

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: características patológicas, diagnóstico, prevenção e estratégias terapêuticas

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: pathological characteristics, diagnosis, prevention and therapeutic strategies

Suely Cristina Aragão Veras dos Santos¹
Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos²

Resumo

Objetivo: Este trabalho tem como propósito fornecer uma análise abrangente das características clínicas, etiológicas, radiográficas e histopatológicas da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos, além de abordar os métodos de diagnóstico, prevenção e estratégias terapêuticas. **Materiais e métodos:** foi realizada uma busca por artigos científicos publicados no período de 2015 a 2023, utilizando as bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) e ScienceDirect. **Conclusão:** Embora infrequente, há um considerável potencial de ocorrência de osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a terapia prolongada com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, especialmente quando não são adotadas medidas preventivas adequadas. A implementação de práticas preventivas, a vigilância das condições bucais e a colaboração de uma equipe multidisciplinar são fundamentais para reduzir os riscos associados a essa condição patológica.

Palavras-chave: osteonecrose dos maxilares; osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos; osteonecrose induzida por medicamentos.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v28i1.15474>

¹ Graduada em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza, Ceará, Brasil. Pós-graduanda em Estomatopatologia pelo Programa de Ciências Odontológicas, Centro Universitário Christus (Unichristus), Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Graduado em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza, Ceará, Brasil. Pós-graduando em Estomatopatologia, Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Piracicaba, SP, Brasil.

Introdução

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) representa uma complicação rara, porém significativa, desencadeada pela administração de substâncias sistêmicas capazes de desequilibrar o metabolismo ósseo^{1,2}. Sua manifestação está diretamente ligada a uma interação complexa entre a ação desses medicamentos, fatores de risco sistêmicos e locais específicos^{1,3}. Embora a patogênese dessa condição ainda não esteja completamente esclarecida, a compreensão atual sugere que ela seja um fenômeno multifatorial^{1,2,3}.

A osteonecrose engloba um espectro de condições caracterizadas por danos e interrupção óssea, com diversas etiologias que impactam vários ossos em todo o corpo⁴. Em 2003, Marx documentou 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula e/ou maxila, introduzindo pela primeira vez uma variante de osteonecrose especificamente vinculada ao uso de medicamentos bisfosfonatos, culminando na necrose óssea dessas estruturas maxilares⁴.

Atualmente, compreendemos que além dos bisfosfonatos, outros medicamentos, especialmente os inibidores do ligante RANK e os medicamentos antiangiogênicos, estão implicados em diversos casos de osteonecrose nos ossos maxilares^{5,6}. A literatura científica tem reforçado consistentemente a associação frequente entre essas categorias farmacológicas e o desenvolvimento da osteonecrose maxilar^{1,3}, intensificando, assim, os desafios no manejo holístico dessa condição complexa.

É crucial destacar que o número de idosos, com idade superior a 65 anos, está em ascensão global, impulsionado pela expectativa de vida mais longa e pela diminuição das taxas de natalidade⁷. Esse aumento na população idosa provavelmente resultará em uma incidência maior de condições como osteoporose e câncer⁷. Esse cenário contribui para o aumento do uso de agentes antirreabsortivos e inibidores de angiogênese, representando, assim, um risco adicional para o aumento do número de pacientes afetados por MRONJ em todo o mundo⁷. Diante desse panorama, o conhecimento aprofundado sobre essas condições é fundamental.

Este trabalho propõe realizar uma revisão sobre a osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos, proporcionando uma análise abrangente das características clínicas, etiológicas, imaginológicas e histopatológicas. Além disso, aborda os mecanismos de ação das drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas, bem como os aspectos relacionados ao diagnóstico, prevenção e tratamento dessa patologia. O objetivo é oferecer uma visão integrada e atualizada, contribuindo para uma compreensão mais sólida e informada acerca dessa condição.

Materiais e métodos

Este estudo constitui uma revisão narrativa da literatura, configurando-se como uma investigação científica. Seu principal propósito é aprofundar-se em temas já consolidados e apresentar novas perspectivas relacionadas ao assunto em foco. Além disso, busca compilar o conhecimento

existente sobre a temática específica, realizando a síntese e o resumo de diversas publicações científicas relevantes⁸.

Além da seleção do tema, realizou-se uma pesquisa abrangente de artigos científicos em português e inglês. Os artigos foram acessados por meio das bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (Pubmed) e ScienceDirect. O período abrangido pela pesquisa compreendeu os anos de 2015 a 2023. Foram coletados artigos nas línguas inglesa e portuguesa, utilizando as seguintes palavras-chave: "osteonecrose dos maxilares", "osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos", "osteonecrose induzida por medicamentos", "osteonecrosis of the jaw", "osteonecrosis of the dental bone associated with bisphosphonates" e "drug-induced osteonecrosis".

Foram aplicados critérios específicos de inclusão durante o processo de seleção dos artigos. Consideraram-se elegíveis aqueles publicados nos idiomas português e inglês, dentro do intervalo de datas estabelecido. Adicionalmente, foram incluídos apenas os artigos publicados e indexados nas plataformas de pesquisa mencionadas. Entre os tipos de artigos aceitos, contemplaram-se revisões de literatura narrativas, integrativas e sistemáticas, relatos de caso e meta-análises relacionados ao tema em análise.

Em contrapartida, foram estabelecidos critérios de exclusão com o objetivo de garantir a qualidade e relevância da pesquisa. Foram excluídos livros, manuais, anais de congressos, resenhas, dissertações, trabalhos de conclusão de curso e monografias. Artigos que não estavam alinhados com a temática pesquisada ou que ultrapassavam o período delimitado foram igualmente descartados. Além disso, foram excluídos do âmbito da pesquisa artigos duplicados ou repetidos em diferentes bases de dados.

Resultados

Com base em uma abrangente pesquisa bibliográfica, foram identificados inicialmente 523 trabalhos no PubMed, 249 na SciELO e 729 no ScienceDirect, totalizando 1501 documentos. Em uma etapa crucial de refinamento, foram excluídos 513 documentos duplicados. Posteriormente, 731 documentos foram removidos após análise dos títulos e resumos.

Assim, um total de 257 documentos foi selecionado como estudos com potencial de inclusão e lidos na íntegra. Durante essa análise mais aprofundada, 225 documentos foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão estabelecidos. Ao final do processo de triagem, 32 artigos científicos foram selecionados para compor esta revisão de literatura.

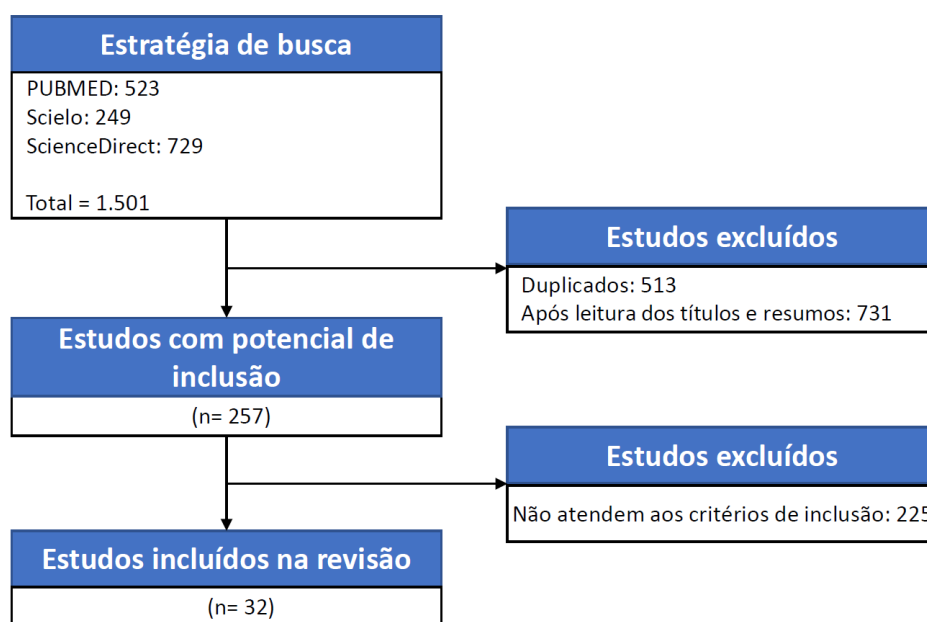


Figura 1 - Fluxograma de busca dos artigos nas bases de dados para composição desta revisão.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Discussão

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos (BFs) são derivados sintéticos do pirofosfato inorgânico, um regulador endógeno da mineralização óssea e inibidor natural da calcificação dos tecidos moles. Desde os anos 1960, esses agentes têm sido aplicados no tratamento de uma variedade de condições ósseas, incluindo osteoporose, osteogênese imperfeita, doença de Paget, displasia fibrosa, mieloma múltiplo e neoplasias malignas metastáticas^{5,9,10}.

O pirofosfato, com seu átomo central de oxigênio (conforme ilustrado na Figura 1), possui solubilidade aprimorada e sofre rápida hidrólise, inviabilizando seu uso oral. Em contraste, os bisfosfonatos conseguem contornar a degradação química e a hidrólise enzimática devido à presença do átomo de carbono ligado simultaneamente a dois fosfatos (estrutura P-C-P). Enquanto o grupamento R1 mantém a afinidade dos BFs pelos cristais ósseos, o grupo R2 é crucial para a potência e atividade farmacológica, ou seja, para sua ação antirreabsortiva^{9,10}.

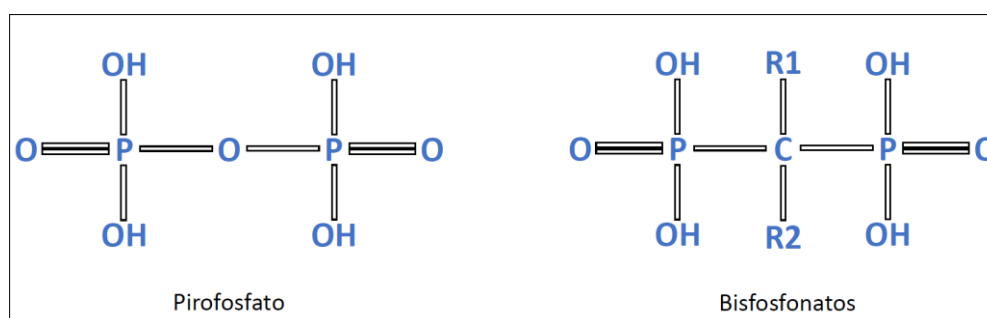


Figura 2 - Estrutura química dos pirofosfatos e bisfosfonatos.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Os bifosfonatos são classificados em duas categorias: não nitrogenados e nitrogenados, conforme indicado no Quadro 1. Os bifosfonatos não nitrogenados atuam por meio da competição com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos, desencadeando o processo de apoptose dessas células. Entretanto, seu potencial de ação é limitado devido ao metabolismo rápido^{9,11}.

Os bifosfonatos nitrogenados, por sua vez, apresentam maior potência em comparação aos não nitrogenados. Além de induzirem a apoptose, esses bifosfonatos inibem a atividade da farnesil difosfato sintase, interrompendo a cadeia de ligações proteicas essenciais para a função osteoclástica^{9,10}. Devido à presença de nitrogênio em sua estrutura molecular, essas substâncias têm a capacidade de se acumular nos tecidos ósseos por períodos prolongados¹¹.

BISFOSFONATOS	R1	R2	CATEGORIA	NOMES COMERCIAIS	POTÊNCIA
Clodronato	C1	C1	Não nitrogenado	Bonefós®; Ostac®	10 x
Etidronato	OH	CH ₃	Não nitrogenado	Didronel®	1 x
Pamidronato	OH	(CH ₂) ₂ NH ₂	Nitrogenado	Aredia®	100 x
Alendronato	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂	Nitrogenado	Fosamax®; Osteoform®	500 x
Ibandronato	OH	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) (CH ₂) ₄ CH ₃	Nitrogenado	Bondronat®; Bonviva®	1.000 x
Risedronato	OH	CH ² -3-piridina	Nitrogenado	Actonel® Osteotrat®	2.000 x
Zoledronato	OH	CH ² -imidazol	Nitrogenado	Zometa®; Aclasta®	10.000 x

Quadro 1 – Bisfosfonatos: formulação, categoria, principais nomes comerciais e potência.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Os bifosfonatos não nitrogenados, como clodronato, etidronato e tiludronato, são categorizados como de primeira geração. Por outro lado, os bifosfonatos nitrogenados se subdividem em duas classes: os bifosfonatos alquilaminos (pamidronato, alendronato, neridronato, olpadronato e ibandronato) e os bifosfonatos heterocíclicos (risedronato e zolendronato)^{9,12}.

Os bifosfonatos alquilaminos são classificados como de segunda geração, enquanto os bifosfonatos heterocíclicos são considerados de terceira geração. É importante destacar que os medicamentos de terceira geração apresentam maior potência em comparação com os de segunda geração, sendo estes últimos mais potentes que os de primeira^{9,12}.

A presença dos bifosfonatos interfere no mecanismo ósseo, levando à inibição da reabsorção e redução do turnover ósseo. Esses medicamentos podem ser administrados tanto por via oral quanto endovenosa^{5,12}. O uso prolongado desses fármacos pode ocasionar um acúmulo significativo no esqueleto. Embora a meia-vida dos bifosfonatos no plasma seja de algumas horas, ela perdura por aproximadamente 10 anos no osso¹³.

A osteonecrose dos maxilares relacionado ao uso dos bisfosfonatos está intimamente ligada à extensão do tratamento, à dose e à via de administração^{5,12,13,14}. A frequência mais elevada ocorre em situações em que os pacientes utilizam os BFs por via endovenosa, com administração mensal e ao longo de um período superior a três anos¹³. Importante destacar que o uso oral e prolongado dos bifosfonatos também pode resultar no desenvolvimento dessa condição^{5,14,15}.

Denosumabe

O denosumabe é um medicamento inovador utilizado no tratamento de condições relacionadas ao metabolismo ósseo, principalmente a osteoporose em mulheres pós-menopáusicas e em homens com alto risco de fraturas^{16,17}. Ele pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como inibidores do ligante do ativador do osteoclasto (RANKL), agindo de maneira específica para modular a atividade dos osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção óssea^{5,16,17}. Ao inibir o RANKL, o denosumab reduz a formação e a atividade dos osteoclastos, promovendo uma maior densidade mineral óssea e diminuindo o risco de fraturas patológicas^{16,17}.

A administração do denosumabe é realizada por meio de injeções subcutâneas, normalmente em intervalos de seis meses¹⁷. Esse método de administração oferece conveniência e adesão ao tratamento por parte dos pacientes. Além do tratamento da osteoporose, o denosumabe também é utilizado em condições como a prevenção de complicações ósseas em pacientes com câncer de mama e próstata metastático¹⁷.

Diferentemente dos bifosfonatos, o denosumabe não se fixa permanentemente à matriz óssea. Isso resulta em um efeito residual potencialmente mínimo no osso remodelado 12 a 24 meses após a interrupção do tratamento¹⁸. A curta meia-vida do denosumabe, devido à sua não ligação ao osso, significa que seus efeitos ósseos são predominantemente reduzidos em cerca de seis meses após a interrupção do tratamento, ao contrário dos bifosfonatos¹⁸.

Medicamentos antiangiogênicos

A angiogênese é um processo fundamental que compreende a formação de novos vasos sanguíneos a partir da rede vascular preexistente. Esse fenômeno fisiológico desempenha um papel crucial no desenvolvimento normal, na cicatrização de ferimentos e na resposta a condições como o crescimento tumoral^{5,19}.

Em casos de câncer, são prescritos medicamentos antiangiogênicos com o intuito de prevenir metástases por meio do sistema sanguíneo e dos gânglios linfáticos¹⁹. Notadamente, esses medicamentos incluem anticorpos monoclonais direcionados aos receptores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que interferem de maneira específica na formação de novos vasos sanguíneos^{20,21}.

Como resultado, essa intervenção farmacológica pode resultar em isquemia, culminando eventualmente na osteonecrose dos maxilares. Acredita-se que essa patologia esteja associada a uma necrose avascular, sendo, portanto, lógico correlacionar a utilização de inibidores de angiogênese a esse quadro clínico²⁰. Dentre os medicamentos antiangiogênicos mais empregados, destacam-se os inibidores de VEGF, como o bevacizumabe, e os inibidores de tirosina quinase, exemplificados pelo sunitinibe^{20,21}.

Fatores de risco

Os diversos elementos que contribuem para o surgimento da osteonecrose dos maxilares compreendem uma ampla variedade de fatores, incluindo idade, duração e método de administração de medicamentos, presença de doenças sistêmicas e locais, intervenções odontológicas e características anatômicas⁵. A incidência dessa condição é notavelmente mais alta em indivíduos idosos, especialmente quando os medicamentos são administrados por via intravenosa em vez de via oral^{5,22}.

Atualmente, é reconhecido que os procedimentos odontológicos mais invasivos estão intimamente ligados à prevalência da osteonecrose dos maxilares, sendo a exodontia o principal procedimento associado ao surgimento dessa patologia^{22,23}. Tratamentos que envolvem implantes, cirurgia periodontal e apicectomia também foram identificados como fatores de risco semelhantes para o desenvolvimento dessa condição²².

A doença periodontal, devido à sua natureza altamente inflamatória, emerge como um fator de risco significativo, assim como o uso de próteses mal adaptadas, que agravam a predisposição à osteonecrose dos maxilares²³. Além disso, o tratamento quimioterápico, a má higiene bucal e o uso de próteses mal ajustadas também foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento dessa condição²³.

Características clínicas

A osteonecrose é uma condição óssea complexa que apresenta características clínicas distintas ao longo de sua progressão. No estágio inicial, a doença pode ser assintomática, não manifestando sinais clínicos evidentes. No entanto, sintomas inespecíficos, como dor dentária sem origem odontogênica, podem surgir nesse período^{5,22}.

À medida que a osteonecrose avança, ocorre a exposição do osso necrótico, inicialmente sem evidências de infecção, mas com a possibilidade de surgirem sintomas indicativos nos estágios subsequentes. No estágio intermediário, a presença de sinais clínicos de infecção torna-se mais evidente²³, sinalizando a necessidade de atenção clínica mais específica.

No estágio avançado da doença, a exposição do osso necrótico (Figura 1) é acompanhada por dor intensa e por sinais como fratura patológica, fístula extraoral, osteólise abrangendo as bordas da lesão, ou comunicação oroantral/oronasal²³. A presença desses indicadores torna imperativa uma intervenção clínica imediata para gerenciar e tratar a condição de forma eficaz.



Figura 1 – Exposição de osso necrótico em região de palato duro.

Fonte: Arquivo pessoal (2023).

Características imaginológicas

Em pacientes diagnosticados com MRONJ, a escolha da modalidade de imagem é guiada pelas necessidades específicas de diagnóstico, planejamento cirúrgico e acompanhamento do tratamento¹⁶. Isso ressalta a complexidade e a importância das abordagens multimodais na identificação e no manejo dessa condição. O Quadro 3 apresenta os principais modelos de imagem e as características fundamentais a serem observadas.

Na fase inicial, a osteonecrose pode manifestar características como osso esclerótico difuso, radiolusclência mal definida ou uma combinação de lesão radiopaca e radiolúcida. Em estágios avançados, a apresentação radiográfica pode se assemelhar à osteomielite crônica, incluindo sequestros, espessamento da lâmina dura e fraturas patológicas^{16,24}.

A radiografia panorâmica oferece uma visão abrangente da mandíbula e maxila, revelando alterações no padrão ósseo trabecular que indicam perda óssea inexplicada, não atribuível à inflamação periodontal²⁴. No entanto, para uma análise mais detalhada e minuciosa, a preferência recai sobre a tomografia computadorizada de feixe cônico, devido à sua resolução superior no osso alveolar e nos maxilares^{16,25}.

A ressonância magnética destaca-se por avaliar a extensão da lesão nos ossos e tecidos moles, sendo útil no planejamento cirúrgico. A imagem ponderada em difusão na ressonância magnética prevê a resposta ao tratamento e monitora a recorrência de lesões, dependendo principalmente da alteração na intensidade do sinal no osso e nos tecidos moles adjacentes^{16,24}. A imagem ponderada em T1 indica redução na intensidade do sinal, enquanto a imagem ponderada em T2 mostra variações na intensidade do sinal nos diferentes estágios da doença^{16,25}.

TÉCNICAS DE IMAGEM	CARACTERÍSTICAS
Radiografia panorâmica	Osteólise, presença de lesões escleróticas, reações periosteais, estreitamento do espaço medular, afetação do canal alveolar inferior e fraturas patológicas.
Tomografia computadorizada de feixe cônico	As mesmas observadas na radiografia panorâmica.
Ressonância magnética – Contraste T1	A intensidade do sinal geralmente se encontra diminuída.
Ressonância magnética – Contraste T2	Variável. Observa-se um pequeno ou leve aumento na intensidade do sinal no início da condição; há variações de aumento ou diminuição da intensidade do sinal nas fases subseqüentes da doença.
Cintilografia com tecnécio 99m	No início da condição, é possível identificar áreas de baixa captação. Nos estágios mais avançados da doença, observa-se um aumento na captação do radioisótopo, acompanhado por interrupções focais centrais.

Quadro 3 - Características da MRONJ conforme os diferentes exames de imagem.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Características histopatológicas

As análises espécimes áreas MRONJ revelam características alterações significativas estrutura óssea. Sob exame microscópico, observa-se osso trabecular necrótico, circundado áreas tecido vascular, indicativas perda osteócitos lacunas reabsorção periférica frequente. Este fenômeno muitas vezes associado colonização bacteriana^{26,27}.

Nesse cenário, identificam-se linfócitos, granulócitos agregados bacterianos, formando infiltrado inflamatório. A interação complexa elementos celulares bacterianos destaca natureza multifacetada condição. Embora colônias bacterianas periféricas lembrem actinomicetos, infestação não alinha diagnóstico actinomicose cervicofacial invasiva^{25,27}.

As análises microbiológicas adicionais reforçam as descobertas, identificando não apenas a presença de bactérias, mas também algumas espécies fúngicas. É notável que *Actinomyces sp.* e *Streptococcus intermedius* possam estar presentes^{25,26,27}, acrescentando uma camada adicional de complexidade ao quadro clínico.

Diagnóstico e estágios da MRONJ

Os critérios diagnósticos para a MRONJ, estabelecidos pela Associação Americana Cirurgias Orais Maxilofaciais (AAOMS), consideram a história farmacológica, características clínicas e radiográficas^{5,28}. Em setembro 2013, a comissão especial AAOMS propôs a adoção de um sistema de estadiamento (Quadro 2) para aprimorar as diretrizes de tratamento e a coleta de dados relevantes para os pacientes expostos terapias antirreabsortivas antiangiogênicas, proporcionando avaliação precisa prognóstico^{5,28,29,30}.

O diagnóstico de MRONJ é estabelecido quando ambos os seguintes critérios são cumpridos: histórico ou tratamento contínuo com agentes antiangiogênicos ou antirreabsortivos; presença de

osso exposto ou não cicatrizante, acessível por meio de uma fístula na região maxilofacial, persistindo por mais de oito semanas, e ausência de história de radioterapia na região da cabeça e pescoço, assim como nenhuma evidência clara de doença metastática na mandíbula^{1,2,5,14,28,29,30}.

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Paciente de risco	Assintomático, mas em tratamento com bisfosfonatos orais ou endovenosos.
Estágio 0	Ausência de sinais clínicos de osso necrótico, embora manifestem sintomas ou descobertas radiográficas inespecíficos, como dor dentária sem origem odontogênica, reabsorção óssea ou perda dentária não vinculada à doença periodontal, e fístula periodontal não relacionada à necrose pulpar.
Estágio 1	Exposição de osso necrótico em pacientes que não apresentam evidências clínicas de infecção.
Estágio 2	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor e evidências clínicas de infecção.
Estágio 3	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, infecção e presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: fratura patológica; fístula extraoral; osteólise se estendendo às bordas da lesão; comunicação oroantral ou oronasal.

Quadro 2 - Estágios clínicos e características clínicas da MRONJ.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Prevenção

A prevenção da osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos emerge como uma prioridade no cuidado de pacientes que estão prestes a iniciar, estão em andamento ou concluíram a terapia com medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos. O consenso entre diversos autores destaca a indispensabilidade dessas práticas preventivas^{5,29}.

A avaliação do risco emerge como o primordial passo crucial nesse processo preventivo. Através de uma anamnese meticulosamente detalhada, exame clínico minucioso e exames complementares, é possível classificar o risco do desenvolvimento da MRONJ^{5,28,29,30}. Este procedimento possibilita um planejamento de tratamento mais eficaz, reduzindo substancialmente as chances de desenvolvimento da condição.

Como medida preventiva, a triagem odontológica antes do início de qualquer medicamento relacionado à MRONJ é crucial^{5,28}. O cirurgião-dentista desempenha um papel fundamental na identificação de indivíduos em risco, fomentando uma boa higiene oral e realizando check-ups regulares para prevenir infecções dentárias.

Após o início do tratamento antirreabsortivo, as consultas periódicas ao dentista tornam-se um elemento essencial e imprescindível da rotina do paciente, idealmente ocorrendo a cada 3 a 6 meses³⁰. O objetivo primordial é prevenir e tratar problemas bucais iniciais, evitando procedimentos cirúrgicos odonto-maxilares invasivos.

A colaboração entre o cirurgião-dentista e o paciente se configura como crucial, especialmente em pacientes em tratamento oncológico. Além de controlar dores ósseas e reduzir complicações ósseas, é fundamental educar o paciente sobre a importância da prevenção, controlar a dor e monitorar infecções secundárias^{5,28,29,30}.

Em resumo, a prevenção da MRONJ é um processo contínuo e colaborativo, englobando a identificação precoce de riscos, ações preventivas antes e durante o tratamento, e a manutenção

de práticas odontológicas regulares para assegurar a saúde bucal e reduzir significativamente o risco de desenvolvimento desta condição.

Tratamento

O manejo da MRONJ é complexo e ainda gera controvérsias. A abordagem terapêutica varia conforme a gravidade do caso, exigindo intervenção personalizada com base no estágio da condição e nos sintomas apresentados^{5,30}, conforme o Quadro 3. Diversas estratégias foram propostas para controlar essa patologia, incluindo abordagens conservadoras, desbridamento cirúrgico, ressecção de lesões e a utilização de terapias coadjuvantes, como a oxigenoterapia e a laserterapia^{5,29}. No entanto, a adoção generalizada dessas abordagens auxiliares requer um suporte mais sólido, ressaltando a importância de estudos suplementares para confirmar sua eficácia.

A abordagem conservadora é recomendada para pacientes nos estágios iniciais ou assintomáticos em risco, e para aqueles que não podem passar por tratamento cirúrgico^{28,29,30}. Essa abordagem inclui a manutenção de uma boa higiene oral, visitas periódicas ao cirurgião-dentista, uso de enxaguante bucal com clorexidina e terapia com antibióticos²⁸. Embora possa estabilizar a condição, estudos indicam que melhores resultados são obtidos combinando o tratamento conservador com abordagens coadjuvantes, como oxigenoterapia hiperbárica, terapia com ozônio ou laserterapia de baixa intensidade^{5,31}.

Quando não se obtém sucesso com as estratégias conservadoras, pode ser realizada uma abordagem cirúrgica para tratar a exposição óssea necrótica. Nessa abordagem, realiza-se o desbridamento do osso superficial necrótico, utilizando antibióticos para prevenir ou tratar infecções, juntamente com enxaguantes bucais^{28,32,33}. Ademais, é possível combinar essa abordagem com terapias coadjuvantes, como ozonioterapia e fibrina rica em leucócitos e plaquetas (L-PRF)^{5,33}.

Em casos mais avançados, a ressecção segmentar é aplicada quando o desbridamento conservador não é efetivo. Isso implica na remoção de todo o material necrótico, preservando apenas osso saudável²⁸. No entanto, a obtenção de osso completamente puro e saudável pode representar um desafio nesse procedimento³³.

ESTÁGIOS DA MRONJ	ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS
Em risco	• Nenhum tratamento indicado. • Orientações de higiene bucal. • Esclarecer os riscos ao paciente.
Estágio 0	• Orientações de higiene bucal. • Esclarecer os riscos ao paciente. • Manejo sistêmico. Incluir o uso de analgésicos e antibióticos a base de penicilina.
Estágio 1	• Orientações de higiene bucal. • Esclarecer os riscos ao paciente. • Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana. • Prescrição de analgésicos. • Acompanhamento clínico trimestral. • Proteção do osso exposto aos traumas mastigatórios.
Estágio 2	• Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana. • Irrigação local com clorexidina. • Prescrição de analgésicos. • Prescrição de antibióticos a base de penicilina.
Estágio 3	• Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana. • Prescrição de analgésicos. • Prescrição de antibióticos a base de penicilina. • Desbridamento cirúrgico ou ressecção.

Quadro 2 - Estágios clínicos da MRONJ e estratégias terapêuticas.

Fonte: Elaborado pelos autores (2023).

Conclusão

Apesar de sua baixa incidência, é importante destacar o significativo potencial de desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes submetidos a terapia prolongada com medicamentos antirreabsorptivos e antiangiogênicos. Essa possibilidade torna-se ainda mais relevante na ausência de medidas preventivas adequadas. Para mitigar os riscos associados a essa condição patológica, é essencial a implementação de práticas preventivas, a monitorização constante das condições bucais e a colaboração efetiva de uma equipe multidisciplinar.

Abstract

Objective: This work aims to provide a comprehensive analysis of the clinical, etiological, radiographic and histopathological characteristics of Medication-Related Jaw Osteonecrosis, in addition to addressing diagnostic methods, prevention and therapeutic strategies. Materials and methods: A search was carried out for scientific articles published between 2015 and 2023, using the Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (PubMed) and ScienceDirect databases. Conclusion: Although infrequent, there is a considerable potential for osteonecrosis of the jaw to occur in patients undergoing prolonged therapy with

antiresorptive and antiangiogenic medications, especially when adequate preventive measures are not adopted. The implementation of preventive practices, surveillance of oral conditions and the collaboration of a multidisciplinary team are essential to reduce the risks associated with this pathological condition.

Keywords: Osteonecrosis of the jaw; Osteonecrosis of the dental arch associated with diphosphonates; Drug-induced osteonecrosis.

Referências

1. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry* [Internet]. 2021 May 14;7(1):47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987769/>
2. Lobekk OK, Dijkstra W, Pedersen TØ. Surgical vs conservative treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A complex systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2021 Dec;132(6):671–9.
3. Eguia A, Bagan L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal* [Internet]. 2020 Jan 1;25(1):e71–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982985/>
4. Lončar Brzak B, Horvat Aleksijević L, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Vidović Juras D, et al. Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal*. 2023 Jan 9;11(1):23.
5. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*. 2020 Feb 10;
6. Kün-Darbois JD ., Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*. 2020 Dec;
7. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*. 2019 Jun;61(2):99–104.
8. Rother ET. Systematic literature review X narrative review. *Acta Paulista de Enfermagem* [Internet]. 2007 Jun;20(2):v–vi. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010321002007000200001&script=sci_arttext&tlng=en
9. Kim J, Lee DH, Dziak R, Ciancio S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Current clinical significance and treatment strategy review. *American Journal of Dentistry* [Internet]. 2020 Jun 1;33(3):115–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470236/>
10. Kün-Darbois JD ., Fauvel F. Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*. 2020 Dec;
11. Migliorati CA, Brennan MT, Peterson DE. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JNCI Monographs*. 2019 Aug 1;2019(53).
12. Ferneini EM. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Aug;79(8):1801–2.

13. Rodriguez-Lozano F, Oñate-Sanchez R. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2016;
14. Fung PL, Nicoletti P, Shen Y, Porter S, Fedele S. Pharmacogenetics of Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2015 Nov;27(4):537–46.
15. Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito ACR, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of the Literature. *International Journal of Dentistry* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 8];2014:1–5. Available from:
16. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clinical Oral Implants Research*. 2015 Feb 2;27(3):367–75.
17. Everts-Graber J, Lehmann D, Burkard JP, Schaller B, Gahl B, Häuselmann H, et al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research* [Internet]. 2022 Feb 1;37(2):340–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34787342/>
18. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019 Apr;127(4):289–99.
19. Caminha RDG, Chicrala GM, Soares LAV, Santos PS da S. Risk profile for antiangiogenic agent-related osteonecrosis of the jaws. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(3).
20. Sacco R, Woolley J, Patel G, Calasans-Maia MD, Yates J. Systematic review of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in patients undergoing only antiangiogenic drug therapy: surgery or conservative therapy? *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021 Mar;
21. Bansal H. Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update. *National Journal of Maxillofacial Surgery*. 2022;0(0):0.
22. AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *The Saudi Dental Journal*. 2022 Mar;34(3):202–10.
23. Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Research International* [Internet]. 2018 Sep 16;2018:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/2684924/>
24. Laputková G, Talian I, Schwartzová V. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and a Bioinformatic Analysis. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2023 Nov 25 [cited 2023 Dec 24];24(23):16745. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38069068/>
25. Lorenzo-Pouso AI, Bagán J, Bagán L, Gándara-Vila P, Chamorro-Petronacci CM, Castelo-Baz P, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Mar 6];10(19):4367. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/10/19/4367>
26. George EL, Lin YL, Saunders MM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports* [Internet]. 2018 Jun [cited 2019 Nov 26];8:104–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352187218300135>

27. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International*. 2015 Oct 22;27(3):853–9
28. 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2022 May;80(5):920–43.
29. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2019 Feb;127(2):117–35.
30. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2014 Dec 26;30(1):3–23. Available from: <https://asbmr.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jbmr.2405>
31. 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 Treatment Reviews* [Internet]. 2018 Sep;69:177–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305737218301014>
32. Barrette LX, Suresh N, Salmon MK, De Ravin E, Harris J, Kamdar R, et al. Assessment of clinical guidelines for medication-related osteonecrosis of the jaw: current status and future directions. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2022 Jul;
33. Spanou A, Lyritis G, Chronopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Diseases*. 2015 Apr 6;21(8):927–36.

Endereço para correspondência:

Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos
Faculdade Paulo Picanço (FACPP) – Departamento de Patologia Oral
Endereço: Rua Joaquim Sá, 900, Dionísio Torres, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60135-218.
Telefone: +55 (85) 99861-9484.
E-mail: vasconcelos.rao@gmail.com

Recebido em: 25/12/2023. Aceito: 29/12/2023.