



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO DE REVISÃO

Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment[☆]



Guilherme H. Ribeiro^a, Emanuely S. Chrun^a, Kamile L. Dutra^a, Filipe I. Daniel^b
e Liliane J. Grando^{b,*}

^a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Programa de Pós-Graduação em Odontologia, Florianópolis, SC, Brasil

^b Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, Ambulatório de Estomatologia, Florianópolis, SC, Brasil

Recebido em 25 de setembro de 2016; aceito em 31 de maio de 2017
Disponível na Internet em 12 de outubro de 2017

KEYWORDS

Osteoradionecrosis;
Osteonecrosis;
Therapy;
Review

Abstract

Introduction: Osteonecrosis of the jaws can result either from radiation, used in radiotherapy for treatment of malignant tumors, or medications used for bone remodeling and anti-angiogenesis such as bisphosphonates. These conditions can be associated with triggering factors such as infection, trauma and decreased vascularity. The management of patients with osteonecrosis of the jaws requires caution since there is no specific treatment that acts isolated and decidedly. However, different treatment modalities can be employed in an associated manner to control and stabilize lesions.

Objective: To review the current knowledge on etiology and management of osteonecrosis of the jaws, both radio-induced and medication-related, aiming to improve knowledge of professionals seeking to improve the quality of life of their patients.

Methods: Literature review in PubMed as well as manual search for relevant publications in reference list of selected articles. Articles in English ranging from 1983 to 2017, which assessed osteonecrosis of the jaws as main objective, were selected and analyzed.

Results: Infections, traumas and decreased vascularity have a triggering role for osteonecrosis of the jaws. Prophylactic and/or stabilizing measures can be employed in association with therapeutic modalities to properly manage osteonecrosis of the jaws patients.

Conclusion: Selecting an appropriate therapy for osteonecrosis of the jaws management based on current literature is a rational decision that can help lead to a proper treatment plan.

© 2017 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>

[☆] Como citar este artigo: Ribeiro GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:102–8.

* Autor para correspondência.

E-mail: lilianejgrando@gmail.com (L.J. Grando).

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

2530-0539/© 2017 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/>).

PALAVRAS-CHAVE

Osteoradionecrose;
Osteonecrose;
Terapia;
Revisão

Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento**Resumo**

Introdução: A osteonecrose da mandíbula pode resultar da radiação usada na radioterapia para tratamento de tumores malignos ou de medicamentos usados para remodelação óssea e antiangiogênese, como os bifosfonatos. Essas condições podem ser associadas a fatores desencadeantes, como infecção, trauma e diminuição da vascularização. O tratamento de pacientes com osteonecrose da mandíbula requer cautela, pois não existe um tratamento específico que atue de maneira isolada e decisiva. No entanto, diferentes modalidades de tratamento podem ser empregadas de forma associada para controlar e estabilizar lesões.

Objetivo: Revisar os conhecimentos atuais sobre a etiologia e o tratamento da osteonecrose da mandíbula, tanto induzidos por radiação quanto relacionados à medicação, para melhorar o conhecimento dos profissionais que busquem a qualidade de vida de seus pacientes.

Método: Revisão de literatura na base de dados PubMed, bem como pesquisa manual de publicações relevantes na lista de referência de artigos selecionados. Foram selecionados e analisados artigos em inglês publicados de 1983 a 2017, que avaliaram osteonecrose da mandíbula como seu principal objetivo.

Resultados: Infecções, traumas e diminuição da vascularização são fatores desencadeantes da osteonecrose da mandíbula. Medidas profiláticas e/ou estabilizadoras podem ser usadas em associação com modalidades terapêuticas para o tratamento adequado de pacientes com osteonecrose da mandíbula.

Conclusão: Selecionar uma terapia apropriada para o tratamento de osteonecrose da mandíbula com base na literatura atual é uma decisão racional que pode ajudar a estabelecer a um plano de tratamento adequado.

© 2017 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

A osteonecrose foi descrita pela primeira vez como consequência da radiação ionizante usada no tratamento de tumores malignos.¹ Mais tarde, verificou-se que a osteonecrose era resultado do uso continuado de alguns medicamentos da classe dos bisfosfonatos (BFs)^{1,2} e, mais recentemente, como resultado do uso de medicamentos que atuam sobre a remodelação óssea e a antiangiogênese.³

A osteonecrose induzida por radiação é chamada de osteoradionecrose (ORN) e é definida como a exposição de osso necrótico persistente por mais de três meses em uma área anteriormente irradiada com radiação ionizante além de 50 Gy e não é causada por recorrência tumoral.⁴

Por sua vez, a osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (ONMRM) também é definida clinicamente pela exposição do osso necrótico, mas as seguintes características também devem estar presentes: a) o paciente deve estar em tratamento ou ter sido submetido a um tratamento prévio com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; B) presença de osso exposto ou osso que pode ser sondado através de fístula intra- e extraoral que persiste por mais de oito semanas; e c) nenhum histórico de radioterapia (RT) ou lesão metastática evidente nos maxilares.² No entanto, manifestações clínicas sem exposição óssea, como bolsa periodontal profunda, dente solto, trismo, hipoestesia/dormência do lábio inferior (angina de Vincent) e dor não odontogênica podem ser classificadas como ONMRM não exposta.³

Um dentista deve ser capaz de atuar na prevenção, no diagnóstico precoce e na reabilitação de pacientes com osteonecrose dos maxilares (ONM). Portanto, o presente artigo

tem como objetivo apresentar uma revisão concisa sobre a etiologia e o tratamento da ONM, tanto induzida por radiação quanto relacionada a medicamentos, para que com base no conhecimento atual os profissionais possam melhorar a qualidade de vida de seus pacientes.

Objetivo e método

Uma busca foi feita na base de dados PubMed com os termos "osteoradionecrose", "osteonecrose", "terapia", "ONMRM" e "maxilares" foi feita de maio de 1983 a abril de 2017. Foram incluídos artigos adicionais com base na pesquisa original da literatura e nas referências dos artigos selecionados. Também foram incluídos artigos sobre pesquisa em laboratórios, série de casos, bem como revisões de literatura.

Etiopatogênese**Osteoradionecrose**

Em 2004, Delanian & Lefaix postularam que a radiação ionizante possivelmente levaria a lesões teciduais, proporcionaria a instalação de um processo inflamatório local, além de causar a morte de osteoblastos e dificultar o repovoamento de componentes celulares ósseos. Esses eventos resultariam em um osso fibrótico com um número reduzido de células vascularizadas e viáveis.⁵ Esse tecido enfraquecido tem alto risco potencial para desenvolver ORN e a ocorrência de trauma químico ou físico mínimo pode desencadear uma resposta inflamatória tardia que causa a necrose tecidual.⁴

No entanto, a ORN pode ocorrer espontaneamente sem trauma ou infecção local. As altas taxas de radiação, às

Tabela 1 Classes de medicamentos BP disponíveis

Geração	Composição	Medicamentos
1 st	Não nitrogenados	Etidronato Clodronato
2 nd	Nitrogenados	Pamidronato
		Alendronato
3 rd		Olpadronato
		Ibandronato
4 th		Risendronato
		Zolendronato

Fonte: Russel, 2007.¹²

quais os pacientes com câncer de cabeça e pescoço são submetidos, são suficientes para a ocorrência de necrose óssea.¹ Thorn et al., em 2000, relataram 23 casos (29%) de ORN espontânea, a maioria em pacientes assintomáticos com apenas uma leve deiscência da mucosa oral. Assim, os autores enfatizaram a importância de identificar a ORN em estágio inicial e enumeraram outros fatores de risco, tais como: trauma causado por prótese, cirurgia e extração, em 3%, 14% e 55% dos casos, respectivamente.⁶ Além disso, os implantes dentários devem ser considerados um fator de risco potencial para o desenvolvimento de ORN, uma vez que tecidos e células da área irradiada sofrem graves danos. A condição do organismo para receber um implante não é apenas desfavorável, mas também contraindica esses procedimentos invasivos.^{1,7}

Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos

Os medicamentos conhecidos relacionados à etiologia da ONM incluem agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos usados na terapia antitumoral e no tratamento de várias outras doenças.⁸ Esses medicamentos causam uma diminuição da capacidade de remodelação óssea.

A remodelação óssea é um processo fisiológico de equilíbrio entre a deposição (atividade osteoblástica) e a reabsorção (atividade osteoclástica) desse tecido.⁹ O processo patológico se estabelece quando ocorre um desequilíbrio entre essas atividades. Os sinais e sintomas clínicos incluem necrose óssea, dor, disgeusia, fístula oroantral, odor ruim, trismo, fístula extraoral e outros.²

Medicamentos antirreabsortivos

Bisfosfonatos

BFs são medicamentos análogos sintéticos de pirofosfato inorgânico, um composto naturalmente presente no organismo e um regulador fisiológico da calcificação e inibidor da reabsorção óssea.¹⁰

Quatro gerações de BFs estão disponíveis (tabela 1)¹¹ e de uma geração para outra o potencial de inibir a reabsorção óssea evidentemente aumenta. O grupo de aminas aumenta exponencialmente a potência do fármaco¹² e leva à supressão da regeneração óssea com propriedades antiangiogênicas e ativadoras de linfócitos T, resulta em um efeito tumorocida direto.⁸

Esses fármacos se acumulam na matriz óssea e são lentamente liberados durante períodos prolongados de tempo, com uma meia-vida de aproximadamente 10 anos.¹³

Tabela 2 Abordagens de tratamentos de ORN usados nos últimos 10 anos

Autores/Data	n	Tratamentos bem-sucedidos	Seguimento (meses)
D'Souza et al. (2007) ²⁴	23	3 HBO 3 HBO, C 5 C	30 (mínimo)
Coletti & Ord (2008) ²⁷	19	5 C	18 (média)
Alam et al. (2009) ²³	33	8 ATB, HBO, S 22 ATB, C	1–61
Lee et al. (2009) ²⁸	13	2 C 3 HBO, C	6–361
Oh et al. (2009) ²⁹	114	4 ATB, HBO 7 ATB, C 18 ATB, DNC 25 ATB, HBO, DNC 34 ATB, HBO, C	12–382
Delanian et al. (2011) ³⁰	54	16 ATB, PENTOCLO	2–36
Hampson et al. (2012) ³¹	411	243 HBO	96
Mücke et al. (2013) ³²	94	44 ATB, C	12 (mínimo)
Niewald et al. (2013) ³³	11	1 HBO 2 DNC 5 C	1–147
Lyons et al. (2014) ³⁴	85	3 ATB, PENTO, DNS 4 ATB, PENTOCLO 14 ATB, PENTO 35 ATB, PENTO, C	3–60
Porcaro et al. (2015) ³⁵	01	1 ATB, DNC	12
Raguse et al. (2016) ³⁶	149	2 ATB 6 C 30 DNC	27–54

ATB, antibioticoterapia; C, cirurgia; DNC, debridamento não cirúrgico; HBO, terapia de oxigenação hiperbárica; Pento, pentoxifilina e tocoferol; Pentoclo, pentoxifilina, tocoferol e clodronato.

Portanto, eles representam riscos para o desenvolvimento de ONMRM, que é dose-dependente. Mesmo após a interrupção do uso do medicamento, o risco de desenvolver ONMRM permanece.²

Inibidor de RANK-L

RANK-L é uma das proteínas ativadoras de osteoclastos. O inibidor de RANK-L, por sua vez, é um anticorpo que impede a ligação da RANK-L ao seu receptor nuclear, não permite assim a atividade osteoclástica. Essa inibição dos osteoclastos dificulta a regeneração óssea, aumenta a densidade óssea e reduz o risco de fratura. Medicamentos com essa função, como denosumab, são usados no tratamento de distúrbios ósseos, como a osteoporose e a metástase óssea de tumores malignos. No entanto, esses medicamentos

Tabela 3 Terapia medicamentosa descrita por Delanian et al. (2005) associada ao tratamento conservador de pacientes com câncer de cabeça e pescoço previamente irradiados

Antes de iniciar o tratamento com Pentoclo – de 2 a 4 semanas			Após iniciar o tratamento com Pentoclo – pelo menos 6 meses		
Ciprofloxacina	1 g	1 × /dia	Pentoxifilina	800 mg	1 × /dia
Amoxicilina + Clavulanato	2 g	1 × /dia	Tocoferol	1.000 UI	1 × /dia
Fluconazol	50 mg	1 × /dia	Clodronato	1.600 mg	5 dias/sem.
Metilprednisolona	16 mg	1 × /dia	Ciprofloxacina	1 g/dia	2 dias/sem.
			Metilprednisolona	16 mg/dia	2 dias/sem.

Fonte: Delanian et al. (2005).³⁷

também desempenham um papel importante na patogênese da ONM.¹⁴

ONMRM ocorre como um efeito adverso dose-dependente de denosumab, bem como BFs. No entanto, o tempo de ação do denosumab é menor do que o dos BFs, torna viável o tratamento de pacientes na ocorrência de efeitos colaterais como ONM.³ Os mecanismos de ação entre os medicamentos são diferentes, mas seus efeitos no tecido ósseo são semelhantes e as características específicas do denosumab na ONMRM ainda não estão totalmente claras.

Agentes antiangiogênicos

O receptor celular do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF – do inglês *Vascular Endothelial Growth Factor*) desempenha um papel importante na progressão do câncer; entretanto, ele pode ser controlado por medicamentos antiangiogênicos.¹⁵ Esses medicamentos, como bevacizumab, têm propriedades antiangiogênicas favoráveis à restrição tumoral, mas, por outro lado, podem comprometer a integridade de microvasos, levar a lesões do tecido ósseo, além de dificultar a ação do VEGF, o que pode ter efeitos deletérios diretos sobre a diferenciação celular e a função óssea e, dessa forma, ocasionar uma falha no reparo de um trauma fisiológico e induzir a ONMRM.³

Poucos casos de ONM relacionados ao bevacizumab foram descritos na literatura; o diagnóstico precoce de ONM tem levado a tratamento conservador ou à cirurgia, apresenta a uma resposta terapêutica relativamente rápida, mas não há informações suficientes para permitir uma comparação com a ONM relacionada a BFs.¹⁶

Tratamento odontológico do paciente com risco de desenvolver ONM

A história natural da ONM pode evoluir de diferentes maneiras. As lesões podem se desenvolver espontaneamente ou após um procedimento dentário, com episódios isolados ou recorrentes, a cicatrização pode ocorrer em alguns meses ou pode não ser evidenciada em um período superior a nove meses. Acredita-se que os pacientes que desenvolvem ONM espontaneamente são mais propensos a apresentar recorrência, em comparação com os pacientes que desenvolvem ONM após um procedimento dentário.¹⁷

A Associação Americana de Cirurgias Bucais e Maxilofaciais (AAOMS) relatou taxas de 0,5% de risco de desenvolvimento de ONMRM após procedimentos de extração dentária em pacientes que receberam BFs por via oral e taxas de risco de 1,6% a 14,8% em pacientes que receberam BFs

por via intravenosa. O risco de desenvolver ONMRM após outros procedimentos dentários, como implantes dentários, tratamento endodôntico e procedimentos periodontais, é comparável ao risco associado à extração dentária.² Alguns autores advertem que a colocação de implantes em pacientes que receberam BFs por via oral ou intravenosa pode não ser segura, apesar do risco relativamente baixo de ONMRM.¹⁸

A colocação de implantes em pacientes submetidos a tratamento com BFs há menos de cinco anos pode ser considerada segura para o desenvolvimento de ONMRM; no entanto, a osseointegração dos implantes pode ser afetada pela terapia com agentes antirreabsortivos.¹⁹

Em relação ao risco de desenvolver ORN após a colocação de um implante, em 2013 Tanaka et al. avaliaram o impacto do uso de radiação da terapia de reabilitação de cabeça e pescoço em implantes dentários, enfatizaram os potenciais e multidimensionais riscos desses fatores de risco para o fracasso dos implantes nesses pacientes. Os benefícios do uso de próteses apoiadas por implantes em vez do uso de próteses convencionais provavelmente supera os riscos, mas o planejamento deve ser meticuloso.²⁰

As várias possibilidades da etiologia da ONM afunilam-se em um importante fator agravante e a colocação desses implantes encaixa-se como fator agravante. A melhor maneira de reduzir o risco de ONM é: 1) conhecimento profissional sobre a saúde geral de seus pacientes; 2) critérios rígidos para avaliações dentárias em pacientes elegíveis para RT de cabeça e pescoço, bem como em pacientes em tratamento com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos; 3) eliminação de todas as infecções dentárias e melhoria da saúde bucal na prevenção de futuras terapias invasivas. Para os pacientes tratados com esses medicamentos ou que já receberam radiação ionizante na cabeça e no pescoço, sugere-se que a manipulação óssea seja evitada e combinada com um monitoramento clínico rigoroso.²¹

A literatura cita o desenvolvimento de ORN nos primeiros 12 meses pós-RT,²² seis meses²³ ou imediatamente após o primeiro mês de RT. Entretanto, a ocorrência posterior de ORN também é evidenciada após 36 meses de irradiação.²⁴

A identificação do paciente de risco é o primeiro passo na prevenção dessa doença. A anamnese obtida pelos dentistas nem sempre incluiu os dados sobre histórico de câncer e RT e os profissionais não tinham um protocolo para o tratamento específico de pacientes com ONM.²⁵ É um lembrete para os profissionais de saúde que atitudes importantes podem proporcionar uma melhor qualidade de vida

Tabela 4 Abordagens de tratamentos de ONMRM usados nos últimos 10 anos

Autores/Data	n	Tratamentos bem-sucedidos	Seguimento (meses)
Thumbigere-Math et al. (2009) ³⁸	26	3 ATB, HBO, C 9 ATB, C	6 (mínimo)
Curi et al. (2011) ³⁹	25	20 ATB, C, PRP	36 (média)
Ripamonti et al. (2011) ⁴⁰	10	10 ATB, DNC, O ₃	8
Agrillo et al. (2012) ⁴¹	94	57 ATB, DNC, O ₃	6,5 (média)
Freiberger et al. (2012) ⁴²	25	7 ATB, C 13 ATB, C, HBO	24
Martins et al. (2012) ⁴³	22	1 ATB 3 ATB, C 12 ATB, C, PRP, TLBI	6
Schubert et al. (2012) ⁴⁴	54	48 C	9
Melea et al. (2014) ⁴⁵	38	1 ATB, DNC 2 C 7 ATB 16 DNC	6 (mínimo)
Vescovi et al. (2014) ⁴⁶	192	17 DNC 78 C	6–50
Rugani et al. (2015) ⁴⁷	38	2 ATB, C 6 ATB 17 ATB, DNC	12
Klingelhöffer et al. (2016) ⁴⁸	76	22 ATB, C	6–24
Minamisako et al. (2016) ⁴⁹	01	1 ATB, DNC, TLBI, TFD	12

ATB, antibioticoterapia; C, cirurgia; HBO, oxigenação hiperbárica; NSD, debridamento não cirúrgico; O₃, Óleo ozonizado; Pento, pentoxifilina e tocoferol; PRP, plasma rico em plaquetas; TFD, terapia fotodinâmica; TLBI, terapia a laser de baixa intensidade.

aos pacientes e até mesmo impedir o desenvolvimento do ONM.

Tratamentos

Osteorradionecrose

Os tratamentos incluem terapias combinadas, inclusive anti-bióticos e corticosteroides, terapia com oxigenoterapia hiperbárica (HBO), debridamento ósseo e ressecção cirúrgica seguida por reconstrução.^{1,25,26}

Outra opção consiste em dois medicamentos relacionados, pentoxifilina e tocoferol (Pento), mas eles não são capazes de reverter a fibrose induzida pela radiação quando usados separadamente. Essa associação torna-se ainda mais potente quando associada ao clodronato (Pentoclo).²⁶ Os diferentes tratamentos para ORN estão listados na [tabela 2](#).

A [tabela 3](#) mostra em detalhes possíveis abordagens e tratamentos de ORN descritos na literatura nos últimos 11 anos. Nessa comparação de dados, pode-se observar que a maioria dos estudos inclui antibioticoterapia (ATB) isoladamente ou em combinação com outra modalidade terapêutica, é mais eficiente quando associada a cirurgia ou desbridamento ósseo. A HBO foi avaliada em nove estudos e mostrou resultados contrastantes, com as taxas de sucesso que variaram entre 0% e 100%. Uma das opções de tratamento mais recentes, o Pentoclo é um protocolo bem estabelecido desde 2005 e os resultados são surpreendentes, como pode ser visto no estudo de Delanian et al, feito em 2001, no qual todos os 54 pacientes avaliados apresentaram regressão total das lesões em até 36 meses após o diagnóstico.²⁹ Esse último parece ser um passo muito promissor na abordagem da ORN, abre

novas perspectivas no tratamento da doença e permite sua remissão.

Outros autores, como Oh et al. em 2009,²⁸ não obtiveram sucesso (0%) no tratamento de ORN em pacientes tratados apenas com cirurgia, enquanto Coletti & Ord (2008)³⁷ obtiveram 18% e Lee et al. (2009)²⁷ obtiveram 67%.

Enquanto alguns autores²⁷ trataram ORN com HBO associada à cirurgia, com resolução de 65% dos casos, outros²² obtiveram sucesso em 91%. Segundo D'Souza et al., em 2007²³ a HBO associada à cirurgia não mostrou resultados estatisticamente diferentes dos resultados obtidos pela HBO como terapia isolada.

Uma das abordagens mais modernas no tratamento de ORN inclui a terapia com Pento. A cura foi alcançada em 73% dos pacientes que usaram a combinação de medicamentos em longo prazo e 69% em curto prazo²⁶ e após seis anos Delanian et al. (2011) alegaram ter alcançado 100% de sucesso no tratamento de ORN com Pentoclo.²⁹

Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos

Os regimes de tratamento devem incluir educação e conscientização do paciente, cuidados de rotina de higiene bucal para reduzir o risco de cárie e doença periodontal, uso de antibióticos e antimicrobianos, visitas regulares ao dentista para reavaliação e preservação do quadro clínico e eliminação dos hábitos relacionados a tabagismo e ingestão alcoólica.³⁶

Existem diferentes abordagens que o dentista pode escolher, conduzir cada caso com suas peculiaridades para estabilizar o quadro patológico do paciente se a remissão completa não for possível, o que é descrito em detalhes

na [tabela 4](#). A ATB é consenso em 95% dos estudos revisados e é mais eficaz quando combinada com outras medidas, especialmente desbridamento ósseo e/ou cirurgia.

Diferente de ORN, o protocolo com Pento, quando associado à ATB, não apresentou bons resultados (17%) na cura da ONMRM. Em contraste, o plasma rico em plaquetas também foi uma boa opção de tratamento, obteve sucesso em mais de 80% dos casos. A terapia com laser de baixa potência (LLLT), por sua vez, foi apresentada como uma abordagem mais eficiente quando combinada com ATB e desbridamento ósseo. E a HBO apresentou resultados contrastantes, com taxas de sucesso que variaram entre 25% e 90%.

Em relação à ONMRM, sabe-se que quanto melhor a condição oral do paciente a ser submetido a tratamento com BFs, mais favorável é o prognóstico. No entanto, muitas vezes o paciente e o médico assistente desconhecem as possíveis repercussões orais que essa classe de medicamentos pode causar. E uma vez que a lesão ocorre, o dentista deve usar as medidas recomendadas pela AAOMS para tentar resolver a doença, como ATB, enxaguatório bucal com 0,12% de gluconato de clorexidina, tratamento da dor, desbridamento ósseo quando necessário e prevenção de infecção, bem como manter-se atualizado sobre as novas opções de tratamento eficazes que surgem.²

A cirurgia é a opção de tratamento mais adotada para a ONMRM.^{32,43} Independentemente de ser conservadora ou extensa, é geralmente associada à ATB.^{42,47,50} Com uma taxa de sucesso variável entre os casos relatados na literatura, o sucesso médio do tratamento com cirurgia conservadora e cirurgia extensa é de 53% e 67%, respectivamente. Assim, o sistema VELscope tem sido descrito como uma ferramenta cirúrgica promissora, que permite identificar a margem entre o osso viável e o necrótico através da fluorescência óssea.⁴⁸

Thumbigere-Math et al. (2009)⁵⁰ trataram ONMRM com HBO associada à ATB e cirurgia ampla, obtiveram êxito em 25% dos casos, enquanto Freiburger et al. (2012)⁴¹ resolveram 52% dos casos ao associar HBO exclusivamente à ATB.

A terapia feita com plasma rico em plaquetas associada à ATB mostrou bons resultados em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos, atingiu uma taxa de cura superior a 80%.^{38,42} Pouco usual, mas eficaz, a ozonioterapia obteve uma taxa de sucesso de 60,6% e 100% na resolução de 57 e 10 casos, respectivamente.³⁹

Outra terapia que trouxe bons resultados no combate à ONMRM é a LLLT. No entanto, sua ação é mais eficaz quando combinada com outras modalidades terapêuticas, como cirurgia, plasma rico em plaquetas e ATB⁴² ou associada ao desbridamento não cirúrgico, ATB e terapia fotodinâmica (TFD).⁴⁹

Conclusão

A decisão sobre a melhor abordagem para o tratamento de pacientes com ONM, em suas diferentes modalidades, sempre deve ser feita por uma equipe multidisciplinar e considerar o estado geral do paciente e a relação de risco/benefício. Infecções, traumas e diminuição da vascularização têm um papel desencadeante para ONMRM e ORN, doenças desafiadoras sem tratamento específico que atue isolada e efetivamente.

Diferentes modalidades terapêuticas podem ser empregadas de maneira associada, como medidas profiláticas e/ou estabilizadoras. Além disso, o conhecimento contínuo e atualizado do profissional é essencial para o tratamento desses pacientes.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283–8.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. 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.
3. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaws: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35:6–19.
4. McCaul JA. Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2014;26:247–52.
5. Lyons A, Ghazali N. Osteoradionecrosis of the jaws: current understanding of its pathophysiology and treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46:653–60.
6. Thorn JJ, Hansen HS, Specht L, Bastholt L. Osteoradionecrosis of the jaws: clinical characteristics and relation to the field of irradiation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58:1088–93.
7. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40:229–43.
8. Clezardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep.* 2013;2:267.
9. Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:1022–4.
10. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am.* 2014;26:231–7.
11. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007;119 Suppl. 2:S150–62.
12. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658–68.
13. Papapoulos SE, Cremers SC. Prolonged bisphosphonate release after treatment in children. *N Engl J Med.* 2007;356:1075–6.
14. Anastasilakis AD, Toulis KA, Polyzos SA, Terpos E. RANKL inhibition for the management of patients with benign metabolic bone disorders. *Expert Opin Investig Drugs.* 2009;18:1085–102.
15. Sivoletta S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res.* 2013;33:1793–7.
16. Santos-Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro Junior G, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandao TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;115:32–6.
17. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastritis E, Verrou E, et al. Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008;26:5904–9.

18. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:1662–6.
19. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20 Suppl. 4:87–95.
20. Tanaka TI, Chan HL, Tindle DI, Maceachern M, Oh TJ. Updated clinical considerations for dental implant therapy in irradiated head and neck cancer patients. *J Prosthodont.* 2013;22:432–8.
21. Dodson TB. Intravenous bisphosphonate therapy and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:44–52.
22. Alam DS, Nuara M, Christian J. Analysis of outcomes of vascularized flap reconstruction in patients with advanced mandibular osteoradionecrosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;141:196–201.
23. D'Souza J, Goru J, Goru S, Brown J, Vaughan ED, Rogers SN. The influence of hyperbaric oxygen on the outcome of patients treated for osteoradionecrosis: 8 year study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36:783–7.
24. Notani K, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K, et al. Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy. *Head Neck.* 2003;25:181–6.
25. McLeod NM, Bater MC, Brennan PA. Management of patients at risk of osteoradionecrosis: results of survey of dentists and oral & maxillofacial surgery units in the United Kingdom, and suggestions for best practice. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2010;48:301–4.
26. Delanian S, Depondt J, Lefaix JL. Major healing of refractory mandible osteoradionecrosis after treatment combining pentoxifylline and tocopherol: a phase II trial. *Head Neck.* 2005;27:114–23.
27. Lee IJ, Koom WS, Lee CG, Kim YB, Yoo SW, Keum KC, et al. Risk factors and dose–effect relationship for mandibular osteoradionecrosis in oral and oropharyngeal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;75:1084–91.
28. Oh HK, Chambers MS, Martin JW, Lim HJ, Park HJ. Osteoradionecrosis of the mandible: treatment outcomes and factors influencing the progress of osteoradionecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1378–86.
29. Delanian S, Chatel C, Porcher R, Depondt J, Lefaix JL. Complete restoration of refractory mandibular osteoradionecrosis by prolonged treatment with a pentoxifylline-tocopherol-clodronate combination (PENTOCLO): a phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80:832–9.
30. Hampson NB, Holm JR, Wreford-Brown CE, Feldmeier J. Prospective assessment of outcomes in 411 patients treated with hyperbaric oxygen for chronic radiation tissue injury. *Cancer.* 2012;118:3860–8.
31. Mucke T, Koschinski J, Rau A, Loeffelbein DJ, Deppe H, Mitchell DA, et al. Surgical outcome and prognostic factors after treatment of osteoradionecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139:389–94.
32. Mucke T, Rau A, Weitz J, Ljubic A, Rohleder N, Wolff KD, et al. Influence of irradiation and oncologic surgery on head and neck microsurgical reconstructions. *Oral Oncol.* 2012;48:367–71.
33. Lyons A, Osher J, Warner E, Kumar R, Brennan PA. Osteoradionecrosis – a review of current concepts in defining the extent of the disease and a new classification proposal. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:392–5.
34. Porcaro G, Amosso E, Mirabelli L, Busa A, Carini F, Maddalone M. Osteoradionecrosis of the posterior maxilla: a new approach combining erbium: yttrium aluminium garnet laser and Bichat bulla flap. *J Craniofac Surg.* 2015;26:627–9.
35. Raguse JD, Hossamo J, Tinhofer I, Hoffmeister B, Budach V, Jamil B, et al. Patient and treatment-related risk factors for osteoradionecrosis of the jaw in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;121:215–21.
36. Tong CK, Ho ST, Wong SL. Osteonecrosis of the jaw after oral bisphosphonate for osteoporosis. *Hong Kong Med J.* 2010;16:145–8.
37. Coletti D, Ord RA. Treatment rationale for pathological fractures of the mandible: a series of 44 fractures. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37:215–22.
38. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:2465–72.
39. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol.* 2011;47:185–90.
40. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16:1741–7.
41. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolz BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70:1573–83.
42. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48:79–84.
43. Schubert M, Klatte I, Linek W, Muller B, Doring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register – therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol.* 2012;48:349–54.
44. Melea PI, Melakopoulos I, Kastritis E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA, et al. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent.* 2014;2014:4272–3.
45. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent.* 2014;2014:1076–90.
46. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw – a case series. *Clin Oral Investig.* 2015;19:1329–38.
47. Klingelhofer C, Zeman F, Meier J, Reichert TE, Ettl T. Evaluation of surgical outcome and influencing risk factors in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016.
48. Fleisher KE, Kontio R, Otto S. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ) – a guide to research. Dubendorf, Switzerland: AO Foundation; 2017.
49. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodriguez Cordeiro M, Grando LJ. Medication-related osteonecrosis of jaws: a low-level laser therapy and antimicrobial photodynamic therapy case approach. *Case Rep Dent.* 2016;2016:6267406.
50. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67:1904–13.