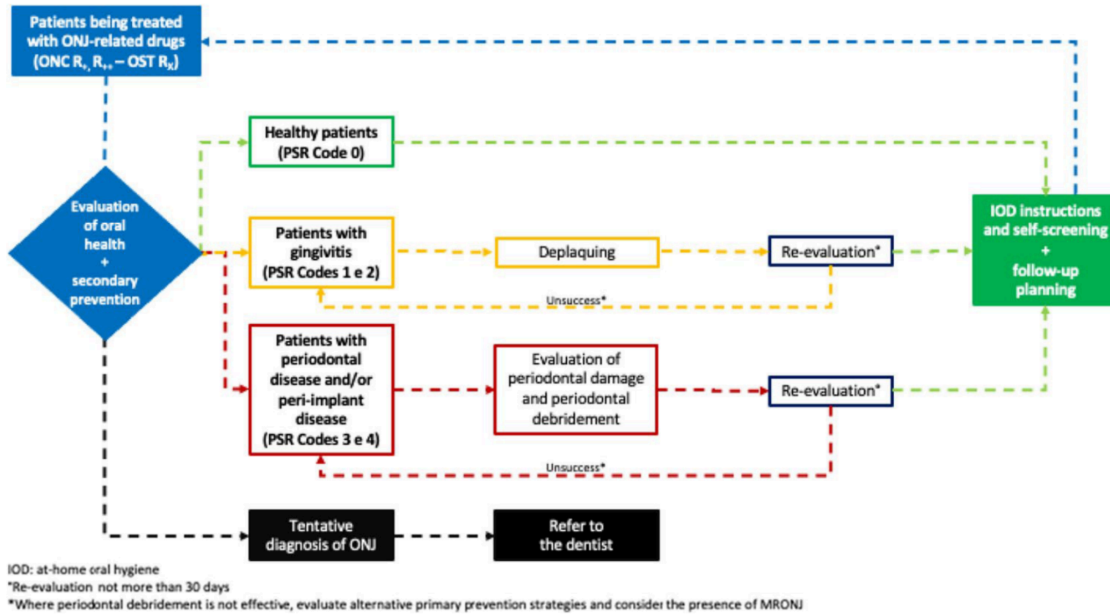
Fluxograma das medidas preventivas para pacientes com BRONJ e estágio oncológico inicial.



Nota: Adaptado de “The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists” de Mauceri, R., Coniglio, R., Abbinante, A., Carceri, P., Tomassi, D., Panzarella, V., di Fede, O., Bertoldo, F., Fusco, V., Bedogni, A., & Campisi, G. (2022), Support Care Cancer, 30(8), 6429–6440, DOI (<https://doi.org/10.1007/S00520-022-06940-8>).

Figura 5

Fluxograma das medidas preventivas para pacientes com BRONJ e estágio oncológico avançado (Mauceri et al., 2022).



Nota: Adaptado de “The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists” de Mauceri, R., Coniglio, R., Abbinante, A.,

Carcieri, P., Tomassi, D., Panzarella, V., di Fede, O., Bertoldo, F., Fusco, V., Bedogni, A., & Campisi, G. (2022), *Support Care Cancer*, 30(8), 6429–6440, DOI (<https://doi.org/10.1007/S00520-022-06940-8>).

O último tema a ser abordado na edição de 2022 foram as estratégias de tratamento, sendo desenvolvidos algoritmos que viabilizem uma guideline para o atendimento desses pacientes (Ruggiero et al., 2022). Essas orientações podem ser vistas nas figuras abaixo retiradas diretamente do artigo publicado pela AAOMS, presentes nos anexos 1, 2 e 3 (Ruggiero et al., 2022).

As terapias não operativas envolvem procedimentos como tratamento local da ferida exposta, bochechos antibacterianos, remoção do sequestro ósseo, além de controle da dor e antibioticoterapia (Ruggiero et al., 2022). No estudo conduzido por Ramaglia et al. (2018), com o objetivo de definir qual a melhor terapia para o tratamento da BRONJ, concluiu-se que a terapia não-operativa é muito indicada para os estágios iniciais da doença, apesar das guidelines da AAOMS aplicarem esse tratamento para todos os estágios. Este foi o único estudo encontrado que mencionou o tratamento conservador para a BRONJ.

Ao mencionar as terapias operativas preconizadas pela AAOMS foram divididas em dois grupos: as indicadas para a mandíbula e as indicadas para a maxila. Dentre as medidas para o primeiro grupo, são envolvidos os seguintes procedimentos: para o *estágio 1*, avalia a relação da região necrótica e o canal alveolar inferior e depois é feita a ressecção marginal; para o *estágio 2*, realiza-se antibioticoterapia e avalia a sua relação com o canal alveolar inferior, resultando em uma ressecção segmentar; para o *estágio 3*, é realizada apenas a antibioticoterapia e a ressecção segmentar. Para todos os casos, são indicadas avaliações clínicas e radiográficas periódicas para se assegurar que o osso está cicatrizando, baseado no aspecto inicial.

No caso do tratamento para a maxila, os procedimentos de escolha são os seguintes: para o *estágio 1*, avalia se a doença está localizada abaixo do seio maxilar, fazendo uma alveolectomia em seguida; no *estágio 2*, realiza-se antibioticoterapia, avaliando a posição da região necrótica com relação ao assoalho do seio maxilar, culminando em uma maxilectomia parcial da estrutura; para o *estágio 3*, faz-se a antibioticoterapia e a maxilectomia parcial. Assim como na mandíbula, devem ser realizadas avaliações periódicas para assegurar o resultado do tratamento (Ruggiero et al., 2022).

2.2 - Metodologia

O estudo de revisão integrativa é um método de pesquisa destacado como uma ferramenta importante na área da saúde. Ele permite a procura, a avaliação crítica e a síntese de evidências relacionadas a um tema específico. Esses elementos facilitam a identificação de resultados significativos e de lacunas que podem orientar futuras pesquisas. Além disso, auxiliam o profissional a optar por condutas e a tomar decisões, oferecendo um conhecimento crítico. A elaboração de uma revisão integrativa requer a realização de seis etapas distintas, que são semelhantes às fases de desenvolvimento de uma pesquisa convencional (Mendes, Silveira e Galvão, 2008):

- Elaboração da questão norteadora;
- Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão e da busca na literatura;
- Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados;
- Avaliação dos estudos incluídos;
- Interpretação dos resultados;
- Apresentação dos resultados.

A questão de pesquisa elaborada foi: “como está o embasamento teórico das recomendações da AAOMS acerca do uso de bisfosfonatos em pacientes que serão submetidos à cirurgia oral?”.

Foi realizada uma pesquisa nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Bireme, usando as palavras-chave: “bisphosphonates”, “oral surgery OR dental surgery”, “treatment” e “protocol OR guidelines”. Foram definidos como critérios de inclusão: artigos que tivessem sido publicados no intervalo entre 2018 e 2023 (5 anos); deveriam incluir estudos com pacientes que fossem usuários de bisfosfonatos e que estivessem passando por algum procedimento cirúrgico; estivessem enquadrados em estudos de caso, testes e protocolos clínicos, entre outros tipos de pesquisa que envolvesse doentes; fossem escritos em português ou inglês. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos que não se encaixassem nos critérios de inclusão, estivessem duplicados nas bases de dados e que não fossem baseados na evidência clínica ou que envolvessem procedimentos fora do âmbito da cirurgia oral.

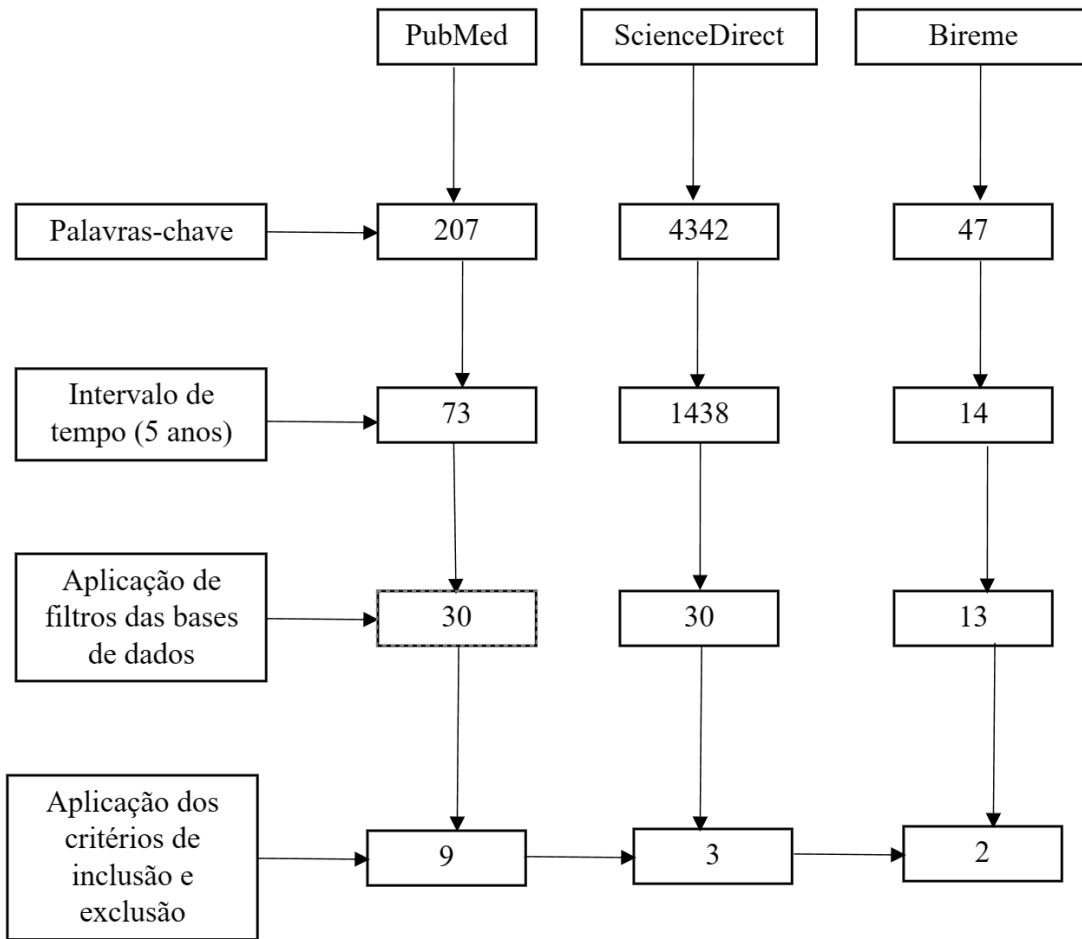
Cada uma das bases de dados pesquisadas apresentava um sistema de filtros diferentes. Dessa forma, foram sendo selecionados os que mais se encaixam de acordo com os tipos de publicações que foram incluídos nos critérios de inclusão. Na PubMed, foram selecionados os filtros: “clinical study”, “clinical trial”, “clinical trial protocol” e “practice guideline”. Na ScienceDirect, usou-se os filtros “review articles”, “case reports” e “practice guideline”. E, por fim, na Bireme, foram selecionados “guia de prática clínica” e “estudo observacional”.

Para a seleção das publicações em relação ao seu conteúdo e se estavam de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, foi realizada uma organização prévia no software Mendeley e foram excluídas as publicações que estavam duplicadas nas bases de dados. Em seguida, as publicações foram separadas de acordo com as orientações da AAOMS, levando em consideração o protocolo a ser seguido e comparadas com este.

Abaixo, é apresentado um fluxograma dos resultados conseguidos e serão descritos nos resultados da pesquisa.

Figura 6

Fluxograma de resultados da revisão de literatura (fonte própria, 2024).



2.3 - Resultados

A seleção das publicações encontradas seguiu o diagrama de PRISMA para revisões sistemáticas, onde foi feita inicialmente a pesquisa usando as palavras-chave e anotando quantas publicações apareciam nas bases de dados. Em seguida, foi realizada a triagem desses artigos, usando os filtros automáticos das próprias plataformas e inserindo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão (Mendes, Silveira e Galvão, 2008).

A primeira etapa da seleção dos artigos foi feita inserindo as palavras-chave (gráfico 1), onde foram onde foi encontrado um total de 4596 (PubMed = 207; ScienceDirect = 4342; Bireme = 47). Em seguida, foi aplicado o filtro do tempo, onde foi selecionado o

Cirurgia dentoalveolar para pacientes sob terapêutica com bisfosfonatos: Uma revisão sistemática integrativa

período de 5 anos (gráfico 2), onde foram encontrados 1525 (PubMed = 1525; ScienceDirect = 1438; Bireme = 14).

Gráfico 1

Resultados da pesquisa apenas com as palavras-chave (fonte própria, 2024).

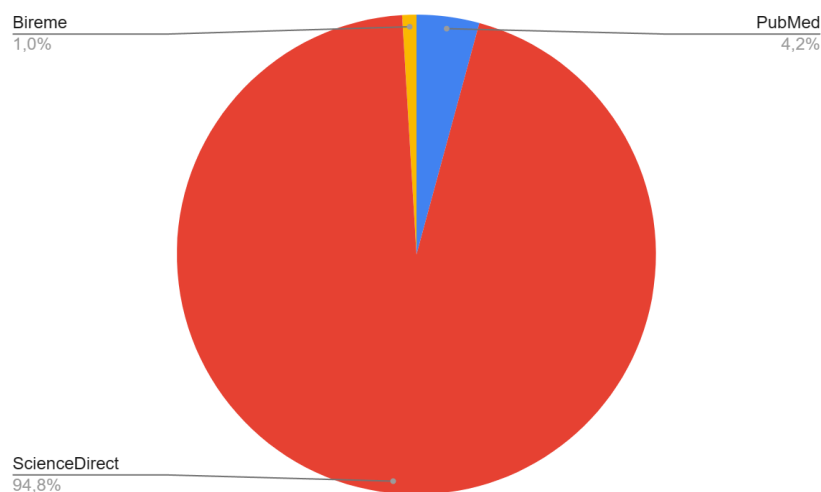
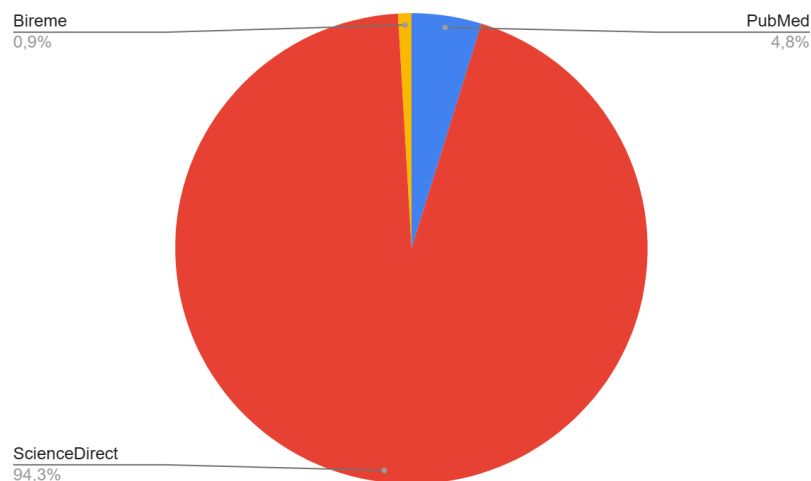


Gráfico 2

Resultados da pesquisa a partir da aplicação do período de tempo escolhido (5 anos) (fonte própria, 2024).



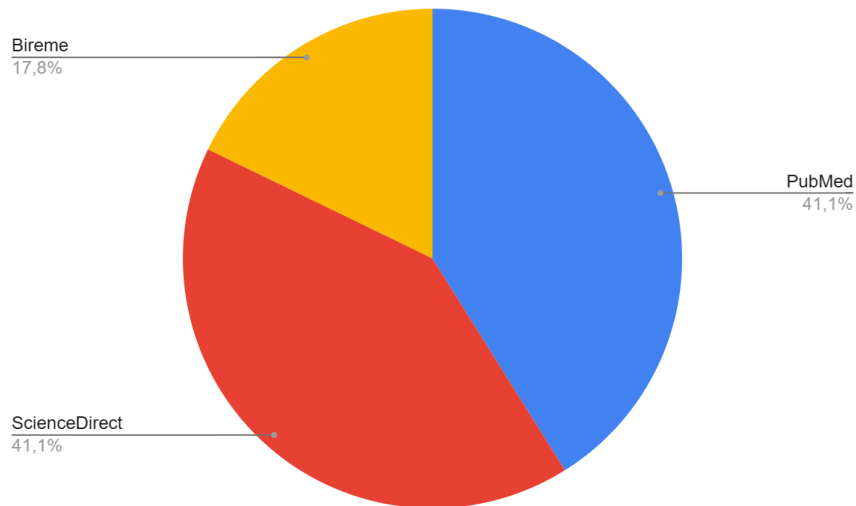
Após esta seleção, foram inseridos os filtros de cada base de dados (gráfico 3), listados abaixo:

- PubMed:
 - “Clinical study”;
 - “Clinical trial”;

- “Clinical trial protocol”;
- “Practice guideline”.
- ScienceDirect:
 - “Review articles”;
 - “Case reports”;
 - “Practice guideline”.
- Bireme:
 - “Guia de prática clínica”;
 - “Estudo observacional”.

Gráfico 3

Resultados da pesquisa a partir da aplicação dos filtros das plataformas (fonte própria, 2024).



Para chegar nos resultados da pesquisa, foram lidos os artigos que se enquadraram com os critérios de inclusão, onde foi lido o resumo, metodologia e conclusão do artigo de forma a chegar no número de 16 artigos. No sentido de apresentar estes artigos selecionados, a tabela 4 seguinte tem como objetivo resumir estes artigos, contendo seus autores, títulos, anos de publicação e resumo.

Tabela 4: Artigos selecionados para a revisão bibliográfica

Base de dados	Ano de publicação	Autor(es)	Título	Resumo
ScienceDirect	2022	Fan, Yijiao Glied, Allen	Medication Management of Selected Pathological Jaw Lesions	Most jaw lesions are treated surgically. Areas of abnormal proliferation or destruction in bone are commonly treated by regional curettage, excision, or resection. However, surgery is invasive and leaves a defect where the lesion was removed. Surgical trauma to adjacent healthy tissue, including vital neurovascular bundles is often unavoidable, and can be especially traumatizing to the pediatric patient. Select jaw lesions with well-studied nonsurgical pharmaceutical treatments are presented here.
ScienceDirect	2022	Fushimi, Mao Ohbayashi, Yumiko Takao, Kenjiro Higuchi, Saki	Osteonecrosis of the jaw related oral solitary myeloid sarcoma	Myeloid sarcoma (MS) is a myeloblast-derived neoplasm that develops in areas other than the bone marrow, and MS associated with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) has rarely been reported. Documentation of the initial symptoms of

		Nakai, Fumi Iwasaki, Akinori Uemura, Makiko Imataki, Osamu Miyake, Minoru		myeloid sarcoma in the oral cavity is also extremely rare. Most cases of osteonecrosis of the jaw (ONJ) have been reported to be iatrogenic, with origins such as osteoradionecrosis and treatment with bisphosphonates. We provide herein the first case report of MS with osteonecrosis of the mandible as a clinical manifestation of acute transformation of CMML. The patient was a 39-year-old Japanese man in whom necrosis of the mandibular bone marrow was caused by a rapid proliferation of myeloblasts. Patients with hematological disorders should always be monitored for the appearance of oral lesions, and thorough examinations and oral hygiene management may be necessary to prevent the exacerbation of infection.
ScienceDirect	2022	Tarfa, Rahilla A. Melder, Katie Mady, Leila J. Eibling, David	Is mandibular osteomyelitis a sequela of SSRI-induced dental implant failure: A systematic review and case report	Background: To determine if the utilization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) increases the risk of osteomyelitis as a sequela of dental implant failure. We also report the case of a patient on long-term SSRIs who presented with dental implant failure and subsequently developed mandibular osteomyelitis. Methods: We performed a systematic review according

to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) in PubMed, Google Scholar and Embase, for all records pertaining to SSRIs, dental implants, and mandibular osteomyelitis.

Results: SSRIs are associated with increased risk of dental implant failure, and our results suggest that they may be independently associated with mandibular osteomyelitis in the setting of implant failure. Though there was no evidence of mandibular osteomyelitis specifically following SSRI-related dental implant failure, there were a few case reports on osteomyelitis resulting from failed dental implant osseointegration.

Conclusions: In the context of long-term SSRI utilization, our findings suggest that osteomyelitis should be considered in the differential diagnosis of patients with recent dental implant placement or failure.

PubMed	2021	Yüce, Meltem Ozden Adalı, Emine Işık, Gözde	The effect of concentrated growth factor (CGF) in the surgical treatment of	Objectives: The purpose of this present study was to evaluate the efficiency of the growth factors delivered by concentrated growth factor (CGF) on the healing process of osteoporotic patients with medication-related
--------	------	--	---	--

medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: a randomized controlled study.

osteonecrosis of the jaws (MRONJ).

Methods: This randomized controlled study was composed of osteoporotic female patients who were treated with oral bisphosphonates (BPs) and diagnosed with MRONJ. For the CGF group, each patient was treated with a local application of CGF at the surgical site after removing the necrotic bone, while the surgical area was primarily closed as traditional surgical therapy for the control group. The patients underwent clinical examinations for 6 months postoperatively to check the presence of infection and dehiscence.

Results: Complete healing was achieved in 19 patients of 28 patients (mean age: CGF group, 73.57 ± 5.1 ; control group, 73.64 ± 5.49) diagnosed with MRONJ. There was no significant difference in post-op healing data between groups during healing periods ($p > 0.05$). In the CGF group ($n = 14$) in three cases, bone exposure without infection was detected, and one of them showed a recurrent infection. In the control group ($n = 14$) in six cases, bone exposure without infection was detected, and three of them also showed recurrent infection.

Conclusion: Although our results were not statistically

				<p>significant, our findings suggest that the local application of CGF appears to be an effective approach to the surgical treatment of MRONJ in osteoporosis patients by improving tissue regeneration.</p> <p>Clinical relevance: A specific treatment protocol to manage MRONJ is still controversial. This study justifies that CGF can be used in combination with surgical treatment.</p>
PubMed	2018	Ramaglia, Luca Guida, Agostino Iorio-Siciliano, Vincenzo Cuozzo, Alessandro Blasi, Andrea Sculean, Anton	Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol	<p>Objective</p> <p>The most debated topic about medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is its therapy, as there are no definitive guidelines. The aims of this systematic review were (a) to outline the best therapeutic approach according to the stage at diagnosis and (b) to perform a meta-analysis to assess whether the drug-holiday protocol may be or not an effective method in the management of MRONJ patients.</p> <p>Materials and methods</p> <p>The systematic review was performed following the PRISMA principles. Results were screened according to inclusion and exclusion criteria regarding staging</p>

before/after treatment, follow-up, and information provided by the authors. For statistical analysis, linear variables are reported as means and standard deviations, medians, and inter-quartile range (IQR); normality of data, according to the distribution of complete healing (primary outcome variable), was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant for all tests.

Results

Thirteen studies were selected out of 1480. None of them was case-controlled or randomized. Conservative approach showed good results at early stages, but heterogeneous result at advanced stages (100% stage 0, stage I range 81–97%, stage II range 63.6–100%, stage III 73%). Surgical approach showed heterogeneous results at all stages (stage I range 0–100%, stage II range 52–100%, stage III range 50–100%). Statistical analysis showed a significantly higher prevalence of completely healed sites in patients who followed the drug-holiday protocol.

Conclusions

The results suggest that the current stage-specific

approach for MRONJ therapy is based on a sound clinical rationale. Conservative treatment appears to yield better outcomes at early stages, while further investigations are needed to elucidate the best protocols for the management of advanced stages. The drug-holiday protocol statistically promotes complete healing after oral surgery procedures but the application should be dictated by the condition of each patient.

Clinical relevance

At present, early MRONJ stages should be primarily treated by means of a conservative approach while more advanced stages must be carefully evaluated. Individual decisions should be made for every single case even with respect to the drug-holiday protocol.

PubMed	2021	Ragazzo, Mirko Val, Matteo Montagner, Giulia Trojan, Diletta Fusetti, Stefano Guarda Nardini, Luca	Human amniotic membrane: an improvement in the treatment of Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)? A	The aim of this article is to report the results obtained by the use of HAM in surgical wound healing and the reduction of relapse in patients affected by Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). The study involved patients with the diagnosis of MRONJ, surgically treated between October 2016 and April 2019, in a case-control setting.
--------	------	--	--	---

case-control study

Enrolled patients were randomly divided into 2 groups. One group will be treated with resective surgery and with the insertion of HAM patch (Group A), while the second group had been treated exclusively with resective surgery (Group B). The patients underwent MRONJ surgical treatment with the placement of amniotic membrane patches at the wound site. Data regarding the long-term complications/functions were evaluated at 3, 6, 12, and 24 months after surgery. Pain measurements were performed before the intervention (T0), 7(T1) and 30(T2) days after surgery. 49 patients were included in the study. 2 patients of GROUP A after 30 days since they were surgically treated showed persistent bone exposure. 5 patients of group B demonstrated a lack of healing of the surgical wound with the persistence of bone exposed to 30 days after surgery. Statistical analysis ruled out any difference in OUTCOME (relapse) between GROUP A and B ($p = 0.23$). However, the Fisher test highlighted a significant difference between the use of HAM and only surgical treatment in pain at rest ($p = 0.032$). The use of amniotic membrane implement the patient's quality of life and

				reduce pain perception. has a learning curve that is fast enough to justify its routine use.
PubMed	2018	Shudo, A. Kishimoto, H. Takaoka, K. Noguchi, K.	Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study	<p>Tooth extraction in patients receiving bisphosphonates is thought to be a risk factor for osteonecrosis of the jaw (ONJ); however, ONJ did not develop, even when tooth extraction was performed with continued oral bisphosphonate therapy. A drug holiday from bisphosphonates before tooth extraction may not be necessary.</p> <p>Introduction: It is controversial whether bisphosphonate withdrawal is necessary prior to invasive procedures such as tooth extraction in order to prevent bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). This study aimed to evaluate the clinical safety of continuing oral bisphosphonate therapy in patients undergoing tooth extraction.</p> <p>Methods: We prospectively enrolled 132 patients (20 men, 112 women) who were receiving oral bisphosphonates for the prevention or treatment of osteoporosis and required tooth extraction. All patients were managed using an identical protocol, which</p>

included preoperative antibiotic prophylaxis and did not necessarily require complete wound closure. The patients were classified into groups according to the duration of bisphosphonate administration: < 2 years (n = 51), 2-5 years (n = 41), 5-10 years (n = 28), and > 10 years (n = 12). The groups were compared regarding the time taken for the extraction socket to heal, and the occurrence of BRONJ. Follow-up duration was at least 3 months.

Results: A total of 274 teeth were removed. Long-term oral bisphosphonate therapy for > 5 years significantly delayed the healing of the extraction socket in comparison with administration for < 5 years; however, BRONJ did not develop in any group. There was no prolongation of wound healing due to systemic risk factors such as glucocorticoid administration and diabetes mellitus. There were no adverse skeletal events such as bone fracture.

Conclusions: Patients who underwent tooth extraction with continued oral bisphosphonate therapy showed delayed healing of the extraction socket as the cumulative administration period prolonged, but

				BRONJ did not develop.
BIREME	2021	Pick, Ellen Leuenberger, Nicolas Kuster, Irina Stutzmann, Nicole Selina Stadlinger, Bernd Valdec, Silvio	Evaluation of Preventive Treatment Protocols for Patients under Antiresorptive Therapy Undergoing Tooth Extraction at a Swiss University Clinic.	Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) is a dreaded complication in patients with compromised bone metabolism. The purpose of the present study was to examine the occurrence of ARONJ and its related factors among patients with a history of antiresorptive therapy undergoing tooth extraction using preventive protocols at a Swiss university clinic. Data were retro-spectively pooled from health records of patients having received a surgical tooth extraction between January 2015 and April 2020 in the Clinic of Cranio-Maxillofacial and Oral surgery, University of Zurich. A total of 970 patients received an extraction with flap elevation or wound closure during this period. A total of 104 patients could be included in the study. Furthermore, variables including age, gender, smoking, risk profile, choice, indication and duration of antiresorptive therapy, number of extractions, extraction site, surgical technique, choice and duration of antibiotics as well as the presence of postoperative inflammatory complications were assessed. Overall, 4

				<p>patients developed ARONJ (incidence of 3.8%) after tooth extraction at the same location, without previous signs of osteonecrosis. Preventive methods included predominantly primary wound closure using a full thickness mucoperiosteal flap and prolonged perioperative antibiotic prophylaxis. In accordance with current literature, the applied protocol showed a reliable outcome in preventing ARONJ when a tooth extraction is required.</p>
BIREME	2022	<p>Mauceri, Rodolfo Coniglio, Rita Abbinante, Antonia Carcieri, Paola Tomassi, Domenico Panzarella, Vera Di Fede, Olga Bertoldo, Francesco Fusco, Vittorio</p>	<p>The preventive care of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a position paper by Italian experts for dental hygienists.</p>	<p>Purpose: The prevention and early diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is fundamental to reducing the incidence and progression of MRONJ. Many in the field believe that dental hygienists should play an integral role in primary and secondary MRONJ prevention. However, to date, very few publications in the literature have proposed standardised MRONJ protocols, which are dedicated to dental hygienists. The aim of this study was to provide guidance to the health care providers managing MRONJ. Methods: The expert opinion in this study was developed by dental hygienists from the main Italian</p>

Bedogni, Alberto
Campisi,
Giuseppina

technical-scientific associations (Italian Dental Hygienists Association, AIDI and National Union of Dental Hygienists, UNID) and authors of the latest Italian recommendations regarding MRONJ from the field of dentistry and maxillofacial surgery. Results: The oral care protocol outlined in this position paper is focused on the role of dental hygienist in patients at risk or affected by MRONJ, and it regards 3 main issues: primary prevention, secondary prevention and supporting the treatment of MRONJ. Each issue contains easy-to-apply indications and procedures, as described by the authors, regarding the role of the dental hygienist. Conclusion: Referring to the main issues under consideration (primary prevention, secondary prevention and the treatment of MRONJ), a clinical examination of periodontal tissue is critical in preventing MRONJ. It is the opinion of the authors of this study that the application of a periodontal screening score is fundamental in defining personalised strategies for patients at risk of MRONJ. By means of these basic procedures, a protocol for assisting the health care provider and the presentation of a practical approach for

patients at risk or affected by MRONJ are described in this study.

2.4 - Discussão

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos que previnem a diminuição da densidade óssea, sendo geralmente usados no tratamento de osteoporose, doença de Paget, metástase óssea osteolítica, mieloma múltiplo, entre outras patologias que afetam a correta remodelação óssea, agindo de forma a inibir a reabsorção óssea e estimular os osteoclastos a sofrer apoptose celular (Pick et al., 2021; Mauceri et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

Uma das suas principais complicações é o surgimento da BRONJ, uma condição que surge a partir da falha na cicatrização óssea após procedimentos cirúrgicos com envolvimento ósseo, tais como extrações e instalação de implantes dentários (Ragazzo et al., 2022; Fushimi et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

2.4.1 - Diagnóstico

Para facilitar a orientação do tratamento e categorizar os doentes que sofrem da BRONJ, a AAOMS, em 2014, apresentou uma tabela em que demonstrava os seus estágios - que pode ser encontrada previamente na tabela 2. Em um trabalho de 2022, Ragazzo et al. realizou um estudo em que realizou avaliação clínica, utilizando ortopantomografias pré operatórias, imagens tomográficas e biópsias incisionais para definir um estadiamento da BRONJ (Ruggiero et al., 2014; Ragazzo et al., 2022). Estes estágios podem ser vistos abaixo, na tabela 4.

Tabela 5: Estadiamento da BRONJ, de acordo com Ragazzo et al., 2022

Estágio	Características clínicas e imagiológicas
Estágio 1- BRONJ focalizada	<i>Características clínicas e sintomatologia:</i> exposição óssea; mobilidade dentária súbita; alvéolo não cicatrizado após a extração; fístula mucosa; inchaço; formação de abscesso; trismo; deformação mandibular; parestesia labial. Pode ser assintomática ou haver dor e secreção purulenta. <i>Características imagiológicas:</i> densidade óssea aumentada limitada à zona alveolar, com ou sem os seguintes sintomas: lâmina dura mais espessa e esclerótica; alvéolo persistente; e interrupção ortocostical.
Estágio 2 - BRONJ	<i>Características clínicas e sintomatologia:</i> Clinicamente igual ao

difusa	<p>Estágio 1. Pode ser assintomática ou pode haver dor ou secreção purulenta.</p> <p><i>Características imagiológicas:</i> aumento da densidade óssea estendida para o osso basal, com ou sem os seguintes sinais: proeminência do canal alveolar inferior; reação periosteal; sinusite; sequestro ósseo; fistula oro-antral.</p>
Estágio 3 - BRONJ complexa	<p><i>Características clínicas e sintomatologia:</i> iguais ao Estágio 2, com os seguintes sinais: fistula extra-oral; deslocamento dos processos mandibulares; vazamento de líquidos pelo nariz.</p> <p><i>Características imagiológicas:</i> osteonecrose dos ossos adjacentes (zigomático e palato duro); fratura patológica da mandíbula; e osteólise estendida para o assoalho do seio.</p>

Ao analisar os dois estadiamentos, nota-se que na publicação de Ragazzo et al., não foi utilizado o “em risco” e o “estágio zero”. O primeiro representa os pacientes em que não há presença de osso necrótico e que tenha sido tratada com bisfosfonatos orais ou IV. No caso do “estágio zero” é semelhante ao anterior, porém, com achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas. Durante a seleção de pacientes no artigo de Ragazzo et al., os pacientes que foram selecionados já estavam apresentando sinais que indicavam a presença da doença (Ruggiero et al., 2014; Ragazzo et al., 2022).

Em 2022, a AAOMS definiu os fatores de risco para o desenvolvimento da doença, sendo estes relacionados com medicamentos, pacientes que são portadores de cancro, portadores de osteoporose, portadores de doenças ósseas não malignas, além da duração do tratamento com bisfosfonatos e fatores locais (Ruggiero et al., 2022).

Dentre os pacientes que fizeram parte do estudo conduzido por Ragazzo et al. (2022), foram excluídos os que faziam os que nunca fizeram uso de medicações anti-angionénicas, que estiveram sob tratamento radioterápico na região da cabeça e pescoço ou que apresentavam condições que impossibilitam o tratamento cirúrgico.

Em estudos conduzidos por Diguardi et al. (2023), Shudo et al. (2018) e Cuozzo et al. (2022), também foram considerados como fatores de risco para a BRONJ cirurgias orais, em que foi indicado que estas fossem evitadas nos casos de pacientes que fizessem uso de altas doses de bisfosfonatos. Esse mesmo estudo indica que a incidência da osteonecrose varia de 0,5% a 3%, com uma alta prevalência em pacientes sob tratamento com neoplasias patológicas e ainda maior em casos de malignidade. Além disso, foi concluído por Shudo et al. (2018) que outro fator de risco muito

importante são as condições sistêmicas dos pacientes, em que foi notada uma alta incidência de BRONJ em pacientes que apresentavam diabetes mellitus, por terem uma cicatrização prejudicada. No estudo conduzido por Cuozzo et al. (2022) demonstrou que 51% a 61% dos casos analisados apresentou as cirurgias orais menores - extrações, cirurgias periodontais e instalação de implantes dentários - como um gatilho para o desenvolvimento da BRONJ. Casos espontâneos da osteonecrose podem ser desencadeados por infecções dentais/periodontais (Cuozzo et al., 2022).

O fato de haver um estudo prévio ao documento lançado pela AAOMS pode demonstrar que estudos clínicos como este foram levados em consideração para a montagem dessas guidelines e afirmando seus resultados.

2.4.2 - Tratamento

Na edição das guidelines de 2014 da AAOMS (Ruggiero et al., 2014) para o atendimento de pacientes que fazem uso de bisfosfonatos, foram desenvolvidos protocolos de tratamento para cada um dos estágios da BRONJ, que podem ser vistos na tabela 3 e reproduzidos abaixo:

- *Em risco* - sem tratamento e orientação do paciente;
- *Estágio 0* - tratamento sistêmico, incluindo controlo da dor e antibióticos;
- *Estágio 1* - enxaguante bucal antibacteriano, acompanhamento clínico a cada 3 meses; orientação do paciente e revisão das indicações para o seguimento da terapia com bisfosfonatos;
- *Estágio 2* - tratamento com antibióticos orais, enxaguantes orais antibacterianos, controlo da dor e debridamento com relaxante do tecido irritado e controlo da infecção.
- *Estágio 3* - enxaguante bucal antibacteriano, antibioticoterapia e controlo da dor, e debridamento cirúrgico ou ressecção com controlo paliativo da dor e infecção.

Na edição de 2022, são apresentados protocolos para o atendimento dos pacientes que apresentam a doença (anexos 1, 2 e 3). Na avaliação inicial (anexo 1), é muito importante que seja realizada uma boa anamnese, recolhendo dados físicos e de históricos médicos do paciente, com intuito de saber se o paciente possui uma

experiência com o uso de bisfosfonatos, além de uma avaliação radiográfica usando ortopantomografias e tomografias computadorizadas. Com essas informações, é possível montar o estadiamento da osteonecrose (Ruggiero et al., 2022). No estudo conduzido por Ragazzo et al. (2022), os pacientes passaram por uma anamnese durante o processo de seleção com objetivo de identificar quais iriam participar ou não, além de recolher informações sistêmicas para definir qual o tipo de tratamento que esses pacientes iriam receber.

Após a realização desta primeira etapa, é preconizado que sejam feitas medidas não invasivas, tais como bochechos com enxaguantes de clorexidina e antibióticos e, ao final, realizar um novo estadiamento e avaliação da evolução da doença com objetivo de montar o plano de tratamento, somando com as comorbidades e hábitos sociais do paciente. Em seguida, é tomada a decisão se será realizada a terapia não operativa ou a operativa (Ruggiero et al., 2022).

As terapias não operativas envolvem procedimentos como tratamento local da ferida exposta, bochechos antibacterianos, remoção do sequestro ósseo, além de controle da dor e antibioticoterapia (Ruggiero et al., 2022). No estudo conduzido por Ramaglia et al. (2018), com o objetivo de definir qual a melhor terapia para o tratamento da BRONJ, concluiu-se que a terapia não-operativa é muito indicada para os estágios iniciais da doença, apesar das guidelines da AAOMS aplicarem esse tratamento para todos os estágios. Este foi o único estudo encontrado que mencionou o tratamento conservador para a BRONJ.

Ao mencionar as terapias operativas preconizadas pela AAOMS foram divididas em dois grupos: as indicadas para a mandíbula e as indicadas para a maxila. Dentre as medidas para o primeiro grupo, são envolvidos os seguintes procedimentos: para o *estágio 1*, avalia a relação da região necrótica e o canal alveolar inferior e depois é feita a ressecção marginal; para o *estágio 2*, realiza-se antibioticoterapia e avalia a sua relação com o canal alveolar inferior, resultando em uma ressecção segmentar; para o *estágio 3*, é realizada apenas a antibioticoterapia e a ressecção segmentar. Para todos os casos, são indicadas avaliações clínicas e radiográficas periódicas para se assegurar que o osso está cicatrizando, baseado no aspecto inicial.

No caso do tratamento para a maxila, os procedimentos de escolha são os seguintes: para o *estágio 1*, avalia-se a doença está localizada abaixo do seio maxilar, fazendo uma alveolectomia em seguida; no *estágio 2*, realiza-se antibioticoterapia, avaliando a posição da região necrótica com relação ao assoalho do seio maxilar, culminando em uma maxilectomia parcial da estrutura; para o *estágio 3*, faz-se a antibioticoterapia e a maxilectomia parcial. Assim como na mandíbula, devem ser realizadas avaliações periódicas para assegurar o resultado do tratamento (Ruggiero et al., 2022).

No estudo conduzido por Ragazzo et al. (2022), foi realizada uma descontinuação do tratamento com bisfosfonatos um mês antes, com a possibilidade de retorno do tratamento assim que a região operada estivesse cicatrizada. Os pacientes iniciaram a antibioticoterapia com amoxicilina e ácido clavulânico associado com metronidazol 7 dias antes e depois do procedimento cirúrgico. Durante o procedimento cirúrgico, foi realizado um debridamento do tecido hiperplásico inflamatório e raspagem até que houvesse sangramento na loja cirúrgica. Como conclusão deste estudo, a terapia operativa mostrou-se efetiva para o tratamento da BRONJ, principalmente quando se trata do estímulo para a recuperação tecidual e a redução da dor pós-operatória. Este foi o único estudo que abordou especificamente o procedimento cirúrgico dentro do tratamento da BRONJ.

2.4.3 - Prevenção e manejo dos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos

Na edição de 2022, a AAOMS apresentou uma série de medidas para a prevenção da BRONJ, sendo incluídas as seguintes (Ruggiero et al., 2022):

- Realização de procedimentos cirúrgicos de alto risco antes do início da terapia;
- Antibioticoterapia antes e depois de qualquer procedimento cirúrgico, assim como o uso de bochechos antibacterianos;
- Fechamento de sítios de extração antes do início do tratamento;
- Orientação e manutenção da higiene oral do paciente.

Segundo o mesmo documento, a prevenção da BRONJ inicia-se com a conscientização de que os doentes que recebem a terapia antiangiogénica podem apresentar alterações na capacidade de cicatrização óssea, que pode ser um fator de risco para o

desenvolvimento da doença. Similar a outras medidas preventivas na área da saúde, devem ser tomadas medidas organizadas para que seja reconhecida a importância de procedimentos que minimizem o risco antes do início do tratamento com os bisfosfonatos (Ruggiero et al., 2022).

Uma das recomendações informadas pela AAOMS relata sobre a questão da interrupção do uso dos bisfosfonatos antes e depois do procedimento cirúrgico (Ruggiero et al., 2022). Em um estudo realizado por Wu et al. (2021), foi concluído que o período de tempo ideal para essas “férias medicamentosas” dos bisfosfonatos seria de 3 meses antes e depois do procedimento, devendo sempre haver um acompanhamento para possíveis fraturas que possam vir a ocorrer. Essa informação é confirmada por Hayes et al. (2021), no estudo intitulado “*Duration of bisphosphonate drug holidays in osteoporosis patients: A narrative review of the evidence and considerations for decision-making*”, ao concluir que, apesar da pouca evidência encontrada, o período de interrupção das drogas é recomendado que seja entre 3 a 5 meses antes e depois do procedimento. Mesmo havendo ainda alguma dúvida acerca disso, é interessante que esse período de segurança seja respeitado para que não haja complicações sérias durante ou depois do tratamento.

Em um estudo realizado por Pick et al. (2021), foi avaliado o desenvolvimento da BRONJ após extrações dentárias em pacientes com histórico de uso de bisfosfonatos e outras drogas antiangiogênicas. Os resultados demonstraram que a aplicação de medidas preventivas, tais como antibioticoterapia prévia e fechamento inicial das feridas cirúrgicas, a incidência de BRONJ foi de 3,8%, concluindo que a doença pode ser efetivamente prevenida por meio dessas medidas profiláticas.

Mauceri et al. (2022) elaboraram um estudo com a finalidade de estabelecer diretrizes para cuidados preventivos baseados em práticas de higiene. O resultado foi um protocolo que destaca o papel dos dentistas higienistas no tratamento de pacientes com BRONJ, considerando três aspectos fundamentais: prevenção primária, secundária e tratamento de apoio.

Na figura 3, observamos que estes pacientes, assim como preconizado pela AAOMS, passam por uma avaliação da saúde oral de forma a entender em que estágio está a doença, assim como avaliar todas as características clínicas que este paciente pode

apresentar. No caso de pacientes com boas condições orais, é realizada apenas a orientação acerca da higiene oral e o seguimento do caso. Nos protocolos determinados pela AAOMS, a questão de apenas orientar o paciente é reservada para o estágio “em risco” da doença, que são os pacientes que não apresentam sinais clínicos que levem a crer que haja a BRONJ, mas que apresentem histórico de uso de bisfosfonatos ou que fazem uso da medicação (Mauceri et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

Os pacientes que são avaliados e é constatado que há presença de gengivite, Mauceri et al. (2022) recomenda que seja realizada uma raspagem e uma reavaliação, mantendo a questão da orientação para estes pacientes. Isso vai de acordo com as orientações da AAOMS desde a edição de 2014, onde os pacientes em estágios iniciais da BRONJ não apresentam sinais clínicos claros (Ruggiero et al., 2014). Nos casos dos pacientes com periodontite ou peri-implantite mais avançada, indica-se uma avaliação da saúde periodontal dos pacientes, seguido de um debridamento periodontal e reavaliação para que passe para a etapa de orientação e acompanhamento (Mauceri et al., 2022).

Ao analisar os protocolos para a prevenção inicial da BRONJ em pacientes que estão em estágios oncológicos mais avançados, deve-se ter atenção para o fato de que, em todos os casos, os pacientes precisam ser bem orientados acerca da higienização e acompanhamento. Os mesmos procedimentos feitos na primeira etapa são realizados nesta, com a diferença de que vai haver a tentativa de diagnosticar a BRONJ e referir para um Médico Dentista (Mauceri et al., 2022).

A edição de 2022 apresenta diversas medidas preventivas para a BRONJ (tabela 3), sendo divididas em estágios de tratamento, assim como foi feito por Mauceri et al. (2022). Pode-se notar que tanto a AAOMS quanto os autores apresentam ideias semelhantes quando se trata da prevenção da doença e do manejo dos pacientes que estão a fazer terapias com bisfosfonatos.

3. Conclusão

Este trabalho teve como objetivo geral realizar um levantamento bibliográfico nas bases de dados acerca das guidelines publicadas pela AAOMS, realizando uma comparação entre as publicações que abordam o diagnóstico, tratamento e controle de pacientes que estão sob terapia de bisfosfonatos.

Pode-se concluir que não houve muita discrepância entre as recomendações gerais da AAOMS e as publicações selecionadas para este estudo. É notável que existe uma contribuição mútua entre a associação e os autores que publicaram sobre o assunto durante os anos de publicação das guidelines, o que mostra que a AAOMS tem conhecimento o que está a ser publicado e os autores entendem a importância de acompanhar as recomendações da associação.

Ao pesquisar acerca do tempo de interrupção dos bisfosfonatos, destaca-se que deve ser feito um intervalo de 3 meses antes e depois do procedimento cirúrgico. Mesmo não havendo evidência concreta e sendo recomendado que essa decisão seja tomada baseada em diversos fatores - tais como o período de uso, o medicamento usado, densidade óssea e o peso paciente - houve um consenso entre os artigos encontrados e as orientações tanto da FDA quanto da AAOMS acerca desse período de segurança.

Em relação ao objetivo específico da tese, foi encontrado que a medida mais importante que se pode ter quando o paciente faz uso dessas medicações é a prevenção, onde é preciso que sejam notados os sinais clínicos e os sintomas apresentados pelo paciente, tendo em vista a categorização em estágios e, subsequentemente, qual o tratamento que será realizado. Apesar disso, a falta de literatura robusta sobre o assunto reforça a necessidade de mais pesquisas com esta temática. É essencial entender melhor as melhores práticas para o manejo desses pacientes, a fim de minimizar os riscos e garantir a melhor recuperação possível. Durante o manejo desse tipo de paciente, foi concluído a prevenção tais como a completa higienização por parte do paciente, tentar manter bons costumes de higiene para que seja evitado o aparecimento da BRONJ.

À sombra dos resultados da pesquisa, nota-se que podem haver mais pesquisas acerca do tratamento da doença em si, em outras palavras, no que fazer após a BRONJ ser diagnosticada em estágios mais avançados. Recomenda-se que os tratamentos sejam realizados baseados no estadiamento, levando sempre em consideração que cada um

deles apresenta um manejo e tratamento diferentes e que, para o sucesso de tratamento, deve-se haver um diagnóstico e um estadiamento preciso no intuito de entender quais são as melhores recomendações para cada um dos casos.

Sendo assim, é sugerido que sejam realizadas mais pesquisas acerca dos casos clínicos aplicando as recomendações da AAOMS, de forma a complementar o que já existe, com objetivo de abranger ainda mais campos que não foram abordados, até o momento de apresentação desta tese, nas guidelines.

4. Referências bibliográficas

- Al-Maweri, S. A., Alshammari, M. N., Alharbi, A. R., Bahein, A. A., Alhadj, M. N., Al-Shamiri, H. M., Alahmary, A. W., & Doumani, M. (2020). *Knowledge and Opinions of Saudi Dentists Regarding Dental Treatment of Patients Undergoing Bisphosphonates*. *European Journal of Dentistry*, *14*(1), 144–151. https://doi.org/10.1055/S-0040-1701542/ID/JR_17
- Aparecida Cariolato, F., Carelli, J., de Campos Moreira, T., Pietrobon, R., Rodrigues, C., & Bonilauri Ferreira, A. P. (2018). *Recommendations for the Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review*. *The journal of evidence-based dental practice*, *18*(2), 142–152. <https://doi.org/10.1016/J.JEBDP.2017.11.002>
- Augusto De Oliveira, M., Martins E Martins, F., Asahi, D. A., Sérgio, P., Santos, S., & Gallottini, M. (2014). *Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento* Osteonecrosis induced by bisphosphonates: case study and protocol service. *Em Arq Med Hosp Fac Cienc Med* (Vol. 59, Número 1).
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). *Pharmacology of bisphosphonates*. *Em British Journal of Clinical Pharmacology* (Vol. 85, Número 6, pp. 1052–1062). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
- Damm, D. D., & Jones, D. M. (2013). *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays*. *General dentistry*, *61*(5), 33–38.
- Ebetino, F. H., Sun, S., Cherian, P., Roshandel, S., Neighbors, J. D., Hu, E., Dunford, J. E., Sedghizadeh, P. P., McKenna, C. E., Srinivasan, V., Boeckman, R. K., & Russell, R. G. G. (2022). *Bisphosphonates: The role of chemistry in understanding their biological actions and structure-activity relationships, and new directions for their therapeutic use*. *Bone*, *156*, 116289. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2021.116289>
- Fiorillo, L., Ciccì, M., Tözüm, T. F., D'Amico, C., Oteri, G., & Cervino, G. (2022). *Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review*. *BMC Oral Health*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-022-02330-Y>
- Fushimi, M., Ohbayashi, Y., Takao, K., Higuchi, S., Nakai, Y., Nakai, F., Iwasaki, A., Uemura, M., Imataki, O., & Miyake, M. (2022). *Osteonecrosis of the jaw related oral solitary myeloid sarcoma*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, *34*(6), 866–870. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2022.06.004>

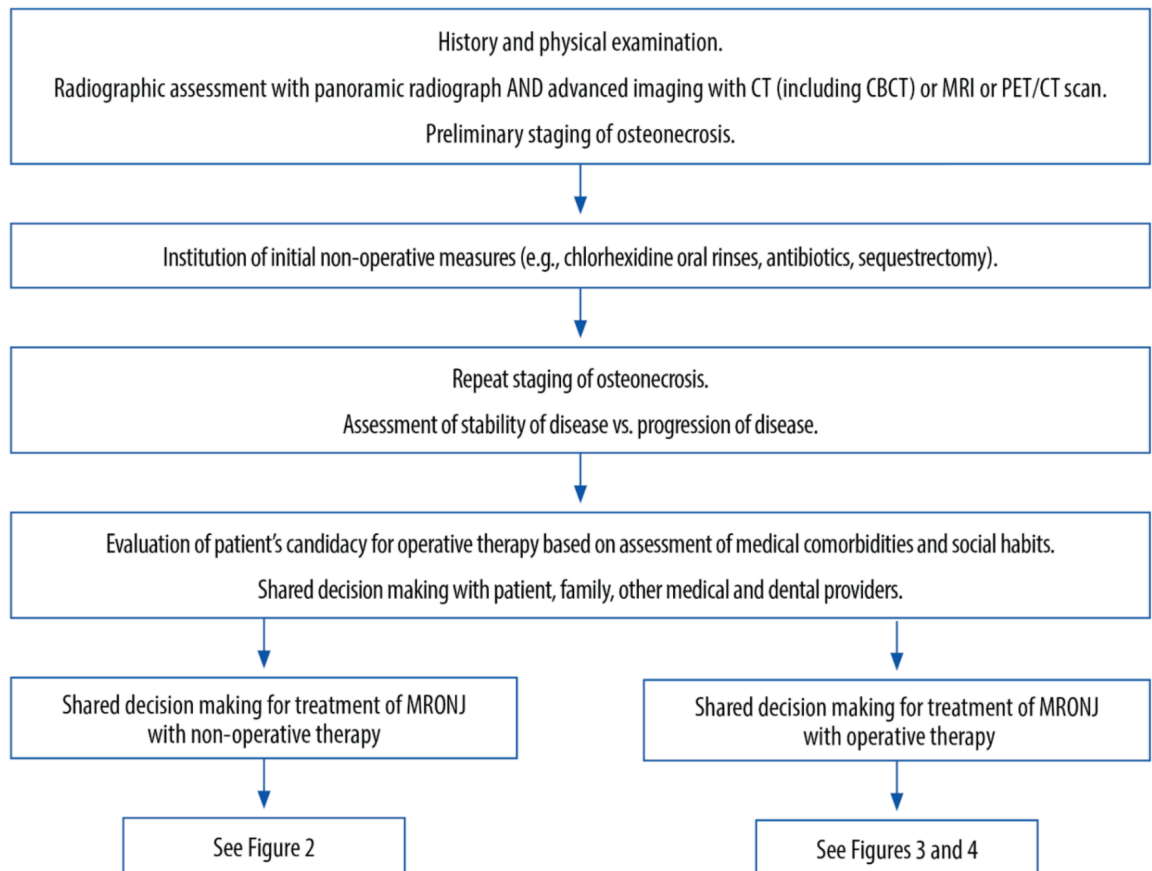
- Hayes, K. N., Winter, E. M., Cadarette, S. M., & Burden, A. M. (2021). *Duration of bisphosphonate drug holidays in osteoporosis patients: A narrative review of the evidence and considerations for decision-making*. Em *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 10, Número 5, pp. 1–12). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm10051140>
- Izquierdo, C. de M., Oliveira, M. G. de, & Weber, J. B. B. (2011). *Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico-revisão de literatura*. *RFO*, 16(3), 347–352.
- Kizub, D. A., Miao, J., Schubert, M. M., Paterson, A. H. G., Clemons, M., Dees, E. C., Ingle, J. N., Falkson, C. I., Barlow, W. E., Hortobagyi, G. N., & Gralow, J. R. (2021). *Risk factors for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in the prospective randomized trial of adjuvant bisphosphonates for early-stage breast cancer (SWOG 0307)*. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(5), 2509. <https://doi.org/10.1007/S00520-020-05748-8>
- Martins, L. H. I., Ferreira, D. C., Silva, M. T., Motta, R. H. L., Franquez, R. T., & Bergamaschi, C. de C. (2023). *Frequency of osteonecrosis in bisphosphonate users submitted to dental procedures: A systematic review*. *Oral Diseases*, 29(1), 75–99. <https://doi.org/10.1111/odi.14003>
- Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update (2022).
- Mendes, K. D. S., Silveira, R. C. de C. P., & Galvão, C. M. (2008). *Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem*. *Texto & Contexto - Enfermagem*, 17(4), 758–764. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>
- Moutte, M. E. S. (2017). *Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonatos*. Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz.
- Neto, A. M., Fetter, E. P., São, F., Mandic, L., & Cortez, V. (2011). *BIFOSFONATOS EM IMPLANTODONTIA*. <https://www.researchgate.net/publication/299341463>
- Rosales, H. D., Garcia Guevara, H., Requejo, S., Jensen, M. D., Acero, J., & Olate, S. (2023). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) in Children and Young Patients—A Systematic Review*. Em *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Número 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm12041416>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). *American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update*. Em *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 72, Número 10, pp. 1938–1956). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

- Santos De Souza, E., De, J., Santos, J., Luis, L., & De Santana, B. (2018). *Impactos associados ao uso prolongado de bisfosfonatos no tratamento de osteoporose em idosos*. <https://doi.org/https://doi.org/10.22479/desenreg2018v12n20p151-161>
- Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021). *Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review*. *Journal of Oral Implantology*, 47(3), 249–268. <https://doi.org/10.1563/aid-joi-D-19-00351>
- Vargas-Franco, J. W., Castaneda, B., Rédiní, F., Gómez, D. F., Heymann, D., & Lézot, F. (2018). *Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do?* Em *Journal of Cellular Physiology* (Vol. 233, Número 8, pp. 5696–5715). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcp.26465>
- Widler, L., Jahnke, W., & R. Green, J. (2012). *The Chemistry of Bisphosphonates: From Antiscaling Agents to Clinical Therapeutics*. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 12(2), 95–101. <https://doi.org/10.2174/187152012799014959>
- Wu, M. H., Lin, Y. S., Wu, C., Lee, C. Y., Chen, Y. C., Huang, T. J., & Cheng, J. S. (2021). *Timing of bisphosphonate (Alendronate) initiation after surgery for fragility fracture: A population-based cohort study*. *Journal of Clinical Medicine*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/jcm10122541>

Anexos

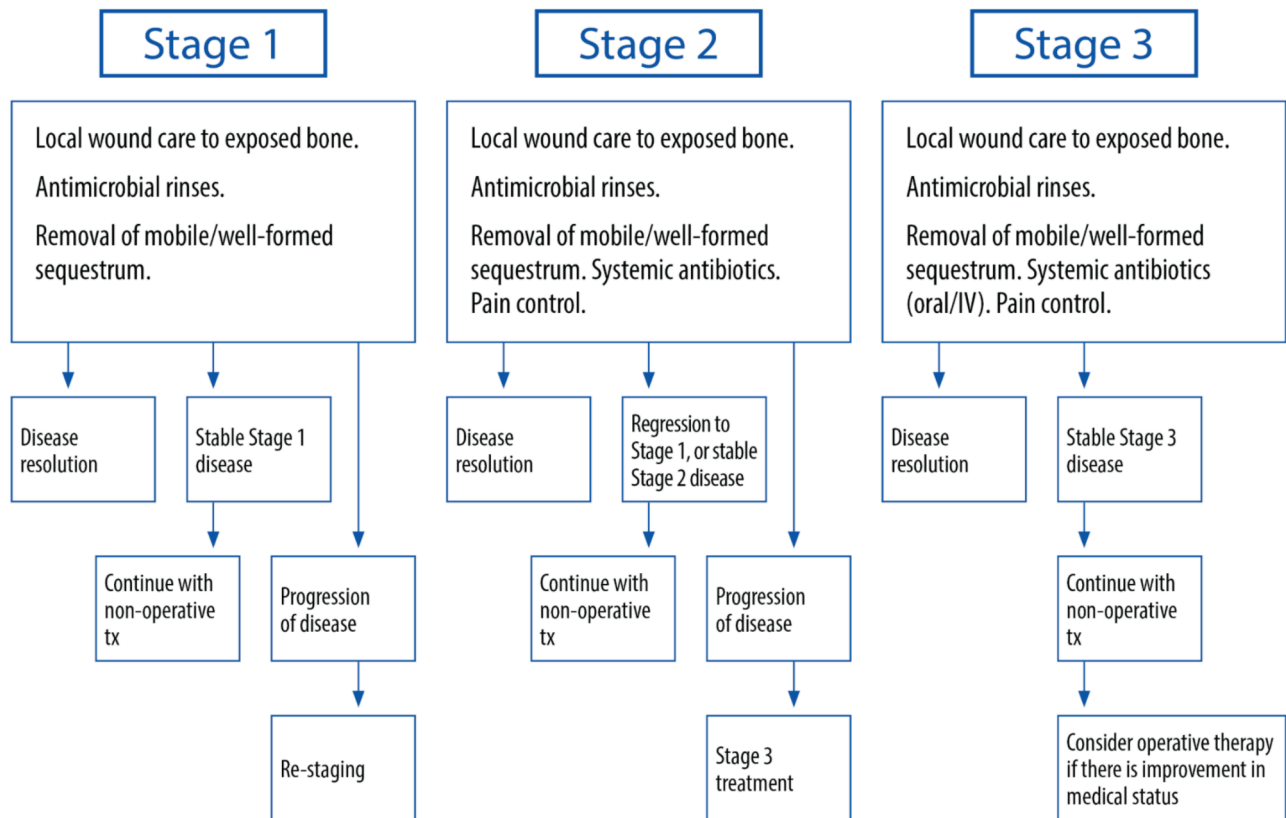
ANEXO 1: Fluxograma de avaliação inicial dos pacientes que fazem uso de bisfosfonatos para a tomada de decisão acerca do protocolo a ser seguido (Ruggerio et al., 2022).

INITIAL EVALUATION



ANEXO 2: Fluxograma de terapias não operativas de acordo com o estágio diagnosticado da BRONJ (Ruggerio et al., 2022).

NON-OPERATIVE THERAPIES



ANEXO 3: Fluxograma de terapias operativas de acordo com o estágio diagnosticado da BRONJ (Ruggerio et al., 2022)

OPERATIVE THERAPIES FOR MANDIBULAR DISEASE

