



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Abordagem combinada para o tratamento de estágios avançados de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos[☆]

Onur Şahin ^{ID a,*}, Ender Akan ^{ID b}, Birkan Tatar ^{ID a}, Ceren Ekmekcioğlu ^{ID a}, Nuri Ünal ^{ID c} e Onur Odabaşı ^{ID d}

^a İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, İzmir, Turquia

^b İzmir Katip Çelebi University, Faculty of Dentistry, Department of Prosthodontics, İzmir, Turquia

^c Clínica Particular, İzmir, Turquia

^d Ankara Yıldırım Beyazıt University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Ankara, Turquia

Recebido em 15 de janeiro de 2021; aceito em 5 de abril de 2021

DESTAQUES

- A remoção do osso necrótico é importante no tratamento de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos.
- O tratamento cirúrgico é mais bem-sucedido do que o tratamento conservador em estágios avançados (estágio 2-3) de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos.
- Tratamentos relativamente menos invasivos e de suporte são recomendados em pacientes com osteonecrose avançada da mandíbula relacionada a medicamentos.
- O seguimento do paciente, uma boa higiene oral e a motivação do paciente aumentam a taxa de sucesso do tratamento.

PALAVRAS-CHAVE

MRONJ;
Osteonecrose;
Fibrina rica
em plaquetas;
Terapia a laser de
baixa energia;
Cirurgia óssea
ultrassônica

Resumo

Introdução: O aumento da incidência de osteonecrose localizada nos ossos da mandíbula causada pelo uso de bisfosfonatos e a redução da qualidade de vida dos pacientes levaram os pesquisadores a diagnosticar a doença em período inicial e a investigar a modalidade de tratamento eficaz.

Objetivo: O tratamento de pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos é baseado em protocolos individuais de experiência clínica, uma vez que não há diretrizes de tratamento definitivas. Considerando a falta de consenso sobre a eficácia dos tratamentos de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar a técnica cirúrgica descrita no tratamento de estágios avançados nesses pacientes.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.004>

[☆] Como citar este artigo: Şahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabaşı O. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:613–20.

* Autor para correspondência.

E-mail: onur.sahin@ikcu.edu.tr (O. Şahin).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Método: Vinte e um pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos estágio 2-3 foram tratados com cirurgia óssea piezelétrica ultrassônica para remoção de osso necrótico, concentrado de leucócitos e fibrina rica em plaquetas obtido do sangue periférico do paciente e laser Nd: YAG para bioestimulação. O sucesso foi avaliado pela manutenção da cobertura total da mucosa sem sinais de infecção residual em um mês (T1), 3 meses (T2), 6 meses (T3) e um ano (T4) após a cirurgia. Regressões logísticas foram usadas para avaliar a associação entre as diferentes variáveis independentes e os resultados do tratamento.

Resultados: Em dois pacientes no Estágio 3, a cicatrização foi tardia em um mês após a cirurgia. A cicatrização completa da mucosa foi obtida em todos os pacientes no terceiro mês. A análise multivariada demonstrou que diferentes variáveis não se correlacionaram significativamente com o retardo da cicatrização ($p > 0,05$).

Conclusão: O protocolo cirúrgico apresentado neste estudo mostra resultados promissores para o manejo cirúrgico de estágios avançados de pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos.

© 2021 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

Os bisfosfonatos (BFs) são usados terapêuticamente para prevenir complicações ósseas no mieloma múltiplo e câncer ósseo metastático e também para prevenir a reabsorção óssea no tratamento da osteoporose.¹ Os BFs inibem a atividade osteoclástica, que geralmente é responsável pela destruição óssea. Também foi demonstrado que esses medicamentos inibem a atividade osteoblástica e inibem o crescimento e a cicatrização das células epiteliais da mucosa.² Embora os BFs forneçam benefícios significativos no tratamento, Marx relatou 30 casos de osteonecrose do osso maxilar associada ao uso de bisfosfonatos.³

Em estudos recentes, medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos (por exemplo, denosumabe, bevacizumabe e sunitinibe), além dos bisfosfonatos, foram relatados como causadores de lesões semelhantes à osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos (BRONJ, do inglês *bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw*). Como resultado, a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu recentemente o termo "osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos" (MRONJ, do inglês *medication related osteonecrosis of the jaw*) com três critérios. Esses critérios são a presença de história de uso de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos, a presença de uma área óssea clinicamente exposta por mais de 8 semanas e a ausência de história de radioterapia ou história de metástases localizadas no osso da mandíbula.⁴

O aumento da incidência de osteonecrose localizada nos ossos da mandíbula causada pelo uso de bisfosfonatos e a redução da qualidade de vida dos pacientes levaram os pesquisadores a diagnosticar a doença em fase inicial e a investigar a modalidade de tratamento eficaz. Em um artigo de posição recente publicado em 2014, a AAOMS determinou os princípios de tratamento para MRONJ de acordo com os estágios da doença.⁴ De acordo com a AAOMS, a MRONJ foi dividida em quatro fases. No estágio 0, os pacientes não tinham evidência clínica de osso necrótico, mas exibiam achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas. No estágio 1, osso necrótico exposto ou fístulas que, quando

sondados, se conectavam ao osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção. No estágio 2, osso necrótico exposto ou fístulas que se conectavam ao osso e, após sondagem, associadas à infecção. A infecção é evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta e estágio 3, osso exposto, necrótico ou fístulas que se conectam ao osso, e após sondagem, em pacientes com dor, infecção e pelo menos um dos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila), o que resulta em fratura patológica; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal; ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio nasal.⁴ Embora essa abordagem estágio-específica permita um protocolo de tratamento-padrão nos estágios iniciais (estágios 0-1), cada paciente precisa ser avaliado individualmente nos estágios avançados (estágios 2-3).⁵ Embora um protocolo de tratamento não invasivo seja recomendado para pacientes em estágio 0-1, cujos sintomas são mais leves, há estudos na literatura em que o tratamento cirúrgico é mais bem-sucedido do que o tratamento conservador, especialmente em estágios avançados (estágios 2-3) da doença.⁶⁻⁹ As formas graves da doença afetam a qualidade de vida de forma adversa e produzem morbidade significativa em pacientes que sofrem dessas lesões. Embora a necessidade de tratamento cirúrgico seja amplamente aceita nos estágios avançados de MRONJ, ainda há discordâncias sobre qual técnica cirúrgica aplicar.

Considerando a falta de consenso sobre a eficácia dos tratamentos para MRONJ na literatura, o objetivo deste estudo foi avaliar os procedimentos cirúrgicos descritos para o tratamento de estágios avançados (estágios 2-3) de pacientes com MRONJ.

Método

Pacientes

Este estudo de coorte retrospectivo incluiu 21 pacientes com MRONJ encaminhados ao nosso departamento entre maio de 2017 e maio de 2019. Uma análise retrospectiva de todos os

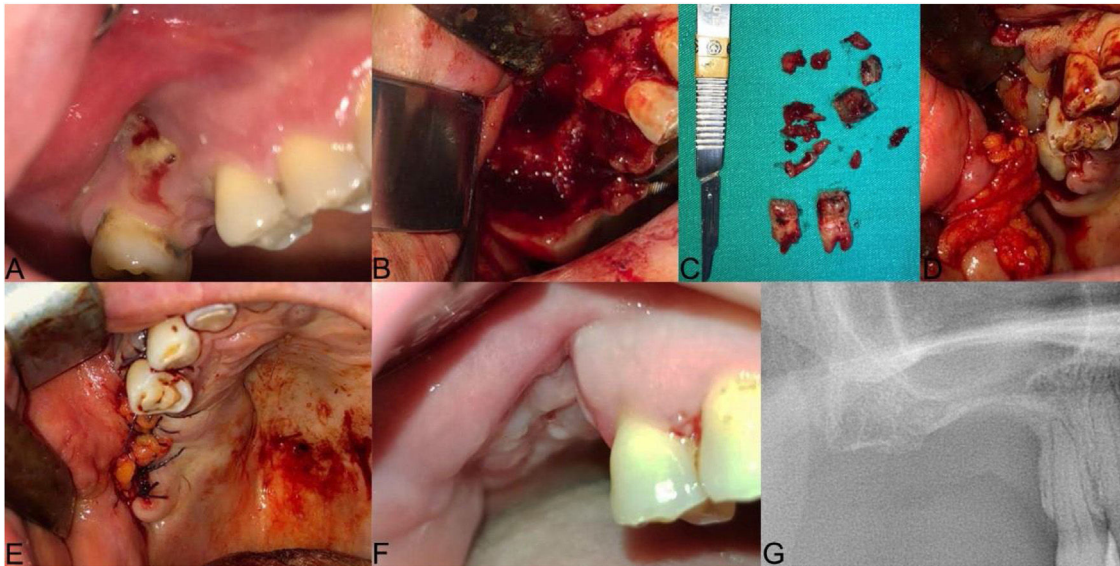


Figura 1 Apresentação clínica de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicamentos em uma paciente do sexo feminino de 49 anos com câncer de mama metastático (estágio 3): (A) imagem pré-operatória mostra osso exposto, circundado por tecido mucoso inflamado e com edema na maxila posterior direita; (B) fistula oroantral evidente após a neurectomia; (C) o osso necrótico foi completamente removido e os dentes 15, 17 foram extraídos; (D) a fibrina rica em leucócitos e plaquetas preparada é feita sob o retalho de gordura bucal pediculado para a área de osteonecrose para contribuir para a cicatrização dos tecidos duros e moles; (E) o fechamento da ferida em dupla camada foi feito com retalho de gordura bucal pediculado e retalho mucoperiosteal; (F e G) Acompanhamento pós-operatório de 3 meses, evidencia a cicatrização clínica da lesão tratada sem sinais de recorrência.

pacientes com diagnóstico de MRONJ seguidos e tratados cirurgicamente foi feita com os registros médicos e bancos de dados de nosso departamento. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética de nossa universidade (número IRB: 2019/311). Todos os autores leram a Declaração de Helsinque e seguiram as diretrizes do estudo. Todos os pacientes foram informados sobre as opções de tratamento e possível risco de falha do tratamento. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

Os critérios de inclusão foram a aplicação da técnica definida pela mesma equipe cirúrgica em pacientes com diagnóstico de MRONJ estágios 2-3 de acordo com a classificação da AAOMS, pacientes que recebiam/receberam terapia com BF-IV com ácido zoledrônico, 4mg por mês por pelo menos 3 anos para uma doença maligna subjacente, e que receberam seguimento um mês, 3 meses, 6 meses e um ano após a cirurgia. Os critérios de exclusão foram história de radioterapia de cabeça e pescoço ou metástases nos ossos da mandíbula, história de operações cirúrgicas anteriores para tratamento de MRONJ, exames de seguimento incompletos.

Procedimento cirúrgico

Dados demográficos, doenças sistêmicas, história de tratamento com bisfosfonatos (tipo de medicamento, via de administração, tempo de uso, doença de base), tabagismo, diabetes, uso de esteroides foram registrados durante o primeiro exame. Radiografias panorâmicas foram feitas no primeiro exame radiológico da lesão. A tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) foi usada para determinar mais claramente as bordas da lesão. Os achados clínicos e radiológicos com base na classificação da AAOMS definiram os estágios de MRONJ. Após consulta com médicos que prescreveram medicamentos, o tratamento com bisfosfonatos

foi interrompido até 2 meses após o procedimento cirúrgico. Alguns pacientes já haviam parado de tomar o medicamento quando nos procuraram para o tratamento, foram prescritos 1.000mg de amoxicilina/ácido clavulânico, 500mg de metronidazol e digluconato de clorexidina 0,12% por uma semana antes da cirurgia e por 2 semanas após a cirurgia. Os procedimentos cirúrgicos foram feitos sob anestesia local (2mL de cloridrato de articaína 4% com epinefrina 1:200.000). Os limites do desbridamento foram determinados por sangramento recente do osso saudável. O retalho pediculado de corpo adiposo bucal (PBFPF, do inglês *pedicled buccal fat pad flap*) foi mobilizado em cirurgias da região maxilar posterior (fig. 1). Para expor a área necrótica, foram feitas incisões crestais que se estenderam em ambos os lados da necrose. Além das fístulas, incluiu-se deiscência de mucosa na linha de incisão. O osso necrótico foi removido através de cirurgia óssea piezolétrica ultrassônica (fig. 2). A superfície óssea foi alisada, removeram-se as pontas ósseas afiadas. Após o desbridamento, o concentrado de leucócitos e fibrina rica em plaquetas (L-PRF) obtido do sangue periférico do paciente foi centrifugado (IntraSpin®, Intra-Lock System, Boca-Raton, FL, Estados Unidos da América) em tubos de 10mL sem anticoagulantes por 10 minutos a 3000 rpm (fig. 3). O retalho mucoperiosteal foi adaptado, liberaram-se as incisões e foi fechado com suturas 3-0 sem tensão, em colchoeiro apical, pontos contínuos em chuleio ancorado e simples. A mucosa adjacente às lesões MRONJ foi ressecada antes da sutura para não prejudicar a cicatrização. O laser Nd: YAG (Fotona-Eslovênia) (comprimento de onda 1064nm, potência 1,25W, frequência 15Hz, diâmetro *fiere* 320µm) para bioestimulação foi aplicado desfocado a 1-2mm do tecido por um minuto, repetido 5 vezes no pós-operatório, nos dias 2, 5, 7, 10, 14, 21 e 28 dias após a cirurgia. As suturas foram removidas no 14º dia

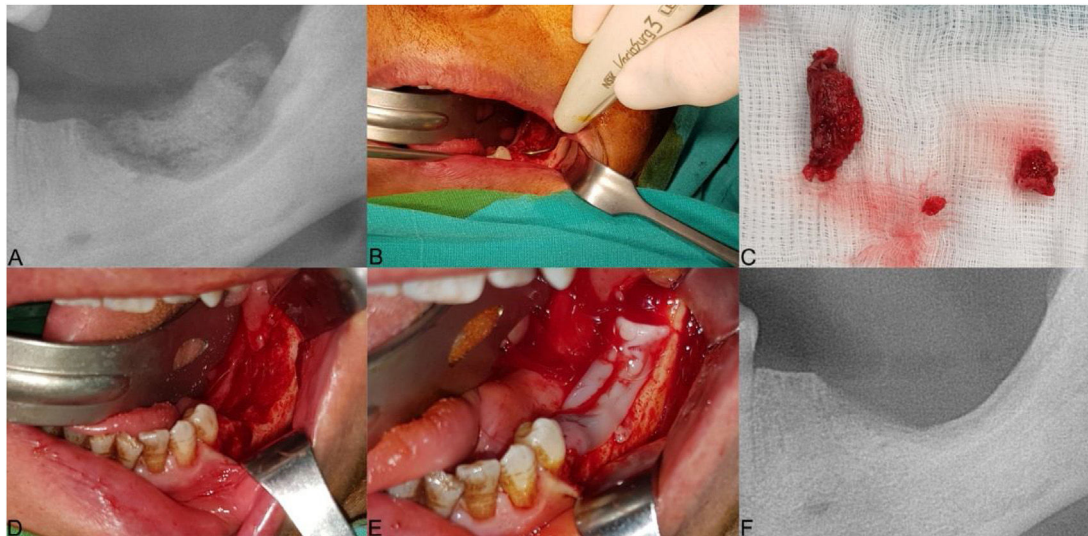


Figura 2 Apresentação clínica de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação em uma paciente do sexo feminino de 59 anos com câncer de mama metastático (estágio 2): (A) imagem panorâmica demonstra sequestro ósseo na região posterior esquerda da mandíbula; (B) o osso necrótico foi removido com cirurgia óssea piezelétrica ultrassônica; (C) o osso necrótico foi completamente removido; (D) os limites de desbridamento foram determinados por sangramento recente de osso saudável; (E) a fibrina rica em leucócitos e plaquetas preparada é feita na área de osteonecrose para contribuir para a cicatrização dos tecidos duros e moles; (F) imagem panorâmica pós-operatória, três meses após a cirurgia.



Figura 3 Apresentação clínica de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação em uma paciente do sexo feminino de 79 anos com câncer de mama metastático (estágio 3): (A) radiografia panorâmica inicial da lesão, que se estende até a base mandibular na mandíbula posterior esquerda; (B) o osso necrótico foi completamente removido; (C) colocação da membrana rica em fibrina e leucócitos e plaquetas na área cirúrgica; (D) fotografia clínica inicial mostra um trato sinusal cutâneo na região submandibular; (E) colocação de membrana de fibrina rica em leucócitos e plaquetas no trato sinusal cutâneo; (F) seguimento de 12 meses, radiografia panorâmica pós-operatória da paciente após cirurgia da região molar inferior esquerda; (G) seguimento de 3 meses, fotografia clínica pós-operatória revela cicatrização da área cirúrgica; (H) seguimento de 3 meses, fotografia clínica demonstra cicatrização do trato sinusal cutâneo.

de pós-operatório. Pacientes em uso de prótese não usaram suas próteses por 3 meses. Subsequentemente, eles usaram suas próteses com material de forro macio ou novas próteses eram feitas. Os pacientes foram examinados clínica e radiologicamente no pós-operatório após um, 3, 6 e 12 meses. Os pacientes foram seguidos por pelo menos 12 meses e os controles periódicos ainda estão em andamento.

Coleção de dados

Os resultados foram avaliados em termos de cicatrização completa da mucosa. Neste estudo, o sucesso foi definido pela cicatrização completa da mucosa, cobertura óssea e ausência dos sintomas (supuração, dor, deiscência do retalho e hematoma) após o tratamento cirúrgico. Os marcadores de

sucesso clínico foram definidos como cicatrização completa da mucosa sem sinusite, fístula oroantral, fístula extraoral ou osso exposto. Os marcadores de sucesso radiológico aceitos foram a reversão da anomalia óssea. Os dados foram coletados retrospectivamente dos prontuários e documentos cirúrgicos dos pacientes. Todas as medidas foram avaliadas em 4 pontos específicos de tempo: pós-operatório de um mês (T1), 3 meses (T2), 6 meses (T3) e 12 meses (T4). A cicatrização que ocorreu quatro semanas após a cirurgia (T1) foi definida como cicatrização tardia.

Análise estatística

As avaliações estatísticas foram feitas com o SPSS 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, EUA). Os resultados são apresentados como porcentagens e as variáveis contínuas são apresentadas como média e desvio-padrão. Regressões logísticas foram usadas para avaliar a associação entre as diferentes variáveis independentes (idade, sexo, tipo de doença primária, estágio de MRONJ, tamanho de MRONJ, localização de MRONJ, número de aplicações de BFs, quimioterapia, corticosteroides crônicos, diabetes *mellitus* e tabagismo) e resultados do tratamento. A regressão logística ordinal multivariada foi feita para determinar as diferentes variáveis que previram a cicatrização tardia. Todos os dados foram avaliados em um nível de significância de $p < 0,05$.

Resultados

Dos 21 pacientes incluídos no estudo, 14 eram do sexo feminino e 7 do masculino. A média de idade foi de $68,04 \pm 9,82$ (variação de 49 a 85). Seis dos pacientes estavam no Estágio 3 e 15 no estágio 2. Quatorze pacientes receberam tratamento com bisfosfonatos para carcinoma de mama, 3 para carcinoma de próstata, 2 para carcinoma de pulmão, um para carcinoma de células renais e um para mieloma múltiplo. Todos os pacientes estavam em uso de zolendronato por via IV. O tempo médio do uso de medicamentos foi de $64,76 \pm 21,53$ meses (39 a 96). Seis pacientes eram tabagistas (um maço/dia). Oito das lesões eram na maxila e 13 na mandíbula. Fatores que causaram a osteonecrose: 18 pacientes tiveram extração dentária, 2 receberam implante dentário e um teve pressão por prótese dentária. Alguns dos pacientes já haviam interrompido o uso de BF quando foram encaminhados para nossa instituição. Os procedimentos cirúrgicos foram feitos 2 meses após a suspensão do medicamento em pacientes que receberam a medicação. A duração média da pausa nos medicamentos foi de $4,52 \pm 1,12$ meses (2 a 10) (conteúdo digital suplementar) (tabela 1). A resposta de cada paciente ao tratamento foi registrada através de controles regulares. O tratamento cirúrgico foi bem-sucedido em todos os pacientes. Em dois pacientes no Estágio 3, a cicatrização foi tardia. A cicatrização completa da mucosa foi alcançada em todos os pacientes no terceiro mês, no sexto mês e no primeiro ano (T2 – T3 – T4). O período médio de seguimento foi de $18,04 \pm 2,14$ meses. Uma análise multivariada demonstrou que diferentes variáveis não se correlacionaram significativamente com a cicatrização tardia ($p > 0,05$) (conteúdo digital suplementar) (tabela 2). Observe que os ICs são

amplos, se considerarmos o pequeno tamanho da amostra. O tamanho das lesões é grande e localizado lingualmente em dois pacientes com cicatrização tardia. Ambos os pacientes também têm história de uso de corticosteroide.

Discussão

O manejo de pacientes com MRONJ é baseado em protocolos individuais advindos da experiência clínica, pois não há diretrizes de tratamento definitivas. Em relação ao conceito de tratamento estágio-específico, chegou-se a um consenso entre os médicos que tentam encontrar o melhor tratamento para essa doença.⁵ Diferentes abordagens parecem levar a melhores resultados quando aplicadas em um determinado estágio da doença. De acordo com os resultados de uma revisão sistemática recente, a taxa de sucesso do tratamento cirúrgico em pacientes com BRONJ IV varia de 58% a 100%.¹⁰ O tratamento cirúrgico é mais apropriado nesse grupo de pacientes, pois a taxa de sucesso do tratamento conservador é inferior a 50% em estágios avançados.^{9,11,12}

Um protocolo de tratamento não invasivo surgiu em pacientes em estágios 0–1, com sintomas mais leves da doença, de acordo com a AAOMS.⁴ Entretanto, a maioria desses pacientes não tolera os efeitos colaterais do uso de antibióticos em longo prazo devido à idade, quimioterapia de longo prazo ou devido a tumores ósseos metastáticos. A recorrência dos sintomas após uma média de 3 semanas de tratamento antibacteriano local ou sistêmico e antibioticoterapia levou os pesquisadores a métodos terapêuticos opcionais.¹³ O tratamento conservador pode dar alívio temporário ao minimizar os sintomas e infecções, mas não se deve esperar que a osteonecrose seja resolvida com sucesso.¹⁴ Quando o osso necrótico exposto é encontrado, a eficácia do tratamento conservador não pode ser mencionada, porque o tecido ósseo não é mais vital e não pode ser restaurado. O objetivo deste estudo foi, portanto, avaliar a técnica cirúrgica descrita em estágios avançados de pacientes com MRONJ.

Na literatura, a pausa no medicamento antes de procedimentos cirúrgicos é uma questão controversa.¹⁵ De acordo com os resultados de uma recente revisão sistemática e metanálise, pacientes com mieloma múltiplo e osteoporose em uso de alendronato, ibandronato e zolendronato apresentaram maior prevalência de recuperação completa no grupo com pausa na medicação. Alguns pesquisadores concordam que a pausa no medicamento é desnecessária devido à meia-vida de 11 anos dos bisfosfonatos e à ligação irreversível dos cristais de hidroxapatita óssea e, com a interrupção desses medicamentos, as recidivas de dor e metástases ósseas aumentarão.¹⁶ A maioria dos pacientes em nosso estudo havia parado de usar o medicamento quando foram encaminhados à nossa instituição. A pausa no medicamento não foi a nossa preferência para outros pacientes.

No tratamento de pacientes com MRONJ, a remoção completa do osso necrótico com tratamento antibiótico perioperatório, controle de infecção e alisamento das bordas ósseas afiadas antes do fechamento da ferida sem tensão são geralmente considerados como a abordagem mais apropriada para uma recuperação bem-sucedida.⁷ O tratamento de MRONJ requer desbridamento cirúrgico até que o osso pareça saudável em termos de estrutura. Em

Tabela 1 Características clínicas dos pacientes incluídos no estudo

Número do paciente	Sexo	Idade	Doença subjacente	Duração das drogas antirreabsorptivas	Localização da MRONJ	Estágios da MRONJ	Pausa no medicamento	Fatores etiológicos	Desfecho	Seguimento
1	F	85	Cancer de mama	62 meses	33–35	2	4 meses	Extração	Cicatrização	12 meses
2	F	62	Cancer de mama	39 meses	17,18	3	3 meses	Extração	Cicatrização	19 meses
3	F	80	Cancer de mama	68 meses	33,34	2	2 meses	Extração	Cicatrização	22 meses
4	F	79	Cancer de mama	84 meses	35–37	3	8 meses	Extração	Cicatrização tardia	25 meses
5	M	72	Cancer de Próstata	51 meses	45–47	3	2 meses	Extração	Cicatrização tardia	14 meses
6	F	65	Cancer de mama	60 meses	35,36	2	7 meses	Implante	Cicatrização	18 meses
7	F	58	Cancer de mama	72 meses	44,45	2	5 meses	Extração	Cicatrização	26 meses
8	M	49	Cancer de mama	66 meses	14–17	3	8 meses	Extração	Cicatrização	20 meses
9	F	64	Cancer de mama	49 meses	44,45	2	2 meses	Extração	Cicatrização	28 meses
10	M	73	Cancer de Próstata	64 meses	25,26	2	10 meses	Extração	Cicatrização	16 meses
11	F	69	Cancer de mama	52 meses	24,25	2	5 meses	Extração	Cicatrização	13 meses
12	M	66	Cancer de Próstata	96 meses	26,27	3	8 meses	Extração	Cicatrização	24 meses
13	F	64	Cancer de mama	81 meses	11–13	2	2 meses	Prótese	Cicatrização	21 meses
14	F	73	Cancer de mama	63 meses	35–37	2	5 meses	Extração	Cicatrização	15 meses
15	M	70	Cancer de pulmão	72 meses	46,47	2	3 meses	Extração	Cicatrização	20 meses
16	M	70	MM	59 meses	32–42	2	2 meses	Extração	Cicatrização	9 meses
17	F	68	Cancer de mama	48 meses	35	2	6 meses	Implante	Cicatrização	17 meses
18	F	76	Cancer de mama	84 meses	16,17	3	4 meses	Extração	Cicatrização	12 meses
19	F	62	Cancer de pulmão	66 meses	46,47	2	2 meses	Extração	Cicatrização	15 meses
20	M	65	Cancer renal	52 meses	23	2	4 meses	Extração	Cicatrização	12 meses
21	F	59	Cancer de mama	72 meses	36,37	2	3 meses	Extração	Cicatrização	21 meses

MRONJ, Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos; F, Feminino; M, Masculino; MM, Mieloma múltiplo.

Tabela 2 Resultados da análise de regressão logística que examina o efeito de diferentes variáveis na cicatrização tardia

Variável	Odds Ratio	Intervalo de Confiança de 95%	p-valor
Idade	1,429	0,804–3,528	0,726
Sexo	2,172	1,273–9,362	0,583
Doença primária	0,971	0,662–15,729	0,224
Estágio	3,374	2,451–9,256	0,182
Tamanho	0,718	0,593–2,411	0,164
Localização	1,224	0,849–5,712	0,621
Número de aplicações de BFs	1,473	1,318–3,462	0,562
Quimioterapia	3,851	0,092–21,446	0,687
Corticosteroides crônicos	2,952	2,128–11,831	0,519
Diabetes <i>mellitus</i>	3,125	1,861–19,175	0,337
Tabagismo	1,149	0,857–3,149	0,414

$p < 0,05$ considerado significativo.

lesões com MRONJ, o osso exposto é tipicamente mais escuro e amarelado do que as áreas não afetadas. Devido ao aumento da porosidade, o osso necrótico é geralmente mais macio e é circundado por áreas escleróticas, que por sua vez são mais duras e menos vascularizadas. Acredita-se que a hemorragia óssea indica osso vital válido para o tratamento cirúrgico da osteonecrose e especialmente da MRONJ.^{8,17} Como a remoção do osso necrótico é importante no tratamento de MRONJ, as ressecções cirúrgicas são procedimentos altamente invasivos em pacientes em

estágio avançado, especialmente pacientes no estágio 3. Pacientes idosos com osteoporose e pacientes com doenças malignas metastáticas com distúrbios sistêmicos graves podem não tolerar essas cirurgias. Portanto, tratamentos relativamente menos invasivos e de suporte são recomendados em pacientes com MRONJ avançado.¹⁸ Neste estudo, vários métodos de tratamento que se mostraram eficazes no manejo cirúrgico de MRONJ foram combinados e uma cicatrização completa da mucosa foi obtida em todos os pacientes.

Até o momento, várias opções e métodos relativamente menos invasivos de tratamento para MRONJ também foram propostos.⁶ Uma possível estratégia é usar a cirurgia piezelétrica ultrassônica com enxaguatórios bucais para remover o osso necrótico. A cirurgia piezelétrica pode remover o osso necrótico com trauma mínimo no tecido mole ao redor do osso necrótico, o que pode ajudar a eliminar a necessidade de procedimentos invasivos de ressecção óssea com serras ou instrumentos rotativos.¹⁹ Além disso, a cirurgia piezelétrica permite manter a continuidade do osso vital, o que pode ser benéfico para o sucesso do tratamento da osteonecrose da mandíbula e apresenta efeitos bactericidas. Blus et al.²⁰ trataram 20 campos cirúrgicos de 18 pacientes com MRONJ e o uso de cirurgia óssea piezelétrica ultrassônica combinada com antibioticoterapia. Merigo et al.²¹ usaram cirurgia óssea ultrassônica para sequestrectomia em sua técnica cirúrgica combinada no tratamento de pacientes com MRONJ. Usamos cirurgia óssea piezelétrica ultrassônica para remover o osso necrótico em nossos pacientes.

O fechamento de ferida cirúrgica na mucosa desempenha um papel importante no tratamento de MRONJ. Embora o fechamento mucoperiosteal simples seja suficiente nos estágios iniciais, o sucesso das técnicas de fechamento de camada dupla com corpo adiposo bucal pediculado ou retalho mieloide foi demonstrado em pacientes com MRONJ em estágio avançado que apresentavam sinais de destruição óssea grave, como fratura patológica fístula extraoral, fístula oroantral.²² Camadas adicionais de tecidos moles ajudam ao melhorar a vascularização e a estabilidade mecânica. Além das vantagens da proteção de camada dupla e alta vascularização para nutrição e suporte inflamatório, o PBFPF revelou ser uma fonte abundante de células-tronco derivadas do tecido adiposo. Melville et al.²³ e Aljohani et al.²⁴ relataram 23 e 14 casos de MRONJ no estágio 3 efetivamente tratados com PBFPF e retalhos mucoperiosteais, respectivamente. Em concordância com esses estudos, tratamos com sucesso os casos de MRONJ na região maxilar posterior com PBFPF e retalho mucoperiosteal em 5 pacientes. Foi relatado que o retalho mieloide apresenta baixas taxas de complicações e altas taxas de sucesso no fechamento da ferida, especialmente em pacientes com MRONJ no estágio 3.²² Principalmente nas lesões linguais, o retalho mucoperiosteal é insuficiente devido ao assoalho da boca. Neste estudo, a lesão localizava-se na mandíbula lingual em dois pacientes com cicatrização tardia.

Recentemente, concentrados de plaquetas autólogas (APCs, do inglês *autologous platelet concentrates*), plasma rico em plaquetas (PRP), plasma rico em fatores de crescimento (PRGF, do inglês *plasma rich in growth factors*) e L-PRF têm mostrado resultados promissores na regeneração de tecidos moles e duros. A aplicação de APCs é usada como terapia de suporte no tratamento de MRONJ porque serve de apoio à angiogênese e a cicatrização tecidual através de propriedades imunomoduladoras locais e fatores plaquetários. De acordo com uma revisão sistemática publicada recentemente sobre a eficácia dos concentrados de plaquetas na prevenção e tratamento de MRONJ, uma taxa de sucesso de 87,8% foi encontrada nos casos com APCs além do tratamento cirúrgico e 63,8% nos casos com cirurgia isolada. Isso mostra que os APCs têm resultados promissores no tratamento de MRONJ.²⁵ Um novo método conhecido como L-PRF foi desenvolvido em 2006. O L-PRF é um agente

fisiológico que fornece secreção de fatores de crescimento em longo prazo, proporciona recuperação rápida e reduz o risco de contaminação, edema e dor pós-operatória. Cirurgicamente, ele auxilia na homeostase, evita a abertura do retalho e promove a remodelação e recuperação dos tecidos moles e duros. Em um único ensaio clínico randomizado que examinou a eficácia da PRF no tratamento de MRONJ, Giudice et al.²⁶ trataram 47 pacientes em estágio 2–3 em um estudo no qual avaliaram a eficácia da PRF no tratamento de MRONJ. Vinte e quatro pacientes foram submetidos a tratamento com PRF além da cirurgia e 23 pacientes apenas a cirurgia sem PRF. Eles compararam os grupos em termos de integridade da mucosa, ausência de infecção e dor em um seguimento de um, 6 e 12 meses e encontraram diferenças apenas nos resultados do primeiro mês. Foi demonstrado que a aplicação da PRF no tratamento cirúrgico da MRONJ pode melhorar a qualidade de vida e reduzir a dor e as infecções pós-operatórias limitadas ao seguimento de curto prazo. Com base nesses estudos, aplicamos L-PRF aos sítios cirúrgicos como terapia adjuvante além do tratamento cirúrgico.

A fotobiomodulação, conhecida como terapia a laser de baixa energia (LLLT, do inglês *low-level laser therapy* (LLLT)), tem sido usada por muitos anos para tratar pacientes com várias doenças e condições. Os efeitos da terapia a laser de baixa energia (LLLT) na cicatrização de feridas, no alívio da dor e na regeneração de nervos foram relatados em estudos *in vitro* e *in vivo*, como diminuição da inflamação e aumento do colágeno e tecido de granulação e epitelização mais rápida.²⁷ Dispositivos a laser foram descritos como ferramentas úteis para diferentes aplicações no tratamento de MRONJ, fornecem biomodulação de tecidos moles e duros, bem como a remoção de osso necrótico por vaporização.²⁸ Em uma revisão sistemática e metanálise publicada recentemente, relatou-se que a cirurgia assistida a laser e as aplicações de LLLT pós-operatórias foram mais bem-sucedidas do que os métodos cirúrgicos tradicionais.²⁸ Vescovi et al. relataram que o laser Nd: YAG pode ser usado para bioestimulação no tratamento de MRONJ com um protocolo clínico com apoio da terapia a laser Nd: YAG em dois estudos separados.^{29,30} Em nosso estudo, usamos o laser Nd: YAG para bioestimulação em concordância com o protocolo de Vescovi et al.³⁰

Conclusão

Devido ao fato de a fisiopatologia de MRONJ não ser totalmente compreendida e a doença ter muitos fatores de risco, os protocolos definitivos de tratamento ainda não foram estabelecidos. Uma vez que a remoção do osso necrótico é importante no tratamento de MRONJ, as ressecções cirúrgicas são procedimentos altamente invasivos em pacientes em estágio avançado, especialmente em pacientes no estágio 3. Portanto, tratamentos de suporte e relativamente menos invasivos são recomendados em pacientes com MRONJ avançada. Neste estudo, vários métodos de tratamento que mostraram eficácia no manejo cirúrgico de MRONJ foram combinados e uma cicatrização completa da mucosa foi obtida em todos os pacientes de alto risco. O tratamento é baseado em procedimentos cirúrgicos, cirurgia óssea piezelétrica ultrassônica para remoção de osso

necrótico, concentrado de leucócitos e fibrina rica em plaquetas (L-PRF) obtido do sangue periférico do paciente e laser Nd: YAG para bioestimulação. O protocolo cirúrgico apresentado neste estudo mostra resultados promissores para o manejo cirúrgico de pacientes com MRONJ de estágio avançado de alto risco.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- McClung MR. Bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:253–71.
- Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep*. 2013;2:267–73.
- Marx RE. Pamidronate (aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61:1115–7.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72:1938–56.
- Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig*. 2018;22:597–615.
- Kagami H, Inoue M, Kobayashi A, Taguchi A, Li X, Yoshizawa M. Issues with the surgical treatment of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2018;24:52–6.
- Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev*. 2018;69:177–87.
- Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43:290–3.
- Vanpoecke J, Verstraete L, Smeets M, Ferri J, Nicot R, Politis C. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) stage III: Conservative and conservative surgical approaches versus an aggressive surgical intervention: A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48:435–43.
- Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Systematic review*. *J Clin Exp Dent*. 2017;9:e302–7.
- Bodem JP, Schaal C, Kargus S. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2016;121:367–72.
- Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis*. 2018;24:238–42.
- Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D. Conservative surgical management of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a series of 120 patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016;54:930–5.
- Coropciuc RG, 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. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2017;55:787–92.
- Reich W, Bilkenroth U, Schubert J, Wickenhauser C, Eckert AW. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: Prognostic score and long-term results. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43:1809–22.
- Hayashida S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, Kojima Y, et al. Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *J Bone Miner Metab*. 2020;38:126–34.
- El-Rabbany M, Lam DK, Shah PS, Azarpazhooh A. Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw is associated with improved disease resolution: A Retrospective Cohort Study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2019;77:1816–22.
- Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017;35:6–19.
- Pavliková G, Foltán R, Horká M, Hanzelka T, Borunská H, Sedy J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40:451–7.
- Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg*. 2017;21:41–8.
- Merigo E, Cella L, Oppici A, Cristina Arbasi M, Clini F, Fontana M, et al. Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Lasers Med Sci*. 2018;9:92–100.
- Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, et al. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw - A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46:815–24.
- Melville JC, Tursun R, Shum JW, Young S, Hanna IA, Marx RE. A technique for the treatment of oral-antral fistulas resulting from medication-related osteonecrosis of the maxilla: The combined buccal fat pad flap and radical sinusotomy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122:287–91.
- Aljohani S, Troeltzsch M, Hafner S, Kaeppler G, Mast G, Otto S. Surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Dis*. 2019;25:497–507.
- Fortunato L, Bennardo F, Buffone C, Giudice A. Is the application of platelet concentrates effective in the prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020;48:268–85.
- Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;126:390–403.
- Li FL, Wu CB, Sun HJ, Zhou Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2020;58:256–67.
- Momesso GAC, Lemos CAA, Santiago-Júnior JF, Faverani LP, Pelizzier EP. Laser surgery in management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a meta-analysis. *Oral Maxillofac Surg*. 2020;24:133–44.
- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, et al. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws (BON): clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg*. 2008;26:37–46.
- Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd: YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2007;45:628–32.