FACULDADE SETE LAGOAS

LUIZ FERNANDO SCALLI MATHIAS DUARTE

TRATAMENTOS DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS: REVISÃO DA LITERATURA

OSASCO

2019

LUIZ FERNANDO SCALLI MATHIAS DUARTE

TRATAMENTOS DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS: REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Curso de Especialização da Faculdade Sete Lagoas, como requisito para obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial

Orientador: Prof. Sérgio Eduardo Milgliorini

OSASCO

2019

DUARTE, LUIZ FERNANDO SCALLI MATHIAS
Tratamentos da osteonecrose dos maxilares relacionada aosmedicamentos: revisão da literatura - 2019.

27 f.

Orientador: Sérgio Eduardo Milgliorini.
Monografia (especialização) – Faculdade Sete Lagoas, 2019

1. Osteonecrose. 2. Medicamentos. 3. Tratamentos. I.Título. II. Sérgio Eduardo Milgliorini

-

FACULDADE DE SETE LAGOAS

Monografia Intitulada ***"Tratamentos da Osteonecrose dos Maxilares relacionada aos Medicamentos: Revisão da Literatura"*** de autoria do aluno Luiz Fernando Scalli Mathias Duarte, aprovado pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

_____

Prof.OrientadorSérgio Eduardo Migliorini – ABO Regional Osasco

_____

Prof.ExaminadorLuis Gustavo Tramontin – ABO Regional Osasco

_____

Prof.Examinador Nelson Sato – ABO Regional Osasco

Osasco, de de 2018.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à Deus por me conceder a oportunidade de buscar novos conhecimentos e estar sempre guiando meus passos.

Agradeço à minha esposa, meus pais, irmãos e sobrinhos pelo apoio incondicional em todos os momentos.

Agradeço aos professores por não medirem esforços em nos passar os ensinamentos, em especial aos professores Sérgio Migliorini e Luis Gustavo Tramontin por me cederem a oportunidade e principalmente pela amizade.

Agradeço aos colegas e novas amizades que foram feitas e pelo caminho que percorremos juntos.

RESUMO

Desde 2003 quando foram relatados os primeiros casos de Osteonecrose dos Maxilares, o número de pacientes acometidos pela doença tem aumentado mundialmente. Anteriormente somente relacionada aos bifosfonatos, novas drogas causadoras tem sido descobertas, como podemos citar o denosumab. No entanto, apesar do conhecimento sobre a doença já estar mais difundido entre os profissionais, ainda pouco se consegue estabelecer sobre o tratamento desta complicação. Cirurgiões tem procurado alternativas para condutas mais previsíveis e com prognóstico mais seguro para os pacientes, Dentre as novas técnicas, o uso da fluorescência óssea, PRP e cirurgias realizadas com laser, dentre outras, têm sido utilizadas na tentativa de melhorar a qualidade de vida pós tratamento. Sendo assim, objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre os diferentes tipos de tratamento que tem sido empregados para a MRONJ.Pode-se observar que muitas dúvidas e divergências permanecem na literatura sobre protocolos, previsibilidade e prognósticos de tratamento. Apesar das várias técnicas relatadas no estudo, um consenso dificilmente é estabelecido e, os tratamentos atualmente possivelmente são estabelecidos por conhecimento empírico ou protocolos institucionais

Palavras chaves: Osteonecrose. Medicamentos. Tratamentos.

ABSTRACT

Since 2003 when the first cases of Bisphosphonates Osteonecrosis were reported, the number of patients with the disease has increased worldwide. First only related to bisphosphonates, new drugs are now being related to the disease as the denosumab. Althought more professionals know about the disease nowadays, not much is possible to stablish on the treatment of this complication. Many alternative treatments have been tried to be more predicted and with safer prognosis. Some of these are the fluorescence bone guided, laser surgeries, platelet rich plasma, and others trying to result in a better quality of life after treatments. Thus, the aim of this study was to have a review of literature about the many differents strategies of treatment for MRONJ.It was possible to observe that many doubts and divergences are still in the papers about protocols, prediction and treatment prognosis. Althought there many possibilities, consensus is not easilyestablished and todays treatments are more used based on surgeons experience and institutional protocols.

Keywords: Osteonecrosis.Medication.Treatments.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS	Associação americana dos cirurgiões maxilofaciais
BMP-2	Proteína morfongenética óssea
BRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos
ER:YAG	Érbio Granada de Ítrio e alumínio
LPRF	Fibrina rica em plaquetas e leucócitos
MRONJ	Osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos
PRP	Plasma rico em plaquetas

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....8

2 PROPOSIÇÃO.....11

3 REVISÃO DA LITERATURA.....12

4 DISCUSSÃO.....19

5 CONCLUSÃO.....24

REFERÊNCIAS.....25

1 INTRODUÇÃO

Definida pela persistência de exposição óssea necrótica na cavidade oral por mais de 8 semanas, com histórico ou em tratamento com drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas, sem radiação prévia em região dos maxilares, a inicialmente descrita comoOsteonecrose dos Maxilares por Bifosfonatos(BRONJ) (MARX, 2003), obteve sua nomenclatura atualizada pela Associação Americana dos Cirurgiões Maxilofaciais(RUGGIERO et al., 2014), sendo a partir de então denominadapor Osteonecrose dos Maxilares por Medicamentos(MRONJ). Essa alteração foi justificada por seus autoresdevido ao crescente número de casos da doença ocasionada por outros tipos de medicamentos antireabsortivos além dos bifosfonatos, como o Denosumab e deoutras terapiasantiangiogênicas(RUGGIERO et al., 2014; COROPCIUC et al., 2017). Apesar de considerada uma complicação rara, esse efeito adverso pode estar associado à intensa dor, aumento de morbidade e significativa redução na qualidade de vida(NICOLATOU-GALITISet al., 2019).

As drogas antireabsortivas atuam por diferentes mecanismos na ação osteoclástica e angiogênese, impedindo a reabsorção e interferindona remodelação óssea(HAYASHIDA et al., 2017). Sendo assim, essa classe de medicamentos possui importante atuação e são comumente prescritas para, principalmente,o tratamento da osteoporose, Doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas(FLIEFEL et al.,2015;NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

Aetiopatogenia da MRONJ não é totalmente esclarecida, porém diversos autores consideram que seus mecanismos podem estar relacionadosao trauma, alta taxa de remodelação óssea dos maxilares, infecção e a baixa vascularização(RUPEL et al., 2014; NICOLATOU-GALITIS et al., 2019). Além destes fatores, sãodescritos com importância relação no acometimento da doença anatureza da droga, intravenosa ou oral, fatores locais e sistêmicos do paciente, potência do medicamento, tempo de uso da droga e sua taxa de absorção (MARX; CILLO; ULLOA, 2007; MATHIAS DUARTE et al., 2014).

Minimizar os riscos da complicação, além prevenir a instalação da doença e da dor, é crucial para permitir o máximo do efeito medicamentoso dos bisfosfonatos ou do denosumab, evitando que o controle da doença de base seja interrompido,

uma vez queo suporte e continuidade do tratamento oncológico, deve ser a prioridade(COROPCIUC et al., 2017; HAYASHIDAet al.,2017). Sendoassim, a prevenção é considerada como a principal estratégia de conduta relacionadaao acometimento da MRONJ (AAOMS, 2007).

No entanto, uma vez estabelecida a doença, ainda não existe um consenso e segue controversa a melhor forma tratamento, havendo diversas abordagens descritas na literatura.Dentre elas estão o uso de antibioticoterapia, bochechos com clorexidina 0.12%, interrupção do uso da droga, remoção conservadora de sequestro ósseo, curetagem e ressecção óssea (MATHIAS DUARTE et al., 2014; RUPEL et al., 2014; FLIEFEL et al.,2015;HAYASHIDA et al.,2017).

O debridamento cirúrgico ou cirurgia conservadora,se refere à remoção da porção óssea necrótica, eliminação de sequestros ósseos localizados e sem maiores ressecções.Já a abordagem cirúrgica, se refere àressecção ampla de todo segmento ósseo envolvendo necrose até a preservação de apenas tecido ósseo vivo(WILLIAMS; O`RYAN, 2015).

Segundo a AAOMS, o estadiamento clínico da MRONJ deve ser considerado ao direcionar a conduta terapêutica. Pacientes considerados em risco, a conduta sugerida pela Associação Americana de Cirurgiões Maxilofaciais é a orientação do paciente sem nenhuma abordagem. Nos casos de estágio 0, onde não há exposição óssea necrótica, porém com achados clínicos, alterações radiográficas e sintomas inespecíficos, a conduta preconizada é o controle medicamentoso com uso de analgésicos e antibióticos. O paciente em estágio 1 da MRONJ, onde clinicamente apresenta osso necrótico exposto, assintomático e sem evidências de infecção, a estratégia preconizada são bochechos com antibacterianos, acompanhamento rotineiro, orientação do paciente e revisão médica da terapia do medicamento. Pacientes em estágio 2, com exposição óssea necrótica com infecção associada a dor e drenagem purulenta, a conduta sugerida pela AAOMS é o tratamento sintomático com antibióticos, bochechos com antibacterianos, controle da dor e com abordagem de debridamento ósseo conservador.

Já no estágio3, o mais avançado da doença, onde clinicamente o paciente apresenta extensa exposição óssea necrótica com possibilidades de fraturas patológicas, fístulas, dor e infecção, a conduta preconizada são bochechos com antibacterianos, antibioticoterapia e controle da dor, além de ressecção ampliada da porção necrótica (RUGGIERO et al., 2014).

Apesar das diretrizes existentes na literatura, diversos autores têm procurado alternativas no tratamento dos seus pacientes com MRONJ, buscando uma maior previsibilidade e melhores resultados terapêuticos(COROPCIUC et al*.,* 2017).

Condutas complementares tem sido demonstradas na literaturavisando melhores e mais previsíveis prognósticos, melhora na reparação óssea e favorecimento da angiogênese. Dentre essas abordagens podemos citar a utilização de instrumentos de alta tecnologia (Piezo), oxigenação hiperbárica, cirurgias com laser ER:YAG, laserterapia de baixa potência, uso da droga Teliparatide, utilização de enxerto autógeno de Plasma rico em plaquetas (PRP), utilização da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (LPRF) e associação da proteína morfogenética óssea (BMP-2). Além das condutas mencionadas, a utilização de fluorescência óssea para distinguir osso vivo do necrótico, tem sido descrito na literatura como método para determinar a extensão da ressecção óssea de modo a garantir sua a remoção completa conforme preconizados nas condutas terapêuticas(RISTO et al., 2015; WILLIAMS; O`RYAN,2015; LOPEZ JORNET et al., 2016; MALUF et al., 2016; FORNAINI et al., 2017; MERIGO et al., 2018).

Apesar das diferentes abordagens de tratamentos descritas na literatura, os benefícios dos procedimentos citados apresentam resultados inconclusivos, sendo necessários mais estudos para a confirmação dos seus prognósticos. Esta condição impossibilita a definição de protocolos de tratamento, direcionando as decisões clínicas a serem definidas por condutas empíricas e estabelecidas por protocolos institucionais (COROPCIUC et al., 2017).

Sendo assim, o objetivo do nosso estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre os diferentes tipos de tratamentos descritos na literatura da Osteonecrose dos Maxilares Relacionados aos Medicamentos (MRONJ).

2 PROPOSIÇÃO

O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura demonstrando os diferentes tipos de tratamentos da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada aos Medicamentos (MRONJ) preconizados na literatura.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Marx (2003) reportou os primeiros casos da Osteonecrose associado aos Bifosfonatos. Naquele momento, pouco se conhecia sobre a doença e sobre seu tratamento. O autor sugeria que as condutas a serem tomadas eram de controle paliativo dos sintomas e controle da infecção por meio de ciclos de antibioticoterapia (eritromicina ou tetraciclina). Ainda eram utilizados bochechos com clorexidina 0.12% e realizados debridamentos de sequestros ósseos.

Já no ano de 2007, o mesmo autor e colaboradores (MARX; CILLO; ULLOA, 2007), publicaram um estudo mais ampla de 30 pacientes com BRONJ. O tratamento até então era baseado em recomendações baseadas condições clínicas que os pacientes apresentavam. Em casos de exposição óssea sem dor, eram recomendadas apenas o controle com bochechos com clorexidina 0.12%. Já os pacientes que apresentavam dor e sinais de infecção era recomendada a antibioticoterapia principalmente pelo uso da penicilina.

No mesmo ano, a Associação Americana dos Cirurgiões Maxilofaciais (AAOMS, 2007) publicou seu posicionamento com mais informações sobre a doença e seu controle. Descreveram que os objetivos do tratamento deveria priorizar o controle da doença de base e preservação da qualidade de vida. Quanto às estratégias de tratamento, se baseavam no estágios clínicos da doença.

Tabela 1 – Estágio clínico e tratamento preconizado da BRONJ

ESTÁGIO DA BRONJ	CONDIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
Em risco	Paciente usuário de bisfosfonatos sem exposição óssea necrótica	Orientação Sem intervenção
Estágio 1	Exposição óssea necrótica sem sintomas e/ou sinais de infecção	Bochechos com anti-sépticos; controle clínico, reavaliação do uso dos bisfosfonatos
Estágio 2	Exposição óssea necrótica, dor, infecção com ou sem drenagem purulenta	Antibioticoterapia Bochechos com anti-sépticos, controle dos sintomas, debridamento
Estágio 3	Exposição óssea necrótica com dor, infecção com possibilidade de fístulas e fraturas patológicas	Antibioticoterapia Bochechos com anti-sépticos, controle dos sintomas, debridamento ou ressecção

Fonte: AAOMS (2007).

Vescoviet al. (2009) compararam em estudo a utilização o laser de Er:YAG com outras técnicas de tratamento da MRONJ.Dos 55 locais acometidos tratados acometidos pela doença, 13 foram por terapia medicamentosa com antibioticoterapia por 2 semanas associada à bochechos com clorexidina, 17 foram tratados por antibioticoterapia por 2 semanas associada à laserterapia semanal por 2 meses, 13 casos foram tratados por meio de cirurgias conservadoras ou ressecção de acordo com a extensão da lesão e 12 casos tratados por cirurgia conservadora com laser ER:YAG associado ao laser de baixa potência. Os autores definiram sucesso clínico na avaliação dos resultados como a preservação das condições pós tratamento por ao menos 3 meses.Os resultados obtidos pelos autores foi de 0% de sucesso para a terapia por medicamentos, 41% pela antibioticoterapia associadaao laser de baixa potência, 46% dos tratamentos cirúrgicos e 100% dos casos tratados cirurgicamente com laser ER:YAG. A conclusão dos autores foi que a cirurgia precoce por cirurgia conservadora com o laser ER:YAG associada ao laser de baixa potência pode ser considerada mais eficiente quando comparada às demais condutas de tratamento.

Ruggiero et al. (2014) além da definição de uma nova nomenclatura para a doença, estabeleceram também um outro estágio de classificação da doença com sua respectiva estratégia de tratamento.

Tabela 2 – Estágio clínico e tratamento preconizado da BRONJ para o estágio 0

ESTÁGIO DA BRONJ	CONDIÇÃO CLÍNICA	TRATAMENTO
Estágio 0	Sintomas, sinais clínicos e radiográficos inespecíficos. Ausência de exposição óssea necrótica.	Controle sistêmico pelo uso de antibióticos e analgésicos

Fonte: Ruggiero et al. (2014).

Uma avaliação retrospectiva de uma série de 13 casos de em universidade de Odontologia no período de 2004 a 2011 foi realizada por Mathias Duarte et al.(2014). Nesse período, 3 casos foram tratados de forma conservadora por meio de antibioticoterapia e bochechos com clorexidina. Dentre esses casos, 2 se tratavam de pacientes com osteoporose e obtiveram resultado de cura e, 1 paciente oncológico manteve a mesma condição do diagnóstico em estágio 2 da BRONJ.

Outros 4 pacientes oncológicos do estudo foram tratados de forma cirúrgica sendo que 3 evoluíram do estágio 2 para estágio 1 e, 1 paciente manteve sua condição de estágio 2. Os outros 6 pacientes do estudo foram tratados cirurgicamente com o uso do PRP, sendo que 2 oncológicos curaram, 2 evoluíram para o estágio 1 e um único caso manteve-se no estágio 2. Dentre os casos com o uso do PRP, 1 único paciente com osteoporose evoluiu do estágio 2 para estágio 1 da doença. Os autores observaram que o uso do PRPpode favorecer o processo de regeneração tecidual quando comparado ao procedimento cirúrgico sem o uso de fatores de crescimento.

Rupel et al.(2014) realizaram uma revisão sistemática identificando diferentes abordagens da BRONJ e sua efetividade. Foram analisados 22 artigos com 14 combinações diferentes de tratamento em 858 pacientes. 200 pacientes foram tratados por métodos não cirúrgicos onde houve apenas estabilização da necrose ou leve melhora e, 658 casos tratados cirurgicamente por meio de debridamento, ressecção exclusivamente e ressecção com laser cirúrgico. Os autores concluíram que os melhores resultados foram obtidos por ressecção ampla com ou sem independente do estágio de tratamento.

Ristow et al. (2015)em estudo que avaliou as perspectivas de tratamentos da MRONJ, concluíram que os protocolos de tratamento cirúrgico devem ser considerados em todos os estágios da doença, por apresentarem resultados superiores considerando o completo fechamento da mucosa. Segundo os autores, a resseção óssea guiada pela imunofluorescência é promissora como conduta de tratamento.Os autores concluíram ainda que o tratamento conservador pode apenas reduzir a condição infecciosa e desacelerar a progressão da doença.

Fliefel et al. (2015) realizaram revisão sistemática de 97 artigos publicados entre 2003 a 2014 sobre as estratégias de tratamentos e seus resultados sobre a BRONJ. A revisão constou 3475 pacientes tratados por meio de cirurgia minimamente invasiva, associada ou não do uso de medicamentos e de ressecção, debridamento guiada, laserterapia, fatores de crescimento, ozonioterapia, interrupção dos bifosfonatos, oxigenação hiperbárica e teriparatide. O estudo demonstrou que a maior parte dos casos, 22.1% foram tratados apenas por cirurgia minimamente invasiva e, 20.6 % dos pacientes foram tratados por cirurgia minimamente invasiva associada à medicamentos. Do total de casos tratados, o estudo demonstrou que 45.2% obtiveram cicatrização completa. Os autores concluíram que comparações de resultados entre diferentes terapias é complicada

com pacientes tomando diferentes tipos de medicações e sem um controle clínico adequado. Obervaram ainda que medidas conservadoras e menos invasivas podem apresentar bons resultados principalmente em casos menos severos da BRONJ.

No mesmo ano Williams &O`Ryan (2015), publicaram uma revisão com o objetivo de compartilhar a conduta que os autores realizam em seus pacientes diagnosticados com MRONJ. Segundo a revisão, as terapias são divididas em medicamentosa e cirúrgicas. A medicamentosa é indicada pelos autores em casos menos severos, pacientes que recusam o tratamento cirúrgico ou apresentamoutras comorbidades que impossibilitam o procedimento.A conduta medicamentosa consiste no uso de antimicrobiano tópico como a clorexidina 0.12% pela atuação na redução do biofilme oral, antibiótico oral e intravenoso com Pentoxifilina 400 mg 2 vezes ao dia associado à vitamina E.Os autores estabeleceram como critérios para a realização do procedimento cirúrgico o uso de exames de imagem, remoção completa da porção necrótica e dentes associados, remoção de espículas ósseas, fechamento primário sem tensão dos tecidos, antibioticoterapia e restrição ao uso da prótese. Concluíram que o melhor tratamento é o que permite ao paciente melhora na qualidade de vida e que, a experiência com o uso de antimicrobianos orais com a Pentoxifilina associada à vitamina E, cirurgicamente tratados ou não, apresenta resultados satisfatórios.

Já em 2016 Otto et al.(2016), em estudo prospectivo, tiveram como objetivo investigar a taxa de sucesso de tratamentos da MRONJ realizados em 54 pacientes por meio da cirurgia guiada por fluorescência. Os resultados demonstraram que a primeira intervenção cirúrgica guiada por fluorescência resultou em cicatrização completa da mucosa em 87% dos pacientes, não sendo necessária nova intervenção pela recidiva da exposição óssea. Os autores concluíram que a técnica cirúrgica guiada por fluorescência pode ser considerada uma técnica segura e com resultados favoráveis.

Em 2016 Lopez Jornet et al. (2016) realizaram revisão sistemática da literatura sobre a aplicação do concentrado plaquetário autólogo na prevenção e tratamento da MRONJ. Em relação à prevenção, 697 casos de extração dentária em pacientes usuários de bifosfonatos intravenoso receberam a aplicação do plasma rico em plaquetas (PRP) sendo que 7 destes pacientes desenvolveram posteriormente a osteonecrose. O estudo demonstrou que nos casos dos 157 tratamentos de debridamento associados ao PRP, em pacientes já acometidos pela

doença, 85,98% obtiveram a cicatrização completa. Os autores concluíram que mais estudos clínicos randomizados são necessários, pois não há na literatura publicações suficientes para se estabelecer um protocolo de tratamento.

Maluf et al.(2016)publicaram 2 relatos de casos clínicos de osteonecrose desencadeada por Denosumab e tratadas por ressecção óssea combinada com fibrina rica em plaquetas e leucócitos (LPRF). Os resultados obtidos pelos autores em ambos os casos foram de melhora nos sintomas porém permanência da exposição óssea após os procedimentos. Frente à isso, os autores concluíram que o LPRF pode ser usado no tratamento da osteonecrose por Denosumab.

Coropciuc et al. (2017) avaliaram retrospectivamente os resultados de protocolos de tratamento minimamente invasivos em pacientes oncológicos com MRONJ. Foram avaliados 79 pacientes que foram tratados conforme o estágio clínico da doença, por meio de conduta conservadora medicamentosa e debridamentos. Os autores concluíram que o tratamento conservador deve ser a conduta inicial preconizada e, que o tratamento cirúrgico deve ser realizado apenas para estágio 3 de diagnóstico quando a conduta conservadora inicial não tiver obtido bons resultados.

Em relato de caso publicado por Fornainiet al. (2017) sobre as vantagens de uma abordagem de laser de ER:YAG e laserterapia de baixa potência associada ao PRP, os autores concluíram que uma cirurgia de menor duração, menos invasiva e com pós operatório mais confortável pode ser obtida por meio dessa técnica.

Hayashida et al.(2017) em estudo retrospectivo multicêntrico, com objetivo investigar os métodos não cirúrgicos e cirúrgicos de tratamento e seus resultados em 176 pacientes com MRONJ no Japão, constataram que os pacientes que obtiveram menor dose do agente antirreabsortivo e foram tratados por meio de cirurgia obtiveram melhor resultado. Concluíram que a ressecção deve ser a primeira escolha de tratamento em pacientes com MROJ e observaram não ter havido relação entre a interrupção da medicação com os resultados dos tratamentos.

Em 2017, Park, Kim, Kim (2017) realizaram estudo onde avaliaram 55 pacientes diagnosticados com MRONJ que foram tratados cirurgicamente, com objetivo de comparar a cicatrização utilizando LPRF isoladamente e associado à proteína morfongenética óssea (BMP-2).Os autores concluíram que o uso combinado do LPRF com a BMP-2 acelera o processo de reparação da

Osteonecrose e que, principalmente os pacientes em continuidade da terapia com antirreabsortivos, podem se beneficiar desta conduta.

Merigoet al. (2018) descreveram a utilização de uma abordagem cirúrgica, associada ao tratamento por antibioticoterapia, utilização de Piezo elétrico, laser de alta potência, uso de plasma rico em plaquetas (PRP) e laser diodo de baixa potência no tratamento de 21 pacientes. Obtiveram resultado de melhora no alívio dos sintomas em 100 % dos casos e 92.85% de cura em um acompanhamento de 6 meses.Apenas 1 paciente apresentou recorrência após 9 meses do tratamento. Os autores concluíram que alta tecnologia associada pode permitir uma cirurgia de menor invasividade e duração, com resultado pós operatório mais confortável e de melhor cicatrização, podendo representar uma nova abordagem na resolução dos casosMRONJ.

Nisi et al. (2018)avaliaram retrospectivamente a eficiência do tratamento do debridamento em pacientes acometidos por MRONJ por bifosfonatos orais em pacientes com osteoporose. Todo os 53 pacientes foram tratados por antibioticoterapia e sequestrotomia, debridamento de tecido moles e curetagem óssea limitada. Os autores observaram que 45 (91.8%) dos casos após 2 anos apresentavam cicatrização completa da lesão. Concluíram que o tratamento conservador cirúrgico representa uma abordagem válida referente ao bom resultado de cura e que esta conduta deve ser considerada e estimulada ao paciente em casos iniciais da MRONJ.

Também em 2015, Ristowet al.(2015) avaliaram retrospectivamente os resultados de condutas conservadoras em pacientes 75 tratados entre 2008 e 2018, diagnosticados com estágio 1 da MRONJ e desencadeados por tratamentos primários de câncer. Os autores observaram que dentre 92 lesões, apenas 8.7% obtiveram integridade da mucosa sendo que 91.3 % mantiveram a exposição óssea. O estudo observou ainda que dos pacientes que não obtiveram evolução favorável, 79,8 % tiveram a piora da condição clínica, avançando para estágios mais avançados da doença. Foi observado que em 68% dos casos foi necessária a indicação de intervenção cirúrgica posterior. Os autores concluíram que o tratamento conservador em pacientes de estagio 1 da MRONJ raramente obtém cicatrização, podendo ser a conduta considerada para casos onde os pacientes não desejam ou impossibilitados de passar por tratamento cirúrgico. Os autores preconizam que a

intervenção cirúrgica deva ser realizada em todos os estágios evitando a progressão da doença.

Nicolatou-Galitiset al.(2019) relataram que as ressecções cirúrgicas devem ser indicadas quando condutas conservadoras não obtiveram um resultado adequado, devendo essa ressecção ser realizada com um retalho amplo, resseccionando toda extensão do osso necrótico até margem de osso saudável.Os autores concluíram que os tratamentos adjuvantes como laser cirúrgico, laserterapia de baixa potência, ozonioterapia, uso de fatores de crescimento apresenta resultados não conclusivos sobre sua eficácia, sendo necessário mais estudos para verificação dos seus benefícios.

4 DISCUSSÃO

A dificuldade de se comparar os resultados dos tratamentos preconizados é relatada por diversos autores, por não haver um consenso do que define por sucesso do tratamento e, por existirem na literatura poucos estudos clínicos controlados comparando o tratamento por medicamentos, conservadores e cirúrgicos(FLIEFEL et al., 2015; RISTOW et al., 2015). Outro fator relevante relatado na literatura (LOPEZ JORNET et al., 2016) é a heterogeneidade dos métodos utilizados na literatura dificultando a comparação entre os estudos.

A descontinuidade da medicação para a realização do tratamento da MRONJ é um assunto debatido na literatura. Alguns autores Hayashida et al.(2017) relatam não ter havido diferença significativa desta conduta com os resultados obtidos, porém deveriam haver estudos com maior número de pacientes para conclusões mais significativas.A literatura sugere ainda que, ocasionalmente, a interrupção da droga pode favorecer os pacientes usuários de denosumab devido à sua menor meia vida comparada aos bifosfonatos nitrogenados (OTTO et al., 2016). É relatado ainda que, diferentemente dos bifosfonatos, os efeitos antirreabsortivos do denosumab reduzem com o tempo (MALUF et al., 2016).Apesar de questionável a condição da efetividade da interrupção da droga para o tratamento da MRONJ, a literatura é precisa em enfatizar que a continuidade do tratamento da doença de base do paciente deve ser priorizada, principalmente nos casos de doenças malignas do esqueleto, estabelecendo o suporte na terapia oncológica e a preservação na qualidade de vida (COROPCIUC et al., 2017; RISTOW et al., 2015).

Fliefel et al.(2015) demonstraram que dentre muitas estratégias diferentes de tratamento, ainda assim se obtém uma baixa taxa de cicatrização completa da complicação, devendo ser o objetivo do tratamento eliminar ou amenizar os sintomas. Dando relevância ao controle dos fatores de risco(NICOLATOU-GALITISet al., 2019).

O tratamento conservador é considerado como uma alternativa útil e importante no controle de estágios menos severos da MROJ (FLIEFEL et al., 2015; WILLIAMS; O`RYAN, 2015), concordando com a preconização da AAOMS (2007) que orienta o tratamento conservador como principal conduta de controle sintomático da doença e infecção.Condição defendida por Coropciuc et al.(2017),

que relaciona ao tratamento conservador apresentar regressão da doença e evitar a evolução para estágios mais severos.

No entanto, além de não concordar com as diretrizes da AAOMS (RUGGIERO et al., 2014), Otto et al.(2016) sugerem uma reavaliação e alteração dos conceitos sobre as indicações do imprevisível tratamento conservador, principalmente em paciente usuários de bifosfonatos intravenosos. Para esse grupo de pesquisadores, atualmente o tratamento de cirúrgico de lesões em estágios iniciais da MRONJ proporcionam uma intervenção menos extensa e com vantagens sobre o tratamento conservador. Acompanhado deoutros autoresRupelet al.(2014) que relatam que o objetivo não deveria ser apenas paliativo.Estudos sugerem que tais condutas conservadoras podem ser usadas quando não há sintomas, evidência clínica da lesão e intervalo da medicação devido à MRONJ (NICOLATOU-GALITISet al., 2019), ou ainda quepode causar uma diminuição na qualidade de vida do paciente pelo longo período de tratamento e a possibilidade de progressão da doença nesse período (HAYASHIDA et al., 2017).Acompanhando tal opinião, Ristowet al.(2015) observaram 68% dos pacientes do estudo com indicação de tratamento cirúrgico após piora no quadro clínico da doença tratada previamente por condutas conservadoras.A falta de consenso se confirma na literatura por alguns autores descreverem a terapia conservadora como não sendo uma terapia de sucesso, por apresentar alívio temporário e que deveria ser considerada quando as condições gerais do paciente não permitirem cirurgia (RISTOW et al., 2015).

A literatura demonstrou resultados significativos de cicatrização completa em 91.8% dos casos tratados por cirurgia conservadora em pacientes com osteoporose usuários de bifosfonatos orais(NISI et al.,2018). Possivelmentea alta taxa de sucesso pode estar relacionada à menor toxicidade das drogas de uso oral e a maior viabilidade de alteração ou descontinuidade da droga para os casos de tratamento de osteoporose, conforme observado por Mathias Duarte et al. (2014).

Ainda assim, estudos demonstraram que o debridamento tem sido o tratamento mais comum dentre as abordagens terapêuticas (FLIEFEL et al.,2015). Apesar de amplamente utilizado, alguns autores descrevem que seus resultados nem sempre são favoráveis, pela dificuldade na diferenciação entre o osso necrótico e o saudável, tornando-se um desafio e um limitador na escolha do tratamento.Sendo assim,relataram os benefícios do uso da fluorescência óssea durante o ato cirúrgico(RISTOW et al., 2015).Em concordância com Otto et al.(2016)

que consideram a cirurgia guiada por fluorescência uma ferramenta para otimizar a completa ressecção necrótica do osso, possivelmente influenciando nos bons resultados de reparação pós operatória obtida pela técnica, considerada confiável e promissora. Ainda não é estabelecido as causas exatas da fluorescência intraoperatória, mas estudos sugerem que a tetraciclina e componentes da matriz extracelular apresentam propriedades fluorescentes permitem a distinção entre osso necrótico e osso vital(OTTO et al.,2016).

Conforme observado nesta revisão, muitos autores obtiveram melhores resultados por meio de ressecção, associados ou não com laser e envolvendo todos os estágios clínicos da doença (RUPEL et al., 2014), diferentemente do que também foi constatadosobre a abordagem conservadora nos estágios menos severos da doença(FLIEFEL et al.,2015). Porém Hayashida et al. (2017)relataram resultados significativos em tratamentos cirúrgicos em pacientes que receberam altas doses da droga, com melhor cicatrização comparados aos pacientes emtratamento conservador, sugerindo o tratamento cirúrgico como o de escolha.

Considerando a decisão do tratamento mediante ao estágio clínico da doença, conforme algumas diretrizes na literatura (AAOMS, 2014), alguns autores relatam que mesmo em estágios mais severos, a decisão cirúrgica deve ser considerada mediante o controle dos sintomas por meio de medicamentos, condição médica, comorbidades, nível da dor, osresultados esperados com o tratamento e extensão da lesão, podendo haver controle da doença sem cirurgia mesmo em diagnósticos em estágio 2 da MROJ. Há ainda na literatura autores que relatam experiência de cirurgia favorável mesmo em estágios iniciais, por apresentar, uma conduta de menor invasividade e de menor extensão (MERIGO et al., 2018).Assim como relatado porRistowet al.(2015) que preconizam a intervenção cirúrgica, mesmo em estágios iniciais, ser benéfica ao contribuir com a qualidade de vida do paciente e evitar evolução da doença.

Frente aos estudos mencionados sobre os benefícios dos procedimentos cirúrgicos, a associação com fatores de cicatrização e tecnologias que possam auxiliar em um prognóstico mais favorável e previsível se torna inevitável. A combinação do Piezo elétrico, laser de alta potência, PRP e laser diodo,foi descrita como uma abordagem de menor tempo e menor invasividade cirúrgica com bons resultados pós operatório e alta taxa de sucesso (MERIGO et al., 2018). Segundo os autores, essa associação favoreceu a bioestimulação e cicatrização tecidual, além

da indução da angiogênese. Aliados à isso, alguns autores já consideram o uso do laser ER:YAG mais eficiente do que outras técnicas (VESCOVI et al., 2009).Apesar dos resultados animadores na literatura,mais estudos com maior número de casos deveriam ser realizados para que a técnica possa apresentar maior previsibilidade. Porém, o conforto do paciente pós cirúrgico, com uma menor morbidade e um processo cicatricial mais rápido e melhor, conforme citado por Fornaini et al.(2017) já demonstra a importância da técnica.

Alguns autores relataram que a utilização do PRP parece benéfico no processo cicatricial do tratamento da MRONJ, porém que novos estudos são necessários para se confirmar essa contribuição no processo cicatricial (MATHIAS DUARTE et al.,2014; COROPCIUC et al., 2017). Assim como Lopez Jornet et al.(2016) publicaram que não há na literatura estudos suficientes para se estabelecer protocolos de tratamento associando o PRP ao tratamento de debridamento, apesar da existência de publicações com resultados favoráveis. Considerando o uso da LPRF, apesar de segundo os autores, apresentar características superiores no processo cicatricial e reparação de tecidos moles, a literatura demonstra maiores benefícios gerados pelo PRP. Isso possivelmente se deve ao fato da maior presença de fatores de crescimento presentes no PRP. Seguindo os possíveis benefícios da LPRF, Park, Kim, Kim (2017) associaram ao LPRF a BMP-2 em tratamentos cirúrgicos da MRONJ. Os resultados de significativa melhora na reparação tecidual que demonstraram, possivelmente se derampelas propriedades de osteoindução e reversão do efeito de inibição da reabsorção óssea desencadeada pelo BMP-2, favorecendo uma reparação em menor tempo e sugerida para pacientes que necessitam da continuidade da terapia antirreabsortivas.

A utilização da Pentoxifilina associada à vitamina Eapresentou resultados satisfatórios como terapêutica medicamentosa em casos menos severos da MROJ. Segundo alguns autores (WILLIAMS; O`RYAN, 2015) a indicação da Pentoxifilina se justifica por apresentar bons resultados para o tratamento da osteoradionecrose, Já a associação com a Vitamina E se justifica pela possível redução do processo inflamatório. Apesar dessa associação ter sido descrita como uma possibilidade terapêutica exclusiva ou associada aos pacientes cirúrgicos, seus benefícios ainda não são totalmente reconhecidos e indicados na literatura.

Segundo autores, o uso da oxigenação hiperbárica seria indicada pelo aumento da oxigenação dos tecidos melhorando a vascularização e consequentemente a cicatrização porém por ter sua eficácia controversa, ser de alto custo e demandar longo tempo para sua realização, tem sido pouco utilizada (WILLIAMS; O`RYAN, 2015).No entanto, diversos autores relataram que tratamentos complementares como o uso do ozônio, oxigenação hiperbárica e o uso de fatores de crescimento ainda não apresentam evidências para sua indicação visando uma melhora no prognóstico, sugerindo mais estudos clínicos prospectivos controlados para comprovação da sua eficácia (NICOLATOU-GALITISet al., 2019).

É consenso na literatura que ainda não há um tratamento considerado padrão ouro e as escolhas dos tipos de tratamentos ainda vem sendo baseadas em protocolos da literatura ou até por experiência empírica(RUPELet al., 2014).Acredita-se que este fato se dê pelo desconhecimento da etiopatogenia e a falta de definição de sucesso para os tratamentos preconizados (WILLIAMS; O`RYAN, 2015).Outros autores relatam ainda que a falta de estudos randomizados avaliando a efetividade de cada tratamento e os resultados frente à diferentes abordagens, levam os profissionais à conduzirem conforme abordagem definidas por equipes cirúrgicas e protocolos instituições (COROPCIUC et al., 2017).

5 CONCLUSÃO

Apesar das diferentes técnicas de tratamentos da MRONJ terem sido apresentadas no presente estudo, pouco consenso e previsibilidade édemonstrado na literatura. A falta de conhecimento da etiopatogenia da doença e divergências entre os estudos parece dificultar o estabelecimento de protocolos e suas possíveis comparações.Os uso de fatores que favorecem a cicatrização parecem ser benéficos e apresentar melhores resultados quando utilizados nos tratamentos cirúrgicos, porém mais estudos clínicos randomizadossão necessários para que protocolos possam ser estabelecidos

REFERÊNCIAS

AAOMS. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Ostenonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 65, n. 3, p.369-376, mar. 2007.

COROPCIUC, R. G.; GRISAR, K.; AERDEN, T.; SCHOL, M.; SCHOENAERS J, POLITIS C. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 55, n. 8, p.787-792, out. 2017.

FLIEFEL, R.; TRÖLTZSCH, M.; KÜHNISCH, J.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 5, p.568-585, maio 2015.

FORNAINI, C.; CELLA, L.; OPPICI, A.; PARLATORE, A.; CLINI, F.; FONTANA, M.; LAGORI, G.; MERIGO, E. Laser and Platelet-Rich Plasma to treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a case report. **Laser Therapy**, [s.l.], v. 26, n. 3, p.223-227, 2017.

HAYASHIDA, S.; SOUTOME, S.; YANAMOTO, S.; FUJITA, S.; HASEGAWA, T.; KOMORI, T.; KOJIMA, Y.; MIYAMOTO, H.; SHIBUYA, Y.; UEDA, N.; KIRITA, T.; NAKAHARA, H.; SHINOHARA, M.; UMEDA, M. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 32, n. 10, p.2022-2029, 11 jul. 2017.

LOPEZ-JORNET, P.; SANCHEZ PEREZ, A.; AMARAL MENDES, R.; TOBIAS, A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. **Journal OfCranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 8, p.1067-1072, ago. 2016.

MALUF, G.; PINHO, M. C.; CUNHA, S. R.; SANTOS, P. S.; FREGNANI, E. R. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. **Brazilian Dental Journal**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.353-358, jun. 2016.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **J Oral Maxillofac Surg.,** v.61, n. 9, p. 1115-1117, set. 2003.

MARX, R. E.; CILLO, J. E. JR.; ULLOA, J. J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg.,** v. 65, n. 12, p. 2397-2410, dez. 2007.

MATHIAS DUARTE, L. F.; DOS REIS, H. B.; TUCCI, R.; DIB, L. L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. **Spec Care Dentist.,**v. 34, n. 2, p. 77-83, mar./abr. 2014..

MERIGO, E.; CELLA, L.; OPPICI, A.; CRISTINA ARBASI, M.; CLINI, F.; FONTANA, M.; FORNAINI, C. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal Of Lasers In Medical Sciences**, [s.l.], v. 9, n. 2, p.92-100, 20 mar. 2018.

NICOLATOU-GALITIS, O.; SCHIØDT, M.; MENDES, R. A.; RIPAMONTI, C.; HOPE, S.; DRUDGE-COATES, L.; NIEPEL, D.; VAN DEN WYNGAERT, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [s.l.], v. 127, n. 2, p.117-135, fev. 2019.

NISI, M.; KARAPETSA, D.; GENNAI, S.; RAMAGLIA, L.; GRAZIANI, F.; GABRIELE, M. Conservative surgical treatment of medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) lesions in patients affected by osteoporosis exposed to oral bisphosphonates: 24 months follow-up. **Journal OfCranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 46, n. 7, p.1153-1158, jul. 2018.

OTTO, S.; RISTOW, O.; PACHE, C.; TROELTZSCH, M.; FLIEFEL, R.; EHRENFELD, M.; PAUTKE, C.Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. **Journal OfCranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 8, p. 1073-1080, ago. 2016.

PARK, J. H.; KIM, J. W.; KIM, S. J.Does the Addition of Bone Morphogenetic Protein 2 to Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Treatment for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 75, n. 6, p. 1176-1184, jun. 2017.

RISTOW, O.; OTTO, S.; TROELTZSCH, M.; HOHLWEG-MAJERT, B.; PAUTKE, C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). **Journal OfCranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 43, n. 2, p. 290-293, mar. 2015.

RUGGIERO, S. L.; DODSON, T. B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, R.; AGHALOO, T.; MEHROTRA, B.; O'RYAN, F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 72, n. 10, p. 1938-1956, out. 2014.

RUPEL, K.; OTTAVIANI, G.; GOBBO, M.; CONTARDO, L.; TIRELLI, G.; VESCOVI, P.; DI LENARDA, R.; BIASOTTO, M. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Oral Oncology**, [s.l.], v. 50, n. 11, p.1049-1057, nov. 2014.

VESCOVI, P.; MANFREDI, M.; MERIGO, E.; MELETI, M.; FORNAINI, C.; ROCCA, J. P.; NAMMOUR, S. Surgical approach with Er: YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). **Lasers In Medical Science**, [s.l.], v. 25, n. 1, p.101-113, 19 jun. 2009.

WILLIAMS, W. B.; O'RYAN, F. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.517-525, nov. 2015.