



## Osteonecrose Mandibular Relacionada a Medicamento

Pedro Augusto Barbosa Silva <sup>1</sup>, Mayara Leal Jaccoud <sup>2</sup>, Mateus de Grise Barroso da Silva <sup>3</sup>, Isley Santos da Silva <sup>4</sup>, Dayane Cristina dos Reis Fonseca Santos <sup>5</sup>, Camila Rafaelly Leite Barros <sup>6</sup>, Arthur Vieira Cupolillo <sup>7</sup>, Kaylane Moreira Lima de Abreu <sup>8</sup>, João Vitor Ferro Mileski <sup>9</sup>, Lyandra Iris Luz De Carvalho <sup>10</sup>, Ana Clara Epifânio Jácome da Rocha <sup>11</sup>, Luana Vitória da Silva Lima <sup>12</sup>

### Artigo de Revisão

#### RESUMO

**Introdução:** A osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos (ONMRM) é caracterizada pela exposição do osso que não cicatriza em um período maior que 8 semanas em pacientes com histórico de exposição à radiação na cabeça e pescoço ou em pacientes em uso contínuo de agentes antirreabsortivo ou antiangiogênicos e sem histórico de exposição. **Objetivo:** Analisar os fármacos associados a essa osteonecrose maxilar e o tratamento dessa condição. **Material e Método:** Trata-se de uma revisão narrativa dos últimos 5 anos, do período de 2019 a 2024, utilizando a base de dados do Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) e Medline com os descritores: "osteonecrose" "manejo" "tratamento" "conduta". Os artigos foram submetidos aos critérios de seleção, sendo selecionado artigos que se relacionavam as temáticas propostas para pesquisa. **Resultado e Discussão:** As principais classes de fármacos relacionados a ONMRM são os bifosfonatos, denosumabe e agentes antiangiogênicos. Essa doença, na maioria das vezes, cursa de modo assintomático. Em estágios mais tardios pode manifestar com dor e secreção purulenta, além da possibilidade de surgir fístulas intra ou extra orais. O tratamento dessa condição pode ser dividido em tratamento conservador e tratamento cirúrgico. O tratamento conservador é destinado aos estágios iniciais da doença, já o tratamento cirúrgico é destinado aos estágios mais avançados. O tratamento cirúrgico apresenta maior efeito curativo nos estágios mais avançados quando se comparado ao tratamento conservador. **Conclusão:** Nessa perspectiva, evidencia-se que os fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos estão associados ao desenvolvimento dessa condição. Além disso, nota-se que o tratamento dessa condição vai desde o tratamento conservador, até o cirúrgico.

**Palavras-chave:** Osteonecrose, Tratamento, Medicamentos

## Medication-related osteonecrosis of the jaw

### ABSTRACT

**Introduction:** Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is characterized by the exposure of bone that fails to heal over a period longer than 8 weeks in patients with a history of head and neck radiation exposure or those on continuous use of antiresorptive or antiangiogenic agents, even without a history of exposure. **Objective:** To analyze the drugs associated with this jaw osteonecrosis and the treatment of this condition. **Material and Method:** This is a narrative review of the last 5 years, from 2019 to 2024, using the databases of Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS) and Medline with the descriptors: "osteonecrosis," "management," "treatment," and "conduct." The articles were submitted to selection criteria, with articles selected based on their relevance to the proposed research themes. **Results and Discussion:** The main drug classes associated with MRONJ are bisphosphonates, denosumab, and antiangiogenic agents. This condition often presents asymptotically. In later stages, it can manifest with pain and purulent discharge, with the possibility of intra- or extraoral fistulas. Treatment can be divided into conservative and surgical approaches. Conservative treatment is aimed at the early stages of the disease, while surgical treatment is reserved for more advanced stages. Surgical treatment shows a higher curative effect in advanced stages compared to conservative treatment. **Conclusion:** It is evident that antiresorptive and antiangiogenic drugs are associated with the development of this condition. Furthermore, the treatment of this condition ranges from conservative to surgical approaches.

**Keywords:** Osteonecrosis, Treatment, Medications

#### Instituição afiliada:

- 1- Universidade Federal de Jataí -UFJ
- 2- UDF - Centro Universitário do Distrito Federal
- 3- Graduado pela Universidade do Estado do Pará - UEPA
- 4- Universidade Estadual de Feira de Santana
- 5- Pós-graduação: DNA POS LATO SENSU
- 6- Universidade Estadual da Paraíba- UEPB
- 7- União Metropolitana de Educação e Cultura - Unime
- 8- Universidade Federal de Campina Grande
- 9- UNOESC - Universidade do Oeste de Santa Catarina
- 10- Universidade Federal do Maranhão - UFMA
- 11- Ceuma- Campus Imperatriz
- 12- Centro Universitário Faminas- UNIFAMINAS

**Dados da publicação:** Artigo recebido em 30 de Junho e publicado em 20 de Agosto de 2024.

**DOI:** <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n8p-3033-3041>

**Autor correspondente:** Pedro Augusto Barbosa Silva [pedro\\_qsia321@outlook.com](mailto:pedro_qsia321@outlook.com)

## **INTRODUÇÃO**

A osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos (ONMRM) é uma condição incomum, porém grave, sendo caracterizada pela exposição do osso que não cicatriza em pacientes sem histórico de exposição à radiação na cabeça e pescoço e com histórico ou uso contínuo de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênico (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

Inicialmente essa condição foi evidenciada em pessoas fazendo uso de bifosfonatos (PARDO-ZAMORA *et al.*, 2021). Posteriormente se notou uma presença aumentada de osteonecrose em pacientes tratados com medicamentos diferentes, como no caso do denosumabe (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

Os bisfosfonatos são exemplos de fármacos antirreabsortivos responsáveis por modular o metabolismo ósseo por meio da inibição da reabsorção óssea (Pardo-Zamora *et al.*, 2021). Além disso, esses fármacos apresentam efeito antiangiogênico (Pardo-Zamora *et al.*, 2021). Uma das possíveis indicações desses fármacos, por exemplo, é o tratamento da osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget e metástases ósseas (Pardo-Zamora *et al.*, 2021). O denosumabe é outro fármaco que apresenta esse efeito antirreabsortivo e que pode ser utilizado também para o tratamento dessas doenças, este fármaco inibe o RANKL que é responsável pela função osteoclastica e logo, reabsorção óssea, sendo, muitas vezes, utilizado para redução risco de fraturas em pacientes com osteoporose (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

Os medicamentos antiangiogênicos são responsáveis por interferir na formação de novos vasos sanguíneos (Pardo-Zamora *et al.*, 2021). Eles têm certa eficácia no tratamento de tumores gastrointestinais, neuroendócrinos e outras malignidades, porém estão relacionados também a um aumento das chances de osteonecrose mandibular (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

O paciente para ser considerado portador da osteonecrose mandibular associado a medicamentos, de acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais, precisa apresentar um histórico de tratamento atual ou anterior a esses agentes antirreabsortivos ou antiangiogênico, não apresentar histórico de metástase ósseas ou radioterapia maxilar e apresentar fístula extraoral maxilofacial ou fistula óssea intraoral de modo persistente por um período maior que 8 semanas (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

O objetivo do trabalho é analisar os fármacos associados a essa osteonecrose maxilar e o tratamento dessa condição.

## **METODOLOGIA**

Refere-se a uma revisão narrativa dos últimos 5 anos, do período de 2019 a 2024, onde foram utilizadas as bases de dados: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECs) e Medline. Os descritores utilizados foram "osteonecrose" "manejo" "tratamento" "conduta". Com a busca foram encontrados 30 artigos, sendo eles

submetidos aos critérios de seleção. Além disso, utilizou-se um documento do Manual MSD.

Os critérios de inclusão foram: artigos independentes do idioma do período de 2019 a 2024 e que apresentavam relação com as temáticas propostas para pesquisa, incluindo artigos de revisão, relato de caso e metanálise. Os critérios de exclusão foram: artigos que não se relacionavam à proposta estudada, artigos duplicados e que não se adequaram aos critérios de inclusão.

Após a seleção restaram 7 artigos, além do manual da MSD. Os artigos foram submetidos a uma análise minuciosa para coleta de dados. Os resultados foram mostrados de forma descritiva.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

As principais classes de fármacos relacionados a ONMRM são os bifosfonatos, denosumabe e agentes antiangiogênicos (Goodman, 2023). Essa condição pode ocorrer de modo espontâneo, relacionado à extração dentária ou traumatismo (Goodman, 2023). Em até 75% casos é relacionado a mandíbula em virtude do curso de suprimento sanguíneo para mandíbula inferior (Goodman, 2023).

A maioria dos casos dessa doença está associado a pacientes tratados com altas doses de bifosfonatos (Goodman, 2023). A um risco maior nos pacientes que receberam fármacos antirreabsortivos para o tratamento de doenças metastáticas quando se comparados aos que receberam fármacos para osteoporose (Goodman, 2023).

Essa condição cursa de modo assintomático por um longo período (Goodman, 2023). Em estágios mais tardios cursa com dor e secreção purulenta do osso que se encontra exposto na mandíbula ou, menos frequentemente, na maxila (Goodman, 2023). Há possibilidade de surgimento de fístulas intra ou extra orais (Goodman, 2023). O diagnóstico é feito pela anamnese e exame físico (Goodman, 2023).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais classifica nos seguintes estágios (AAOMS) (tabela 1) (Pardo-Zamora *et al.*, 2021):

**Tabela 1: Graus ou estágios de ONMRM de acordo com a AAOMS**

ONMRM	Descrição
<b>Em risco:</b>	Ausência de osso necrótico aparente em pacientes tratados com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos
<b>Grau 0</b>	Sem exposição óssea necrótica, mas com achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas inespecíficos.
<b>Grau 1</b>	Exposição de osso necrótico e fístulas. Paciente assintomático e sem sinais de infecção.
<b>Grau 2</b>	Exposição de osso necrótico e fístulas, além de sinais de infecção (dor, eritema com/sem drenagem purulenta).

**3ª série.** Exposição de osso necrótico e fístulas associadas a dor, infecção e  $\geq 1$  dos seguintes: osso necrótico exposto além do osso alveolar, fístula extraoral, comunicação oroantral ou oronasal ou osteólise.

**Fonte:** Treatment of Stage 2 Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series, 2021.

O tratamento para a condição varia conforme o estágio que se encontra a osteonecrose (tabela 2) (Pardo-Zamora *et al.*, 2021).

Tabela 2: Tratamentos recomendados de acordo com o grau ou estágio da ONMRM

<b>Notas</b>	<b>Tratamento</b>
<b>MRONJ</b>	
<b>Em risco:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Nenhum tratamento indicado.</li><li>• Educação preventiva do paciente</li></ul>
<b>Grau 0</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tratamento sistêmico (Analgésicos e antibióticos).</li></ul>
<b>Grau 1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Seguimento clínico ( enxaguantes bucais antibacterianos trimestrais).</li><li>• Educação do paciente e revisão das indicações para terapia contínua com bifosfonatos.</li></ul>
<b>Grau 2</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Antibióticos.</li><li>• Enxaguante bucal antibacteriano.</li><li>• Tratamento da dor.</li><li>• Desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infecção.</li></ul>
<b>3ª série.</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Enxaguante bucal antibacteriano.</li><li>• Terapia com antibióticos e controle da dor.</li><li>• Desbridamento cirúrgico ou ressecção para aliviar infecção e dor a longo prazo.</li></ul>

**Fonte:** Treatment of Stage 2 Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series, 2021.

O possível evento adverso que pode ser evidenciado com uso dos fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos, como já descrito, é a ONMRM, sendo uma condição que tem uma repercussão importante na qualidade de vida do paciente (Soutome *et al.*, 2021). O tratamento para essa condição pode ser por via conservadora ou cirúrgica (Soutome *et al.*, 2021).

O tratamento conservador se dá por medidas que incluem enxaguantes bucais antimicrobianos ou antibióticos (Soutome *et al.*, 2021). O tratamento cirúrgico pode ser mais conservador ou com medidas mais invasivas que incluem, por exemplo, ressecção em bloco do osso necrótico ou fechamento do tecido mole ou elevação do retalho da mucosa (Soutome *et al.*, 2021). As medidas mais invasivas são indicadas nos casos de sintomas persistentes ou que afetam um adequado funcionamento mesmo com o tratamento conservador (Soutome *et al.*, 2021). Estudos apontam que o tratamento cirúrgico apresenta resultados superiores ao conservador (Soutome *et al.*, 2021). A relatos de medidas adicionais ao tratamento cirúrgico como no caso terapia a laser ou aplicação de concentrado de plaquetas autólogo local (Lobekk, 2021).

Pacientes com câncer que receberam altas doses de agentes antirreabsortivos e que tiveram evidências de reação periosteal se notou piores respostas ao tratamento da ONMRM (Soutome *et al.*, 2021).

Para escolha da modalidade de tratamento se deve levar em conta uma variedade de fatores que incluem o estágio da doença, duração do tratamento antirreabsortivo, tipo de medicamento usado, doenças primárias, além da idade e comorbidades do paciente (Lobekk, 2021). Pacientes com altas doses de tratamento de antirreabsortivo, provavelmente, apresentam comorbidades associadas e histórico médico mais complexo, podendo influenciar na escolha do tratamento (Lobekk, 2021).

O tratamento conservador é preferível nos estágios iniciais da doença e menos complexos, sendo o tratamento cirúrgico utilizado nos estágios mais avançados (Lobekk, 2021).

A terapia conservadora é preferível, principalmente, nos estágios 0 ou 1 (Varidel, 2022). O tratamento inclui tanto tratamento local, como sistêmica (Varidel, 2022). Localmente medidas como higiene oral são importantes (Varidel, 2022). O uso de enxaguante bucal à base de clorexidina pode ser utilizado objetivando ação antimicrobiana tópica em volta da boca (Varidel, 2022). A analgesia e a antibioticoterapia sistêmica é utilizada com frequência nesses pacientes (Varidel, 2022). A teriparatida pode ser usada no tratamento dessa doença nos casos leves por agir como um medicamento osteoanabólico, podendo promover a formação óssea e logo, aumentar as chances de resolução da osteonecrose (Varidel, 2022). Convém frisar que a teriparatida é contraindicada nos casos nos pacientes com histórico de radiação ou metástase óssea, em virtude do risco de progressão para malignidade (Varidel, 2022).

Os agentes antiangiogênicos também estão associados ao desenvolvimento da osteonecrose, eles podem ser divididos em: Inibidores da tirosina quinase (sunitinibe, sorafenibe e pazopanibe) e Agentes biológicos proteicos (anticorpos monoclonais) (Sacco *et al.*, 2022). Notou-se nesses pacientes com ONMRM o papel importante dos

procedimentos invasivos, como extração dentária, como um dos fatores causais, seguido pela forma espontânea (SACCO *et al.*, 2022).

A amoxicilina/ ácido clavulânico e metronidazol são os antibióticos de amplo espectro considerados de primeira linha para o tratamento (Albanese *et al.*, 2020). O tratamento conservador para redução da inflamação da mucosa e dor é importante não só para o tratamento nos estágios iniciais, como também nos estágios avançados em que o paciente apresenta condições que inviabilizam o tratamento cirúrgico, entrando como caráter paliativo, a fim de visar a administração farmacológica para melhora da qualidade de vida (Albanese *et al.*, 2020).

O tratamento cirúrgico é preferível nos estágios mais avançados, por apresentar maiores chances de cura (Lu, 2023). Em um estudo de pacientes no estágio 2 da doença, notou-se que os pacientes que realizaram esse tipo de intervenção apresentaram uma taxa de sucesso maior durante o acompanhamento durante um período de 6 meses quando se comparado ao tratamento conservador (Lu, 2023).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nessa perspectiva, evidencia-se a associação dos bisfosfonatos, denosumabe e dos fármacos antiangiogênicos como fator de risco para o desenvolvimento da osteonecrose mandibular. Além disso, nota-se que o tratamento dessa condição vai desde o tratamento conservador iniciais, como enxaguante bucal e uso de antibiótico, até o tratamento cirúrgico nos casos mais avançados.

## REFERÊNCIAS

ALBANESE, M.; ZOTTI, F.; CAPOCASALE, G. *et al.* Conservative non-surgical management in medication related osteonecrosis of the jaw: A retrospective study. *Clin Exp Dent Res.* p. 512–518, 2 jul. 2020. DOI 10.1002/cre2.303. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7545224/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

GOODMAN, S. B. Osteonecrose mandibular relacionada a medicamentos (ONMRM). *MANUAL MSD*, mar. 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/dist%C3%BAr-bios-dos-tecidos-conjuntivo-e-musculoesquel%C3%A9tico/osteonecrose/osteonecrose-mandibular-relacionada-a-medicamentos-onmrm>. Acesso em: 13 ago. 2024.

LOBEKK, O. K.; DIJKSTRA, W.; PEDERSEN, T. Ø. 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*, p. 671-679, abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.09.009>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212440321006416?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago. 2024.



LU, Y. J. EFFECTIVENESS OF THE DIFFERENT TREATMENTS FOR MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS IN YOUNG PLAYERS. *Rev. int. med. cienc. act. fis. deporte*, p. 23(89): 282-303, 9 mar. 2023. DOI <https://doi.org/10.15366/rimcafd2022.87.020>. Disponível em: <https://rimcafd.com/menuscript/index.php/rimcafd/article/view/216/96>. Acesso em: 13 ago. 2024.

PARDO-ZAMORA, G.; MARTÍNEZ, Y.; MORENO, J. A. *et al.* Treatment of Stage 2 Medication-Induced Osteonecrosis of the Jaw: A Case Series. *Int J Environ Res Public Health*. p. 18(3): 1018., 21 jan. 2021. DOI 10.3390/ijerph18031018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7908594/>. Acesso em: 13 ago. 2024.

SACCO, R.; WOOLLEY, J.; PATEL, G. *et al.* 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*, p. e216-e230, fev. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2021.03.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0266435621001133?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago. 2024.

SOUTOME, S.; OTSURU, M.; HAYASHIDA, S. *et al.* Periosteal reaction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): clinical significance and changes during conservative therapy. *Support Care Cancer* **29**, 6361–6368 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06214-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-021-06214-9> Acesso em: 13 ago. 2024.

VARIDEL, A.; WONG, Eva. Conservative Management of Severe Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw With Pathological Fracture. *Journal of Craniofacial Surgery* 33(3):p e329-e333, May 2022. | DOI: 10.1097/SCS.00000000000008222. Disponível em: [https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2022/05000/conservative\\_management\\_of\\_severe.107.aspx](https://journals.lww.com/jcraniofacialsurgery/fulltext/2022/05000/conservative_management_of_severe.107.aspx) . Acesso em: 13 ago. 2024.