

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO JOSÉ  
CURSO DE ODONTOLOGIA**

THAIANE CONCEIÇÃO DA SILVA RODRIGUES  
ROSANGELA VARELLA DA SILVA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA À MEDICAMENTOS:  
PROTÓCOLOS DE TRATAMENTO.**

Rio de Janeiro

2022.2

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA À MEDICAMENTOS:  
PROTOCOLOS DE TRATAMENTO.  
MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF JAW: TREATMENT PROTOCOLS**

**Thaiane Conceição da Silva Rodrigues**

Graduanda do Curso de Odontologia do Centro Universitário São José.

**Rosangela Varella da Silva**

Especialista e Mestre em Cirurgia Bucomaxilo Faciais pela UFRJ

Doutora em Ciências pela UFRJ

Professora da disciplina de cirurgia bucal 2 da UniSão José

**RESUMO**

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) é um efeito adverso ao uso de fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos utilizados no tratamento de diversas doenças ósseas. Esta condição é caracterizada pela presença de exposição óssea na mandíbula ou maxila, com duração superior a 8 semanas, em pacientes sob essa terapia medicamentosa e não submetidos a radioterapia na região maxilofacial e cervical. A exposição óssea pode ocorrer, nesses pacientes, de forma espontânea ou em decorrência de procedimentos bucais invasivos, tais como exodontias e instalação de implantes. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revista da literatura sobre os diferentes protocolos de tratamento propostos para esta condição. De acordo com o revisito, a escolha do tratamento da MRONJ deve estar atrelada ao seu estágio de apresentação clínica. Destaca-se também a importância de capacitar os cirurgiões-dentistas para orientar os seus pacientes quanto ao risco de desenvolvimento da MRONJ, tomar medidas de prevenção, identificar fatores de risco associados e reconhecê-la e tratá-la adequadamente, quando instalada.

**Palavras-chave:** osteonecrose, maxilares, protocolos clínicos.

**ABSTRACT**

Medication-related osteonecrosis of jaws (MRONJ) is an adverse effect of the use of antiresorptive and antiangiogenic drugs used in the treatment of several bone diseases. This condition is characterized by the presence of bone exposure in the mandible or

maxilla, lasting more than 8 weeks, in patients undergoing this drug therapy and not undergoing radiotherapy in the maxillofacial and cervical region. Bone exposure may occur, in these patients, spontaneously or as a result of invasive oral procedures, such as tooth extractions and implant placement. The aim of this study was to review the literature on the different treatment protocols proposed for this condition. According to the journal, the choice of MRONJ treatment should be linked to its stage of clinical presentation. It is also important to train dentists to guide their patients regarding the risk of developing MRONJ, take preventive measures, identify associated risk factors and recognize and treat it properly, when installed.

## **INTRODUÇÃO**

A osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos – MRONJ é uma alteração óssea induzida pelo uso de fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, considerados como padrão ouro no tratamento de pacientes com osteoporose, neoplasias malignas e doenças que alteram o metabolismo ósseo. Além da ação destes medicamentos fatores sistêmicos, inflamações e infecções locais instaladas, exodontias, instalações de implantes, ferimentos provocados por próteses mal adaptadas, e outros fatores, também podem contribuir para a instalação e progressão da doença (RUGGIERO et al., 2022; VILELA-CARVALHO et al., 2018).

De acordo com a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons – AAOMS, a osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos é caracterizada clinicamente pela exposição óssea no interior da boca ou na face, com persistência igual ou maior a 8 semanas, não respondente ao tratamento, e em pacientes com histórico de terapia prévia com antiangiogênicos ou antirreabsortivos, não submetidos a radioterapia da cabeça e do pescoço (Figura 1) (KHAN et al., 2015; RUGGIERO et al., 2014).

Em estágio iniciais, o tratamento deve ser conservador, com foco na instrução de higiene oral e na preservação do caso. Pode-se associar a antibioticoterapia e deve ter o acompanhamento clínico e por exames de imagem. Para os casos avançados, o manejo cirúrgico está indicado, e inclui o desbridamento e ressecções das áreas acometidas (FLIEFEL et al., 2015; LOBEKK; DIJKSTRA; PEDERSEN, 2021).

Terapias medicamentosas, com pentoxifilina, cilostazol e tocoferol também vem apresentando bons resultados associados ou não a terapia cirúrgica (DE CARVALHO E et al., 2021a; DELFRATE et al., 2022). Outros tratamentos adjuvantes como ozonioterapia, laserterapia, oxigenação hiperbárica e a aplicação de membranas de fibrina ricas em plaquetas (PRF), também vem demonstrando eficácia no tratamento, ainda que precisem de mais estudos (BROZOSKI et al., 2013; RIPAMONTI et al., 2011, 2012).

A MRONJ, atualmente representa um desafio para cirurgiões-dentistas no que tange o seu diagnóstico e tratamento. Como as medicações associadas a doença têm sido amplamente utilizadas é cada vez mais frequente o aparecimento destas lesões, entretanto, o seu tratamento é complexo e com resultados imprecisos (OLIVEIRA; SILVA DA CONCEIÇÃO, 2020).

Desta forma, esta revisão de literatura se justifica pelo fato de ser de importância ímpar que cirurgiões-dentistas ponderem junto a seus pacientes os riscos do desenvolvimento da osteonecrose, frente a procedimentos bucais invasivos. Por outro lado, também precisam saber reconhecer e tratar essa condição uma vez que já instalada. O presente trabalho teve como objetivo revisar a literatura acerca dos protocolos de tratamento para a osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos, expor suas diferentes apresentações clínicas, e abordar seus diferentes protocolos de tratamento. Foi realizada uma revista da literatura a partir das bases de dados Scielo, Google Acadêmico, Pubmed no período entre Agosto e Outubro de 2022. As palavras-chave utilizadas para a busca em português e inglês foram: osteonecrose, MRONJ, clinical protocols.

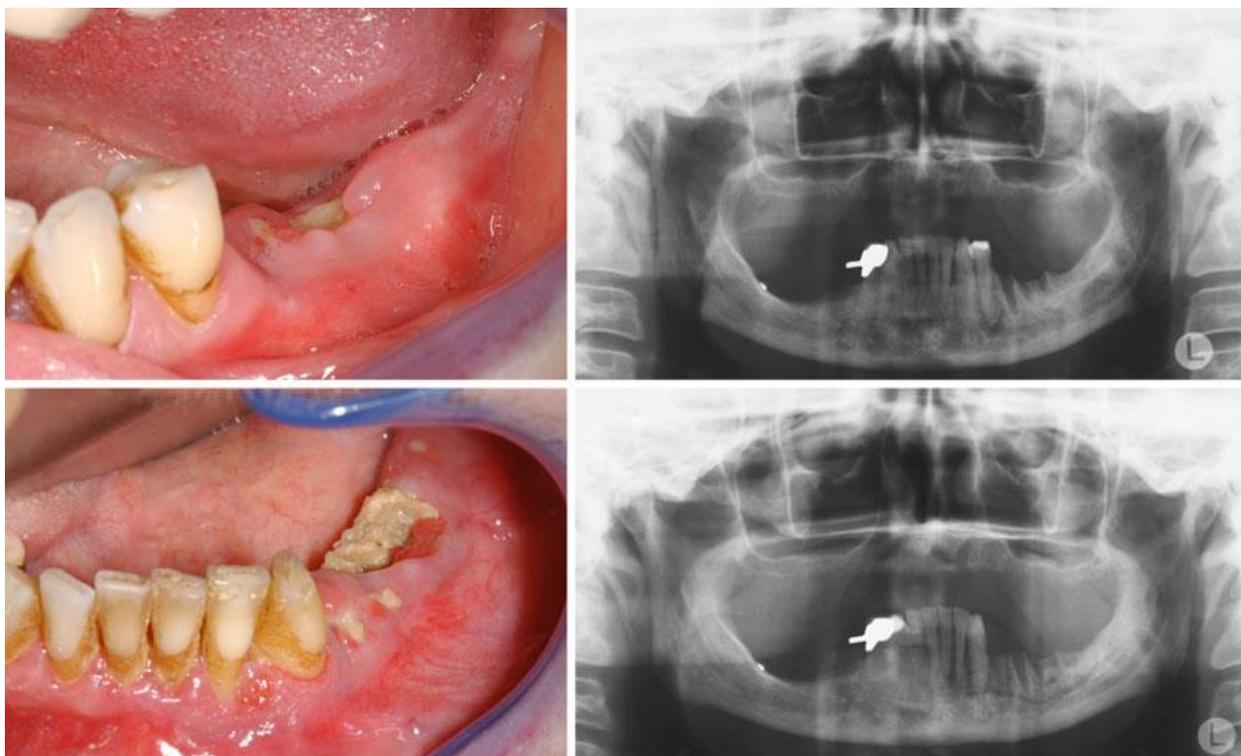
## **1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

Embora o grupo de medicamentos associados a osteonecrose dos maxilares estejam disponíveis para o uso clínico desde 1960, os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares foram relatados por Marx, em 2003. O autor apresentou um estudo com 36 pacientes com exposições ósseas dolorosas na mandíbula e/ou maxila, em uso de Pamidronato e Ácido zolendrônico, que não respondiam ao tratamento clínico-cirúrgico.

Inicialmente, acreditava-se que a osteonecrose dos maxilares estava associada apenas aos medicamentos do grupo dos bifosfonatos (BFs) e, portanto, foi descrita como

osteonecrose dos maxilares induzida por bifosfonatos, cuja sigla em inglês é BRONJ (bisphosphonate-related osteonecroses of the Jaw). No entanto, com o uso progressivo de outros agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos, somado a um aumento significativo do risco de desenvolvimento desta condição, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) resolveu renomeá-la como Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos, do inglês, Medication-Related Osteonecrosis of Jaw (MRONJ) (KHAN et al., 2015; RUGGIERO et al., 2014)

*Figura 1. Aparência clínica e radiológica da MRONJ*



*Fonte: OTTO, 2015*

Clinicamente, a característica mais evidente da MRONJ é a presença de osso exposto intra ou extraoral, associada a terapia atual ou prévia de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos. Radiologicamente, podem ser observados sinais como esclerose óssea, cavidades alveolares persistentes com a falta de preenchimento ósseo em locais de extrações, osteólise e sequestros ósseos (OTTO, 2015).

As drogas relacionadas a etiologia da MRONJ causam uma diminuição da capacidade de remodelação óssea, alterando o equilíbrio entre a deposição (atividade osteoblástica) e a reabsorção (atividade osteoclástica) do tecido ósseo. O desequilíbrio desse mecanismo leva ao desenvolvimento dessa condição (RIBEIRO et al., 2018). Além disso, outros fatores podem participar do processo da doença, entre eles: o efeito antiangiogêncio destes fármacos; a presença de patógenos específicos; a toxicidade dos tecidos moles e mais recentemente destaca-se, as inflamações locais e as consecutivas mudanças de pH do meio bucal (CAMINHA et al., 2019, OTTO, 2015). Embora a etiologia ainda não esteja totalmente esclarecida, é consenso o aspecto multifatorial desta condição. A prática de uma boa anamnese e o alinhamento à fatores de risco predisponentes são fundamentais e podem facilitar o diagnóstico (OTTO et al., 2010; RUGGIERO et al., 2022).

### **1.1. FATORES DE RISCO**

Além do mecanismo de ação dos fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, outros três fatores estão envolvidos no desenvolvimento da MRONJ. São eles: via de administração dos fármacos, fatores locais e fatores sistêmicos (RUGGIERO et al., 2014; SOUZA et al., 2019).

Cerca de 90% dos casos de MRONJ são relatados em pacientes portadores de metástases ósseas e em uso de BFs administrados por via intravenosa (IV). (OTTO et al., 2010; RUGGIERO et al., 2014).

Dentre os fatores locais associados ao desenvolvimento da MRONJ estão o uso de próteses mal adaptadas, a instalação de implantes, e mais comumente as exodontias, uma vez que a remodelação óssea é fundamental para a regeneração dos alvéolos e está comprometida pelo uso destes fármacos. Uma exposição óssea que seria de curta duração em pacientes regulares, não apresenta evolução normal em pacientes que fazem uso de antirreabsortivos ou antiangiogênicos, aumentando as chances de infecção e necrose na ferida ou espaço alveolar (MARIOTTI, 2008; REGEV; LUSTMANN; NASHEF, 2008)

Pacientes idosos e aqueles portadores de condições sistêmicas que diminuam o aporte de oxigênio nos tecidos, possuem maior propensão à doença. Ressalta-se a insuficiência renal crônica, a diabetes, a obesidade, a exposição a agente

quimioterápicos, o uso crônico de esteroides, além do tabagismo (FLIEFEL et al., 2015; VILELA-CARVALHO et al., 2018).

## **1.2. FÁRMACOS ANTIRREABSORTIVOS**

Os fármacos mais utilizados no tratamento de doenças que afetam o metabolismo ósseo são os bisfosfonatos e desonumabe. Ambos possuem a função de suprimir a ação osteoclástica através da diminuição da remodelação óssea, a fim de manter sua densidade mineral. No entanto, tais medicamentos possuem diferentes mecanismos de ação, impactam de maneiras diferentes no desenvolvimento da MRONJ, na dependência do tempo de utilização e da via de administração (Khan et al., 2015; Kuroshima et al., 2019).

### **1.2.1. Bifosfonatos**

Os bifosfonatos atuam na parte interna da matriz óssea, são análogos sintéticos do pirofosfato, inibidor natural da reabsorção. Agem interferindo nas vias de sinalização dos osteoclastos ou induzindo-os a apoptose e se acumulam nos cristais de hidroxiapatita. (BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011).

As diferentes potências dos BFs variam entre compostos que apresentam ou não o nitrogênio, sendo os BFS nitrogenados os que possuem maior incidência de MRONJ como efeito adverso (VILELA-CARVALHO et al., 2018). O quadro 1 mostra os principais nomes comerciais, indicações de uso e vias de administração, além das diferentes potências dos BFs, variando entre compostos que apresentam ou não o nitrogênio.

A forma de administração se dá por via oral (VO) ou intravenosa (IV), sendo os orais mais utilizados para o tratamento de osteoporose, e os intravenosos em tratamentos de condições associadas ao câncer, hipercalcemias e metástases ósseas (Kuroshima et al., 2019).

A incidência de MRONJ causada por BFs é de 1:143.000 pacientes/ano. Considerando o efeito dose dependente deste, o risco aumenta em 100 vezes para pacientes que o utilizam por via IV para o tratamento de câncer, quando comparado com a administração VO no tratamento de osteoporose. Além disso, a condição também se

mostra sítio dependente, sendo mais prevalente na maxila (73%) do que em mandíbula (22,5%) ou nos dois sítios ao mesmo tempo (4,5%) (RUGGIERO et al., 2022)

*Quadro 1 - Bifosfonatos: nomes comerciais, indicações, vias de administração, presença de nitrogênio e potência relativa.*

<b>Bifosfonato</b>	<b>Nome comercial</b>	<b>Indicações</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Presença de Nitrogênio</b>	<b>Potência Relativa</b>
Etidronato	Didronel ®	Doença de Paget	Oral	Não	1
Tiludronato	Skelid ®	Doença de Paget	Oral	Não	50
Alendronato	Fosamax ®	Osteoporose	Oral	Sim	1.000
Risendronato	Actonel ®	Osteoporose	Oral	Sim	1.000
Ibandronato	Bonviva ®	Osteoporose	Oral	Sim	1.000
Pamidronato	Aredia ®	Metástase Óssea	Intravenosa	Sim	1.000-5.000
Zolendronato	Acalasta ® / Zometa ®	Metástase Óssea	Intravenosa	Sim	10.000+

*Fonte: Adaptado de Marx, 2003.*

### **1.2.2. Desonumabe**

O desonumabe é um anticorpo monoclonal humano que se concentra no meio extracelular, tem como mecanismo de ação a neutralização do receptor ativador de fator RANKL (CHAVES; QUEIROZ; FALONI, 2018).

Alguns testes pré-clínicos apontam a eficácia da administração do desonumabe por via subcutânea, garantindo rápida inibição da reabsorção óssea, atingindo sua concentração plasmática máxima após 10 dias (Khan et al., 2015).

O quadro 2 apresenta os seus principais nomes comerciais, suas indicações e vias de administração.

Quadro 2 - Desonumabe: nomes comerciais, vias de administração e indicações

	Nome Comercial	Via de Administração	Indicações
<b>Desonumabe</b>	Prolia ®	Intravenosa	Osteoporose
	Xgeva ®		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas

*Adaptado de Chaves et al, 2018.*

Quando comparado aos BFs apresenta diversas vantagens, incluindo melhor tolerabilidade e diminuição da nefrotoxicidade. (KHAN et al., 2015; LOBEKK; DIJKSTRA; PEDERSEN, 2021).

### 1.3. FÁRMACOS ANTIANGIOGÊNICOS

A angiogênese caracteriza-se pela formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasos já existentes, e é importante para a progressão e metastização de tumores. Uma vez formado, o tumor necessita de oxigênio e nutrientes para se disseminar e passa a enviar sinais químicos para o organismo, sendo o fator de crescimento endotelial (VEGF) o mais relevante neste processo (OTTO et al., 2010; VILELA-CARVALHO et al., 2018).

Para inibir este processo são indicados os fármacos antiangiogênicos (AA), que tem como mecanismo de ação o bloqueio da ação direta ou indireta do VEGF. As medicações anti-VEGF podem ser classificadas em anticorpos monoclonais (bevacizumabe), que atuam impedindo a ligação entre o VEGF e as células, ou inibidoras de tirosina-quinase (suntinibe), que atuam de forma endógena, impedindo que os receptores de VEGF enviem sinalização para a as células endoteliais (OTTO, 2015).

Uma vez inibida, a angiogênese diminui o fluxo sanguíneo dos ossos maxilares, interferindo no seu processo de reparo e resultando em contaminação bacteriana do osso exposto. O tempo de aparecimento da lesão varia de acordo com o tipo e a dose dos AA, e quanto maior a duração da terapia e mais idoso for o paciente, maiores os riscos (Caminha et al., 2019).

#### 1.4. MODALIDADES DE TRATAMENTO PARA MRONJ

Ainda que alguns autores apresentem resultados promissores frente ao tratamento da MRONJ a literatura demonstra uma carência de protocolos de tratamento bem definidos (CAMINHA et al., 2019).

Em suma, as opções de tratamento têm por objetivo a eliminação da dor, controle da infecção dos tecidos moles e duros, e prevenir ou minimizar a ocorrência de necrose óssea, resgatando assim a qualidade de vida dos pacientes (RIBEIRO et al., 2018).

Em função dos primeiros relatos da doença estarem associados à exodontias (MARX, 2003), os procedimentos cirúrgicos eram considerados prejudiciais, podendo contribuir para uma maior exposição óssea, piora dos sintomas e fraturas patológicas da mandíbula (KHAN et al., 2015).

Atualmente a literatura revista demonstra resultados exitosos tanto frente ao tratamento conservador quanto ao invasivo, a depender do estágio da doença (LOBEKK; DIJKSTRA; PEDERSEN, 2021).

Desde 2014, a AAOMS propõe um sistema de estadiamento da MRONJ (quadro 3).. A organização sugere a adoção do sistema como requisito para a eleição do tratamento e como um guia para a determinação de aspectos clínicos e radiográficos (Ruggiero et al, 2014).

Muitas variáveis podem contribuir para a escolha do tratamento, incluindo fatores como idade, sexo e o motivo pelo qual o paciente está sob esta terapia medicamentosa (osteoporose, metástase, câncer de mama, mieloma múltiplo, bem como estágio da doença e expectativa de vida. Estas especificidades influenciam no curso da MRONJ e por isso o julgamento clínico deve orientar a abordagem de tratamento individualmente (KHAN et al., 2015).

Embora a infecção local dos ossos e tecidos moles não sejam apontados como um fator etiológico expressivo da MRONJ, é comum a colonização destes sítios, principalmente à presença de osso exposto ou falta de cooperação do paciente acerca da higiene bucal. Por isso, seja no manejo conservador ou invasivo ou até mesmo em terapias adjuvantes está recomendada a associação com antibióticos (ALMEIDA et al., 2021; OTTO, 2015; RUGGIERO et al., 2014).

Quadro 3 - Estadiamento e estratégias de tratamento da OMAM proposto pela AAOMS (continua)

Estágios	Características	Tratamento
<b>Estágio 0:</b>	Pacientes sem evidência de exposição óssea; alterações radiográficas. <b>Sintomas:</b> Odontalgia sem causa aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da ATM, dor no seio maxilar (podendo ser associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar, função neurossensorial alterada.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientar a higiene</li> <li>- Educação do paciente (esclarecer riscos):</li> <li>- Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos a base de penicilina</li> </ul>
<b>Estágio 1:</b>	Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidência de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orientações de higiene</li> <li>- Educação do paciente</li> <li>- Enxaguantes bucais com ação antibacteriana</li> <li>- Acompanhamento clínico trimestral</li> <li>- Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório</li> <li>- Analgésicos</li> <li>- Revisão das indicações da terapia continuada com BPs</li> </ul>
<b>Estágio 2:</b>	Osso necrótico e exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fístulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enxaguantes bucais com ação antibacteriana</li> <li>- Analgésicos</li> <li>- Irrigar local com clorexidina ou PVPI</li> <li>- Antibióticos a base de penicilina</li> <li>- Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para controlar a infecção</li> </ul>
<b>Estágio 3:</b>	Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Enxaguantes bucais de ação antibacteriana</li> <li>- Antibióticos a base de penicilina</li> <li>- Analgésicos</li> <li>- Debridamento cirúrgico ou ressecção.</li> </ul>

Fonte: Adaptado de Ruggiero et al, 2014.

A maioria das bactérias isoladas tem sido sensíveis a medicamentos do grupo das penicilinas, no entanto, para pacientes alérgicos estão indicadas as associações com metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina. As culturas de microrganismos devem ser analisadas para ajuste do regime antibiótico (PAIVA et al., 2021; RUGGIERO et al., 2022).

#### **1.4.1. MANEJO CONSERVADOR**

O manejo conservador apresenta resultados promissores em pacientes em estágio 0 e 1 (RUGGIERO et al., 2014). Nesta modalidade de tratamento deve-se instituir a instrução de higiene oral e manutenção da saúde bucal (Montebugnoli et al., 2007). O tratamento restaurador e de doenças periodontais ativas, bem como uso tópico de enxaguantes antimicrobianos devem ser empregados. Por vezes, a terapia antibiótica sistêmica pode ser necessária e quando indicada, antibióticos do grupo das penicilinas com ou sem associações, são os preferidos (PAIVA et al., 2021; RUGGIERO et al., 2014).

Embora essa modalidade de tratamento apresente potencial para aliviar os sintomas a longo prazo, não necessariamente leva a resolução da doença. O manejo conservador passa a ser contraindicado quando há progressão da doença, ou a dor deixa de ser controlada (KHAN et al., 2015).

#### **1.4.2. TRATAMENTO CIRÚRGICO**

As técnicas cirúrgicas são divididas em locais e radicais, e sua escolha se dará a depender da extensão da lesão a ser tratada. As cirurgias radicais e locais apresentam, respectivamente, sucesso em 67% e 53 % dos casos (RIBEIRO et al, 2028) .

A técnica cirúrgica local é empregada em lesões restritas ao osso alveolar e pode ser realizada ambulatorialmente. Lesões que avançam para além do segmento alveolar, devem ser tratadas pela técnica radical em ambiente hospitalar (Almeida et al., 2021). A manipulação cirúrgica deve incluir uma incisão ampla o suficiente para permitir a remoção do osso necrótico e a regularização de arestas ósseas, a fim de permitir o fechamento primário da ferida, sem prejuízo dos tecidos moles (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013).

O uso de soluções antimicrobianas tais como clorexidina e iodopovidona (PVPI) é sugerido na irrigação das feridas cirúrgicas. O uso de substâncias antimicrobianas garante a manutenção da ferida cirúrgica e minimizam infecções secundárias (KHAN et al., 2015; OTTO, 2015; RIBEIRO et al., 2018; RUGGIERO et al., 2022).

Na presença de uma fratura patológica da mandíbula ou em grandes defeitos residuais, as reconstruções podem exigir enxertos de tecido composto microvascular ou a construção de um dispositivo obturador (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013).

### **1.4.3. FÁRMACOS INDICADOS NO TRATAMENTO DA MRONJ**

O emprego da Pentoxifilina associada ao Tocoferol (protocolo PENTO), tem sido sugerido como terapia alternativa no manejo da MRONJ (CAVALCANTE; TOMASETTI, 2020; DE CARVALHO E et al., 2021).

A Pentoxifilina é um inibidor da enzima fosfodiesterase e é utilizada no tratamento de doenças vasculares periféricas. O Tocoferol, uma isoforma da vitamina E, atua como um agente antioxidante e com propriedades anti-inflamatórias (GRISAR et al., 2016).

A principal vantagem do protocolo PENTO está em melhorar o fluxo sanguíneo periférico e da microcirculação, levando mais oxigênio e nutrientes para o processo de cicatrização óssea. Como desvantagem, destaca-se os efeitos adversos, entre eles a dor epigástrica, insônia, diarreia e náuseas, que podem comprometer a adesão do paciente ao tratamento. (HEIFETZ-LI et al., 2019)

A ação farmacológica do Cilostazol se assemelha a da Pentoxifilina. Entretanto, apresenta efeitos adversos mais brandos e menos incidentes (Delfrate et al., 2022). A associação de Cilostazol com Tocoferol parece promissora no tratamento da MRONJ (DE CARVALHO E et al., 2021a; GRISAR et al., 2016).

Embora apresentem ótimos resultados, mais estudos são necessários para que essas associações sejam referenciadas como padrão ouro no tratamento da MRONJ (HEIFETZ-LI et al., 2019).

### **1.4.4. OZÔNIOterapia**

A ozônioterapia tem sido empregada no manejo de diversas patologias do complexo maxilo-facial. Sua aplicação pode ser tópica, em forma de água, gás ou óleo (VILELA-CARVALHO et al., 2018). Por insuflação retal, a resposta imunológica destes pacientes é estimulada. Pode ser caracterizada como uma terapia de suporte, associada ao tratamento cirúrgico em pacientes com MRONJ tratados previamente sem sucesso (Ripamonti et al., 2012).

O ozônio ativa a circulação sanguínea, melhorando os processos de diapedese e fagocitose, particularmente em vasos sanguíneos de pequeno calibre, tais como os encontrados nos maxilares. Possui propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, melhoram o aporte de oxigênio e a neoangiogênese em infecções ósseas, feridas em pele e mucosa (Brozoski et al., 2013).

A terapia com água ozonizada inclui enxágues bucais diários e irrigações intraorais semanais com 4mg/L de ozônio aquoso (BROZOSKI et al., 2013).

A insuflação tópica de gás O<sub>3</sub>, a cada três dias, por no mínimo 10 sessões em cada área acometida, induz a expulsão espontânea do sequestro ósseo (RIPAMONTI et al., 2012).

A associação de Azitromicina (500mg/dia durante 10 dias), limpeza do osso exposto com um raspador ultrassônico, e 10 aplicações de óleo ozonizado por 10 minutos .....

## **2. DISCUSSÃO**

Diversos estudos consideram a MRONJ uma patologia multifatorial, embora a sua etiologia ainda não esteja totalmente elucidada. Apontam como principal fator para o seu desenvolvimento o desequilíbrio na remodelação óssea ocasionada pelos fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos. Em associação a inflamações e infecções bucais e frente a procedimentos invasivos no complexo maxilofacial poderão resultar em lesões de difícil cicatrização e com manejo delicado. (RIBEIRO et al., 2018, CADE OS OUTROS AUTORES???)

Quando a osteonecrose está associada ao uso de BFs, frequentemente, os pacientes foram submetidos a terapia medicamentosa por via intravenosa. Isto pode ser explicado por que, quando administrados por esta via, possuem biodisponibilidade cerca de 100 vezes superior a aqueles de uso oral (OTTO et al., 2010; RUGGIERO et al., 2014). Como os BFs tendem a se acumular nos cristais de hidroxiapatita, possuem uma meia vida

longa e após a interrupção do uso do fármaco, a reversão dos seus efeitos fica retardada (BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011). Por outro lado, quando o desonumabe está envolvido, diante da supressão da terapia, seus efeitos são rapidamente revertidos, pois possuem baixa afinidade à hidroxiapatita e meia vida curta (KHAN et al., 2015; LOBEKK; DIJKSTRA; PEDERSEN, 2021).

A interrupção do tratamento, ou drug holiday não tem impacto comprovado no comportamento doença ou do tratamento (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013), e por unanimidade é considerada desnecessária, face aos efeitos prolongados destes fármacos. Além disso, pode aumentar o risco de reincidência ou agrave da doença que o levou a usar a medicação (ALMEIDA et al. (2021) e VILELA-CARVALHO et al. (2018).

Embora, em 2014, a AAOMS tenha proposto um sistema de estadiamento da MRONJ como base para a escolha do tratamento, até este momento, não há um protocolo de tratamento unificado para esta condição (Ruggiero et al, 2014).

O tratamento conservador, pautado na preservação, instruções de higiene oral e uso de enxaguantes bucais a base de clorexidina a 0,12%, se aplica a grande maioria dos pacientes, com resultados satisfatórios nos estágios iniciais da MRONJ (KHAN et al. (2015). Além disso, possui baixo custo, mesmo quando associados a terapia medicamentosa com pentoxifilina e tocoferol ou cilostazol e tocoferol, é bem tolerado pelos pacientes e mais aceito por eles, quando comparado ao tratamento cirúrgico (CAVALCANTE; TOMASETTI (2020). Por outro lado, OTTO, 2015 afirma que o tratamento conservador possui taxa de sucesso inferior ao tratamento cirúrgico (20% e 80% respectivamente), e sugere o tratamento cirúrgico até mesmo para pacientes em estágio 0 e 1. Na mesma direção, outros autores consideram o tratamento cirúrgico por ressecções, aliado a terapia tecidual, a melhor modalidade de tratamento nos pacientes a partir do estágio 2 da doença (RIBEIRO et al. 2018; (BROZOSKI et al., 2013; DE JESUS et al., 2019; REGEV; LUSTMANN; NASHEF, 2008; RIPAMONTI et al., 2012)

Independente da modalidade de tratamento abordada, KHAN et al., 2015 e RUGGIERO et al., 2022 apontam a associação com antibióticos como abordagem ímpar no controle das infecções que podem surgir devido as exposições ósseas. Classificam ainda, o grupo das penicilinas como preferidos, porém com a possibilidade de uso de metronidazol, ou clindamicina em pacientes alérgicos.

Deve-se ponderar o tratamento cirúrgico radical nos pacientes idosos, face a comorbidades associadas e baixa tolerância a procedimentos invasivos. Nestes casos, o tratamento conservador é útil na manutenção da qualidade de vida do paciente e na remissão dos sintomas (CAMINHA et al. (2019) .

Mais estudos são necessários para a instituição de um protocolo universal de tratamento da MRONJ. Do mesmo modo, as terapias adjuvantes como ozonioterapia, laserterapia, oxigenoterapia hiperbárica, entre outras, embora demonstrem bons resultados, necessitam de ensaios clínicos para a comprovação de eficácia (BROZOSKI et al., 2013; RIPAMONTI et al., 2011, 2012; SOUZA et al., 2019).

### **3. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

De acordo com a literatura revista podemos concluir que:

- Muitas modalidades de tratamento da MRONJ são propostas e se mostram eficientes no controle da dor e na manutenção da qualidade de vida dos pacientes envolvidos.
- A literatura mostra uma tendência pelo tratamento cirúrgico quando comparado ao conservador.
- As terapias alternativas e associativas auxiliam no tratamento, mas ainda são necessários estudos para comprovar sua eficácia.
- A MRONJ é uma condição de difícil manejo e portanto, o conhecimento de fatores de risco e a adoção de medidas preventivas devem ser adotadas.
- Embora em 2014 a AAOMS tenha proposto um protocolo de tratamento baseado no estadiamento da lesão, é preciso unificar esse protocolo.
- Como se trata de uma condição multifatorial, o tratamento deve ser abranger múltiplas especialidades a fim de oferecer um atendimento eficaz, interdisciplinar e integral ao paciente, restituindo a sua qualidade de vida.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA, A. C. de, Paulo, L. F. B. de, Vasconcelos, L. S., & Lima, L. B. (2021). Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura. *Research, Society and Development*, 10(2), e4210212168. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12168>
2. BARON, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692. <https://doi.org/10.1016/J.BONE.2010.11.020>
3. BROZOSKI, M. A., Lemos, C. A., Nálcerio-Homem, M. da G., & Deboni, M. C. Z. (2013). Adjuvant aqueous ozone in the treatment of bisphosphonate induced necrosis of the jaw: report of two cases and long-term follow-up. *Minerva Stomatologia*, 1–7.
4. CAMINHA, R., Chicrala, G., Soares Junior, L., & da Silva Santos, P. (2019). *Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos* (Vol.17, Issue3). [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.31744/einstein\\_journal/2019RW4628](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RW4628)
5. CAVALCANTE, R. C., & Tomasetti, G. (2020). Pentoxifylline and tocopherol protocol to treat medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic literature review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 48(11), 1080–1086. <https://doi.org/10.1016/J.JCMS.2020.09.008>
6. CHAVES, R. A. da C., Queiroz, T. P., & Faloni, A. P. de S. (2018). Bifosfonatos e desonumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *Revista Brasileira Multidisciplinar - ReBraM*, 21(2), 66–80.
7. DE CARVALHO E, F., Bertotti, M., Migliorati, C. A., & Rocha, A. C. (2021). Cilostazol and Tocopherol in the Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Insights From a Case Report. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(12), 2499–2506. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2021.06.036>
8. DE JESUS, A. P., Sousa Filho, F. S., Cardoso, J. A., Cânciao, A. V., Simões, C. C., & de Farias, J. G. (2019). Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista Da Faculdade de Odontologia - UPF*, 24(1), 22–30. <https://doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8790>

9. DELFRATE, G., Mroczek, T., Mecca, L. E. A., Andreis, J. D., Fernandes, D., Lipinski, L. C., Claudino, M., & Franco, G. C. N. (2022). Effect of pentoxifylline and  $\alpha$ -tocopherol on medication-related osteonecrosis of the jaw in rats: Before and after dental extraction. *Archives of Oral Biology*, 137.  
<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2022.105397>
10. FLIEFEL, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: A systematic review. In *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 44, Issue 5, pp. 568–585). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>
11. GRISAR, K., Schol, M., Schoenaers, J., Dormaar, T., Coropciuc, R., vander Poorten, V., & Politis, C. (2016). Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(12), 1592–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.016>
12. HEIFETZ-Li, J. J., Abdelsamie, S., Campbell, C. B., Roth, S., Fielding, A. F., & Mulligan, J. P. (2019). Systematic review of the use of pentoxifylline and tocopherol for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. In *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* (Vol. 128, Issue 5, pp. 491-497.e2). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.08.004>
13. KHAN, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. In *Journal of Bone and Mineral Research* (Vol. 30, Issue 1, pp. 3–23). John Wiley and Sons Inc.  
<https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
14. KUROSHIMA, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of Oral Biosciences*, 61(2), 99–104.  
<https://doi.org/10.1016/J.JOB.2019.03.005>
15. LOBEKK, O. K., Dijkstra, W., & Pedersen, T. (2021). 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*, 132(6), 671–679. <https://doi.org/10.1016/J.OOOO.2021.09.009>
16. MARIOTTI, A. (2008). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. In *Journal of Dental Education*.
  17. MARX, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic [1]. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
  18. MONTEBUGNOLI, L., Felicetti, L., Gissi, D. B., Pizzigallo, A., Pelliccioni, G. A., & Marchetti, C. (2007). Biphosphonate-associated osteonecrosis can be controlled by nonsurgical management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(4), 473–477. <https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2007.01.008>
  19. MOURÃO, C., Moura, A., & Manso, J. (2013). Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: Revisão da literatura. In *Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço*, v (Vol. 42, Issue 2).
  20. OLIVEIRA, K., & Silva Da Conceição, L. (2020). A atuação do cirurgião-dentista frente à osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. In *Facit Business and Technology Journal Original Article* (Vol. 14, Issue 2).
  21. OTTO, S. (2015). *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*. [https://doi.org/10.1007/978-3-662-43733-9\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-662-43733-9_7)
  22. OTTO, S., Hafner, S., Mast, G., Tischer, T., Volkmer, E., Schieker, M., Stürzenbaum, S. R., von Tresckow, E., Kolk, A., Ehrenfeld, M., & Pautke, C. (2010). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 1158–1161. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.079>
  23. PAIVA, C. L. de O. C., Silva, N. M. M., Oliveira, T. A. de, Souza, J. A. N. de, Pereira, G. M. de A., & Souza Júnior, F. de A. de. (2021). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos: Revisão sistemática. *Research, Society and Development*, 10(5), e15510514740. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i5.14740>

24. REGEV, E., Lustmann, J., & Nashef, R. (2008). Atraumatic Teeth Extraction in Bisphosphonate-Treated Patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(6), 1157–1161. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.059>
25. RIBEIRO, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(1), 102–108. <https://doi.org/10.1016/J.BJORL.2017.05.008>
26. RIPAMONTI, C. I., Cislighi, E., Mariani, L., & Maniezzo, M. (2011). Efficacy and safety of medical ozone (O<sub>3</sub>) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncology*, 47(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/J.ORALONCOLOGY.2011.01.002>
27. RIPAMONTI, C. I., Maniezzo, M., Boldini, S., Pessi, M. A., Mariani, L., & Cislighi, E. (2012). Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *Journal of Bone Oncology*, 1(3), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2012.08.001>
28. RUGGIERO, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). AAOMS position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 72, Issue 10, pp. 1938–1956). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
29. RUGGIERO, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons’ Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. In *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* (Vol. 80, Issue 5, pp. 920–943). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
30. SOUZA, S. L. X. de, Pereira De Lima, M., Almeida De Lima Júnior, J., Venâncio, R., Dantas, F., & Euzébio Da Costa Neto, R. (2019). *Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM)*.
31. VILELA-CARVALHO, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações:

Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontología*, 31(2), 48–63.

<https://doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5>