

Artigo de Revisão de Literatura
Literature Review Article

Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos com ênfase em implantes – uma revisão de literatura

Drug-related osteonecrosis of the jaw with implant emphasis – a literature review

Luiz Carlos Nogueira de Arruda¹
Tatiana Miranda Deliberador²
Eduardo Ferruccio³
Enio Marcos da Silva³
Marcelo Hissao Imano⁴
Jeferson Luis de Oliveira Stroparo⁵

Autor para correspondência:

Jeferson Luis de Oliveira Stroparo
R. Itajubá, 673 – Portão
CEP: 81070-190 – Curitiba – PR – Brasil
E-mail: jef_stroparo@hotmail.com

¹ Especialização em Periodontia, Implantodontia e Prótese, Instituto de Odontologia das Américas – Curitiba – PR – Brasil.

² Instituto Latino-Americano de Pesquisa e Ensino Odontológico – Curitiba – PR – Brasil.

³ Centro Universitário UniDomBosco – Curitiba – PR – Brasil.

⁴ Instituto de Odontologia das Américas – Curitiba – PR – Brasil.

⁵ Centro Universitário do Paraná – Curitiba – PR – Brasil.

Data de recebimento: 12 dez. 2023. Data de aceite: 6 fev. 2025.

Keywords:

osteonecrose;
medicamentos;
implantes.

Resumo

Introdução: A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma doença de fisiopatologia incerta e de difícil tratamento. O correto diagnóstico e definição de estadiamento dessa patologia são imprescindíveis para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas e clínicas, embora a resolução e o desenvolvimento da MRONJ se encontrem em meio a discussões na literatura. **Objetivo:** Atualizar os conhecimentos a respeito da MRONJ em relação a implantodontia, analisando condições e características que aumentam os riscos de pacientes submetidos a tratamento com implantes dentários em desenvolver MRONJ. **Material e métodos:** Artigos e pesquisas publicados entre 2015-2023; ao total foram 36 artigos elegíveis para compor o desenvolvimento desta presente revisão. **Conclusão:**

Apresenta-se aqui uma revisão de literatura sobre MRONJ, abordando sua definição, característica clínica, fatores predisponentes, formas de abordagem terapêutica e clínica e inter-relação implantes dentários e MRONJ.

Keywords:

osteonecrosis,
medication, implants.

Abstract

Introduction: Drug-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a disease of uncertain pathophysiology and difficult to treat. The correct diagnosis and staging definition of this pathology are key to the development of therapeutic and clinical approaches, although the resolution and development of MRONJ is still under discussion in the literature. **Objective:** The objective of this literature review was to update knowledge regarding MRONJ related to implant dentistry, analyzing conditions and characteristics that increase the risks of patients undergoing treatment with dental implants developing MRONJ. **Material and methods:** In this literature review, we used articles and research published between 2015-2023, in total there were 36 articles eligible to compose the development of this review. **Conclusion:** Here we present a literature review on MRONJ, addressing its definition, clinical characteristics, pre-disposing factors, forms of therapeutic and clinical approach and interrelationship between dental implants and MRONJ.

Introdução

A osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ), que foi relatada pela primeira vez em 2003 por Marx e conceituada em 2007 pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) [2, 7] como osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos (BRONJ), é uma doença rara [1, 5] e grave que afeta os tecidos moles e duros [13]. Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos utilizados para o tratamento de osteoporose e complicações de hipercalcemia de tumores malignos ou doenças sistêmicas relacionadas aos ossos [16]. Em 2014, o comitê especial da AAOMS recomendou uma mudança na nomenclatura da osteonecrose da mandíbula relacionada ao BF (BRONJ) para MRONJ, em virtude do crescente número de relatos de casos da doença envolvendo outras terapias antirreabsortivas, como o desonumabe e outros antiangiogênicos [7]. MRONJ é definida pela presença de uma área avascular de osso necrótico na região maxilofacial, com ou sem osso exposto, que está presente há mais de oito semanas em um paciente que não tem câncer bucal ou radioterapia prévia nos ossos gnáticos [21].

A etiopatogenia da osteonecrose tem sido relatada como multifatorial e não foi totalmente elucidada. Estudos indicam que o efeito inibitório da reabsorção óssea, associado às singularidades

dos ossos maxilares, que são separados da cavidade oral por uma mucosa fina e suscetíveis a infecções e traumas frequentes, é fator que implica o desenvolvimento da doença [7]. Dados científicos sobre a fisiopatologia e as estratégias de tratamento para MRONJ são limitados [13]. É importante ter em mente que pacientes com riscos de desenvolver MRONJ podem apresentar condições clínicas que, se não diagnosticadas de forma correta, acabam sendo confundidas com MRONJ, por exemplo: osteíte, lesões fibro-ósseas e osteomielite esclerosante crônica [10].

Diante do exposto, o presente trabalho se propõe a fazer um levantamento bibliográfico sobre o tema, trazendo dados de relevância clínica e científica, como características das drogas antirreabsortivas, classificação, fatores de risco e tratamento com implantes dentários em pacientes com risco potencial de desenvolver MRONJ.

Material e métodos

Para o desenvolvimento desta revisão de literatura, utilizaram-se as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), SciELO e PubMed. Os termos usados para busca foram: mronj; implantes dentários; osteonecrose por

bifosfonatos; osteonecrose na mandíbula e na maxila; osteonecrose; bifosfonatos. Também se adicionaram os operadores booleanos “AND” e “OR”.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos de revisão sistemática, revisão de literatura, relatos de caso clínico, séries de casos e estudos com animais, tanto na língua portuguesa quanto na inglesa, publicados de 2018 a 2023.

Os critérios de exclusão compreenderam artigos *in vitro*, que não estivessem nos idiomas selecionados e publicados antes de 2018.

Resultados

Ao total foram selecionados 36 artigos, os quais abordaram definição, classificação, tratamento, fatores predisponentes e inter-relação entre MRONJ e implantes dentários.

A AAOMS alterou o termo osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos para osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MRONJ). A nova definição prevê que, para se considerar MRONJ, o paciente deve apresentar as seguintes características [6]:

- Tratamento atual ou anterior com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos;
- Osso exposto há mais de oito semanas, o qual pode ser sondado através de fístula intra ou extraoral em região maxilofacial;

- Sem histórico de radioterapia em região de cabeça e pescoço ou doença metastática nos maxilares.

A MRONJ pode ser dividida em cinco estágios [10]:

- **Estágio de risco:** nenhum osso necrótico aparente em pacientes que fazem uso de antirreabsortivos;
- **Estágio 0:** é definido como nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas apresenta sintomas inespecíficos ou achados clínicos e radiográficos;
- **Estágio 1:** osso exposto e necrótico ou uma fístula em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção;
- **Estágio 2:** osso exposto e necrótico ou uma fístula com evidência de infecção. Paciente sintomático;
- **Estágio 3:** osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam o osso com evidência de infecção e pelo menos um dos seguintes sinais: 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), fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral, nasal-oral ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio.

A AAOMS listou os medicamentos com potencial risco de induzir MRONJ e que estão associados a essa alteração óssea (tabela I):

Tabela I – Medicamentos associados a MRONJ

Nome genérico	Tratamento / uso	Nitrogenado / não azotado	Via de administração
Alendronato	Osteoporose / inibidor da reabsorção óssea	Nitrogenado	Via oral
Clodronato	Reabsorção óssea por doença maligna	Não azotado	Via oral e endovenosa
Tiludronato	Doença de Paget	Não azotado	Via oral
Etidronato	Doença de Paget e ossificação heterotópica	Não azotado	Via oral
Ibandronato	Osteoporose / inibidor da reabsorção óssea / metástases ósseas	Nitrogenado	Via oral e endovenosa
Pamidronato	Osteoporose / inibidor da reabsorção óssea / doença de Paget / hipercalcemia / osteólise	Nitrogenado	Endovenosa
Risedronato	Inibidor do catabolismo ósseo / osteoporose	Nitrogenado	Via oral
Zoledronato	Osteoporose / inibidor da reabsorção óssea / metástases e mieloma múltiplo / fraturas patológicas / hipercalcemia / coadjuvante câncer de mama	Nitrogenado	Endovenosa
Desonumab	Câncer / osteoporose / metástases ósseas	Não azotado	Subcutâneo

Continua...

Continuação da tabela I

Nome genérico	Tratamento / uso	Nitrogenado / não azotado	Via de administração
Antiangiogênicos	Câncer / metástases / inibidor de rejeição de órgãos no transplante renal	Não azotado	Subcutâneo
Romsozumabe	Osteoporose grave	Não azotado	Subcutâneo
Adalimumabe	Artrite reumatoide / artrite psoriásica / espondiloartrite / doença de Crohn / colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa / psoríase / hidradenite supurativa / uveíte	Não azotado	Subcutâneo
Afibercepte	Degeneração macular	Não azotado	Subcutâneo
Radio 223	Câncer de próstata	Não azotado	Intravenoso
Raloxifeno	Osteoporose / redução do risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose	Não azotado	Via oral
Inibidores de mTor	Carcinoma	Não azotado	Endovenoso
Inibidores da tirosina quinase	Câncer	Não azotado	Via oral
Metotrexato ou MTX	Câncer / doenças autoimunes	Não azotado	Via oral e intravenosa
Corticoide	Doenças autoimunes	Não azotado	Via oral / subcutânea / tópica

Fonte adaptada: 13, 28, 29, 36

Para o tratamento de MRONJ, Kawahara *et al.* [13] apontam que um sistema de estadiamento ideal bem estabelecido deve ser usado após o diagnóstico, uma vez que o estadiamento apropriado da MRONJ com base em sintomas clínicos e achados radiográficos auxiliará e fornecerá estratégias de tratamento adequadas para pacientes com tal condição [13, 28] (tabela II).

Tabela II – Estadiamento e tratamento da MRONJ

Estágio 0	Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos, melhoria da higiene bucal (orientação de higiene bucal, profilaxia, raspagem).
Estágio 1	Enxaguatório bucal antibacteriano, acompanhamento clínico trimestralmente, melhoria da higiene bucal (enxágue e limpeza de fistulas e bolsas periodontais), educação do paciente e revisão das indicações para terapia continuada com bifosfonatos.
Estágio 2	Combinação ou monoterapia de tratamento sintomático com antibióticos orais e/ou enxaguatório bucal antibacteriano oral, controle da dor, desbridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infecção.
Estágio 3	Enxaguatório bucal antibacteriano, terapia antibiótica e controle da dor, desbridamento cirúrgico ou ressecção para palição de infecção e dor a longo prazo, extração de dente em osso exposto necrótico como fonte de infecção, manutenção da nutrição com suplementos e infusões no local.

Fonte adaptada: 13

Entretanto, em relação ao desenvolvimento da MRONJ associada a implantes dentários, os autores pesquisados chegaram aos seguintes resultados, dispostos na tabela III.

Tabela III – MRONJ e implantes dentários

Autoria / ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados
Escobedo <i>et al.</i> (2020) [6]	Revisão de literatura	Revisar a osteonecrose ocasionada por medicamentos em implantes dentários, levando em consideração se a patologia ocorreu nos seguintes cenários: pela cirurgia de instalação do implante dentário ou pela presença deste	Avaliaram-se 111 artigos, com base nos seguintes aspectos: osteonecrose desencadeada pela presença de implante (IPTO) e osteonecrose desencadeada pela cirurgia de implante (ISTO). O número de casos de osteonecrose foi significativamente maior no grupo IPTO (74 casos) em comparação com o grupo ISTO (27 casos). A duração do tratamento antirreabsortivo (oral e intravenoso) também foi maior no grupo IPTO
Massaad e Magremanne (2022) [18]	Estudo de série de casos	Revisar uma série de casos e discutir uma abordagem preventiva para evitar o risco de MRONJ ao redor dos implantes	Em uma análise de 168 pacientes, observou-se que: seis pacientes (quatro mulheres, dois homens) apresentaram MRONJ em torno de 17 implantes. Quatro pacientes receberam tratamento para osteoporose e dois para câncer. A maxila foi mais afetada que a mandíbula. Seis implantes foram colocados após o início do tratamento com antirreabsortivos e 11 antes do início. Oito implantes que apresentaram MRONJ foram tratados cirurgicamente, enquanto nove foram tratados conservadoramente
Owen e Bradley (2021) [21]	Revisão de literatura	Avaliar se é seguro colocar implantes dentários em paciente com risco de desenvolver MRONJ	Em uma análise de 29 estudos, notou-se que, em relação à falha do implante, os pacientes com história de uso de bifosfonatos para osteoporose não apresentaram risco aumentado. Pacientes com histórico de tratamento com bifosfonatos correm o risco de desenvolver MRONJ após a colocação do implante, enquanto aqueles com histórico de uso de denosumabe para osteoporose evidenciaram um risco insignificante
Gelazius <i>et al.</i> (2018) [9]	Revisão de literatura	Analisar a colocação de implantes dentários em pacientes que foram tratados ou estão em tratamento com bifosfonatos	No total, foram revisadas 32 fontes de literatura e selecionados nove dos artigos mais relevantes e adequados aos critérios. Cinco estudos analisaram a medicação intraoral com bifosfonatos em relação à colocação do implante, três investigaram a medicação intravenosa com bifosfonatos quanto à colocação do implante e um estudo avaliou ambos os tipos de medicação administrados em relação à colocação do implante. Os pacientes com terapia intraoral pareceram ter uma melhor taxa de sobrevivência do implante (de 423, cinco implantes falharam) em 98,8% <i>versus</i> pacientes tratados por via intravenosa (de 68, seis implantes falharam) em 91%. O grupo controle, comparado ao grupo bifosfonato intraoral, apresentou taxa de sobrevivência de implante de 97% de sucesso (de 842, 27 implantes falharam)

Continua...

Continuação da tabela III

Autoria / ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados
Sher <i>et al.</i> (2021) [31]	Revisão sistemática	Avaliar a segurança de colocar implantes dentários em pacientes que fazem uso de medicações associadas a osteonecrose dos maxilares	Os resultados sugerem o seguinte: faltam dados disponíveis na literatura sobre o risco de falha do implante ou desenvolvimento de MRONJ em pacientes com histórico de moduladores seletivos do receptor de estrogênio, calcitonina ou antiangiogênicos; pacientes com histórico de tratamento com bifosfonatos para osteoporose não apresentam risco aumentado de falha do implante em comparação com pacientes saudáveis; faltam dados disponíveis na literatura sobre o risco de falha do implante em pacientes com histórico de tratamento com bifosfonatos para câncer ou com histórico de denosumabe; pacientes com histórico de tratamento com bifosfonatos correm risco de desenvolver MRONJ após a colocação do implante; pacientes tratados com denosumabe para osteoporose têm um risco insignificante de desenvolver MRONJ após a colocação do implante; faltam dados disponíveis na literatura sobre o risco de desenvolvimento de MRONJ após a colocação de implantes em pacientes com câncer tratados com denosumabe
Stavropoulos <i>et al.</i> 2018	Revisão sistemática e metanálise	Analisar o efeito da medicação antirreabsortiva na terapia com implantes	Examinaram-se 24 estudos sobre ingestão de bifosfonato (principalmente em doses baixas para tratamento de osteoporose) e sete estudos sobre terapia de reposição hormonal, incluindo ≥ 10 pacientes controle que não tomavam a medicação. Além disso, foram incluídos sete estudos sobre MRONJ associados a implantes. Metanálises baseadas em quatro estudos que relatam o nível do paciente e oito estudos que relatam o nível do implante não mostraram diferenças significativas em termos de perda do implante entre pacientes em uso de bifosfonatos (principalmente dose baixa para tratamento de osteoporose). Além disso, a ingestão de baixas doses de bifosfonatos não comprometeu os níveis ósseos marginais peri-implantares. Com base em dois estudos, não se observou nenhum efeito negativo da terapia de reposição hormonal sobre o implante, enquanto tal terapia pareceu exercer um efeito negativo marginalmente significativo em relação à sobrevivência do implante no nível do paciente e em relação aos níveis ósseos marginais peri-implantares. A MRONJ em pacientes em uso de bifosfonatos para osteoporose apareceu em 70% dos casos >36 meses após o início da ingestão do medicamento, enquanto em pacientes com câncer a MRONJ apareceu em 64% dos casos ≤ 36 meses

Continua...

Continuação da tabela III

Autoria / ano	Tipo de estudo	Objetivo	Principais resultados
Mendes <i>et al.</i> (2018) [19]	Revisão sistemática	Avaliar o impacto dos bifosfonatos em implantes e os riscos de desenvolver osteonecrose de mandíbula	Embora existam estudos sobre o tema, ainda não há consenso na literatura sobre o real impacto dos bifosfonatos no desempenho dos implantes dentários ou no risco de ocorrência de MRONJ
Pichardo <i>et al.</i> (2020) [24]	Estudos de caso clínico	Analisar se os implantes dentários são um fator de risco para MRONJ	De janeiro de 2003 a janeiro de 2019, 180 pacientes com MRONJ foram atendidos no Centro Médico da Universidade de Leides; 22 deles possuíam implantes dentários. Os resultados mostram um risco aumentado de desenvolvimento de MRONJ em pacientes com implantes dentários. Tanto a peri-implantite em torno de implantes previamente colocados como a inserção de implantes dentários são fatores de risco. A prevenção da peri-implantite e a cautela na inserção de implantes dentários em pacientes que tomam medicação antirreabsortiva são, portanto, importantes para minimizar os riscos de desenvolvimento de MRONJ

Fonte adaptada: 6, 9, 19, 20, 22, 25, 32, 34

Tratando-se dos fatores de risco no desenvolvimento da MRONJ, Kawahara *et al.* [13] produziram uma revisão sistemática de literatura citando fatores de risco para desenvolver MRONJ (tabela IV).

Tabela IV – Fatores de riscos para MRONJ

Fatores de risco locais	Fatores anatômicos	Mandíbula, toro ósseo em região maxilar ou mandibular, exostoses, crista em ponta de faca, crista milo-hióidea
	Tratamento dentário	Extração dentária, tratamento com implante (colocação, aumento ósseo, peri-implantite, remoção), cirurgia periodontal, tratamento endodôntico (especialmente apicectomia) e outras cirurgias orais
	Prótese dentária	Próteses fixas não ajustadas em seu término, dentaduras com bordos cortantes ou gerando trauma tecidual
	Outras condições bucais	Força excessiva de mordida, má higiene oral e xerostomia
Fatores de risco sistêmicos	Medicamentos	Quimioterapia para tumores malignos, corticosteroides
	Doenças sistêmicas	Pacientes oncológicos recebendo bifosfonatos intravenosos ou altas doses de denosumabe, diabetes, osteoporose, artrite reumatoide, doença cardiovascular (hipertensão, hiperlipidemia e angina), síndrome de Sjögren, sarcoidose, hipocalcemia, hipoparatiroidismo, osteomalácia, deficiência de vitamina D, anemia por diálise renal, doença óssea de Paget
	Outros	Uso de tabaco, ingestão de álcool, obesidade, idade avançada
Outros fatores de risco	Fatores genéticos	Polimorfismos de nucleotídeo único (CYP2C8, SIRT1/HERC4)

Fonte adaptada: 13, 14, 17, 27, 33

Discussão

Os BFs, análogos ao pirofosfato inorgânico, apresentam substituição de um átomo de carbono por um de oxigênio; os pirofosfatos são reguladores naturais e fisiológicos da remodelação óssea [4] e frequentemente usados para modular o ciclo do turnover ósseo em doenças ósseas benignas, como osteoporose, osteogênese imperfeita e doença de Paget. Também são utilizados para prevenir e controlar a atividade óssea de certas neoplasias malignas, como mieloma múltiplo e metástases ósseas de câncer de próstata, câncer de mama, entre outros [35, 37]. De acordo com seu mecanismo de ação, são divididos em dois grupos principais: a primeira geração (não azotada) – etidronato, clodronato e tiludronato – e os de segunda e terceira geração (com nitrogênio) – alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrônico [11]. Esses medicamentos podem ser administrados por via oral ou intravenosa. Na corrente sanguínea, eles se distribuem rapidamente até o osso, apresentando alta afinidade com os cristais de hidroxiapatita. A meia-vida plasmática desses medicamentos pode ultrapassar 10 anos [7]. Via de administração (intravenosa (IV) > subcutânea (SC) > oral), indicação (metabolismo ósseo/oncologia), associação com corticoterapia, consumo de tabaco, idade avançada, doença sistêmica (diabetes, poliartrite reumatoide, anemia) mostram estar associados ao desenvolvimento de MRONJ [8, 19].

Ao lado dos BFs, denosumabe (inibidor de RANKL), bevacizumabe (anticorpo monoclonal; inibidor de VEGF-A, fator de crescimento avascular), sunitinibe (inibidor de tirosina quinase) e temsirolimus (inibidor específico de mTOR) mostram-se estar associados ao desenvolvimento de MRONJ. À medida que mais medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos estão sendo desenvolvidos, existe o risco de que aumentem a incidência de MRONJ [10].

Dentre os tratamentos cirúrgicos ou conservadores, Kishimoto *et al.* [15] concluíram que as modalidades cirúrgicas variam de conservadoras, por exemplo, debridamento, curetagem óssea e sequestrectomia, a modalidades radicais, como ressecção marginal e/ou segmentar. Evidências crescentes sugerem que o tratamento cirúrgico é mais eficaz do que o não cirúrgico. A ressecção cirúrgica do maxilar necrótico tem sido tradicionalmente considerada paliativa e não curativa, uma vez que vem sendo oferecida principalmente a pacientes com doença avançada que não responderam ao tratamento não cirúrgico. Pesquisas sugerem que o tratamento não cirúrgico

muitas vezes falha em fornecer resultados positivos em pacientes com MRONJ avançada, enquanto a cirurgia radical parece oferecer resultados mais previsíveis e curativos, no entanto o tratamento cirúrgico para MRONJ em estágio inicial permanece controverso [15].

Kalhuri *et al.* [12] apontam que a fotobiomodulação (terapia a *laser* de baixa intensidade – LLLT) teve um efeito positivo no tratamento de líquen plano oral, estomatite aftosa recorrente, hipossalivação, pênfigo vulgar, herpes simples recorrente, síndrome de queimação na boca, osteonecrose da mandíbula relacionada a BFs, neuralgia do trigêmeo, paralisia do nervo facial, língua geográfica e sinusite crônica [12].

A fotobiomodulação tem sido usada há muitos anos para tratar pacientes com diversas doenças e condições [29]. Os efeitos da LLLT na cicatrização de feridas, no alívio da dor e na regeneração nervosa 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. Dispositivos a *laser* são descritos como ferramentas úteis para diferentes aplicações no tratamento de MRONJ [30].

Quanto ao plasma rico em plaquetas (PRP), Mijiritsky *et al.* [20] afirmam que o manejo da MRONJ é um tema controverso e que a prevenção desempenha um papel fundamental. Quando o tratamento conservador não resulta em cura ou melhora, pode-se optar por PRP, graças a sua capacidade de aumentar a vascularização dos tecidos e liberar múltiplos fatores de crescimento. Em virtude disso, o uso do PRP tem sido sugerido por muitos autores para melhorar a cicatrização pós-cirúrgica de feridas [11].

Cardoso *et al.* [3] investigaram o uso de PRP em locais de extração dentária em ratos tratados com BFs. Trinta ratos machos albinus Wistar receberam 0,035 mg/kg de ácido zoledrônico, por via intravenosa, durante 8 semanas, dividido em quatro administrações com intervalo de 2 semanas entre cada aplicação. Após os incisivos centrais superiores direitos foram extraídos para induzir o desenvolvimento de BRONJ. As amostras foram divididas em dois grupos: grupo 1 (G1) foi submetido a ressecção marginal da osteonecrose maxilar (ONM), seguida do uso de PRP, enquanto o grupo 2 (G2) passou por ressecção da ONM mas sem uso de PRP. Os grupos de tratamento foram avaliados após 14, 28 e 42 dias. Concluiu-se que o grupo experimental (G1), que recebeu tratamento com PRP, obteve melhora da reparação óssea em comparação ao grupo controle (G2). A análise levou em consideração a neoformação óssea e a

vascularização, ambas avaliadas quantitativamente [3].

Tratando-se da fibrina rica em plaquetas e leucócitos (L-PRF), Parise *et al.* [22] estudaram 27 pacientes com diagnóstico de MRONJ. Os autores chegaram à conclusão de que, pelo fato de a L-PRF ser um biomaterial autólogo que permite a liberação de fatores de crescimento por tempo prolongado, resultando em melhor cicatrização e reduzindo o risco de contaminação, edema e dor pós-operatória, acaba sendo uma grande aliada na prevenção e no tratamento de MRONJ. Isso porque propicia aos pacientes qualidade de vida, redução da dor e de infecções recorrentes comumente observadas nos processos de necrose óssea dos maxilares [23].

A L-PRF pode, portanto, ser útil para acelerar o processo de cicatrização [10]. A razão para isso está no fato de a L-PRF atuar como uma membrana, evitando o contato direto entre o osso e a mucosa oral [10].

Perussolo *et al.* [23] avaliaram clinicamente o efeito das membranas de L-PRF em alvéolo de ratos na prevenção da BRONJ. Os autores concluíram que o uso da membrana diminuiu a exposição óssea e contribuiu para a cicatrização dos alvéolos da BRONJ em ratos [24].

Quando abordada a inter-relação MRONJ e implantes dentários, observou-se um número crescente de pacientes relatando histórico de terapia medicamentosa antirreabsortiva ou antiangiogênica. Os cirurgiões-dentistas serão confrontados em relação sobre ser seguro colocar implantes dentários nesse grupo de pacientes, embora não haja contraindicação atualmente [32]. A fisiopatologia da MRONJ relacionada ao implante é ainda menos compreendida do que a da MRONJ e também parece multifatorial. No entanto a MRONJ relacionada ao implante parece estar ligada aos mesmos fatores de risco: via de administração, indicação de terapia, idade, corticoterapia e doença sistêmica [19].

Evidências publicadas nos últimos anos sugerem que a maioria dos casos de MRONJ associada a implantes dentários se desenvolve como uma complicação tardia em torno de implantes previamente osseointegrados e carregados com sucesso, de modo que a condição não poderia ser atribuída ao procedimento cirúrgico de inserção do implante. Estudos evidenciam que a peri-implantite pode ser um fator de risco de grande impacto para

o desenvolvimento de MRONJ ao redor de implantes do que a sua inserção cirúrgica [28, 31].

Maciel *et al.* [17] observaram que a BRONJ teve maior prevalência em mulheres brasileiras em tratamento para câncer de mama e osteoporose. A mandíbula foi a região mais acometida, principalmente quando havia histórias de extração dentária e cirurgia peri-implantar [26].

Ferreira *et al.* [7] apontam que a incidência de osteonecrose varia de 0,1% a 0,4% para pacientes que recebem BFs oral e de 0,7% a 12% para administração IV. Já no que respeita a pacientes oncológicos tratados com BFs IV, os autores relataram uma variação de 0,7% a 6,7%. Portanto, fica evidente que pacientes em uso de medicação intravenoso apresentam maior risco de desenvolver a doença em comparação com usuários de remédios orais. A duração da terapia também é um fator que aumenta o risco de desenvolvimento da doença, elevando sua prevalência ao longo do tempo, o que se torna mais evidente após ultrapassar quatro anos de uso da medicação. Além disso, o emprego concomitante de outros medicamentos, como os corticosteroides, pode potencializar tal risco, assim como a idade do paciente e sua condição sistêmica [7].

Conclusão

As pesquisas clínicas apontam que a MRONJ é uma doença de difícil manejo, sobretudo, por conta de sua fisiopatologia incerta e formas de tratamento limitadas. Com as novas descobertas de medicamentos associados ao desenvolvimento de MRONJ, investimento e desenvolvimento de estudos se mostram essenciais, para que se compreenda melhor tal patologia.

Dados coletados na presente pesquisa apontam que a cirurgia para instalação de implantes dentários e peri-implantites podem ser fatores de desenvolvimento de MRONJ. Portanto, o profissional, ao deparar com pacientes que fazem uso de medicamentos associados a MRONJ e que necessitem de tratamento com implantes dentários, deve esclarecer e discutir os fatores que influenciam na balança risco/benefício, prevenção e manutenção no decorrer do tratamento com implantes dentários.

Referências

1. Barbosa TTT, Oliveira MFD, Trentiny E, Marques FR, Pasetti LA, Stroparo JLO. Osteonecrose nos maxilares: um alerta ao uso dos bisfosfonatos – revisão de literatura. *CLIUM*. 2023;23(18):120-33.
2. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MCZ, Marques MM, Naclério-Homem MG. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*. 2021;52(2):265-70.
3. Cardoso CL, Curra C, Curi MM, Matsumoto MA, Argentino CD, Franzolin SOB et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis using platelet-rich plasma: microtomographic, microscopic, and immunohistochemical analyses. *Braz Oral Res*. 2019;33:e050.
4. Coléte JZ, Hadad H, Momesso GAC, Santos Filho H, Fernandes BR, Garcia Júnior IR. Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. Relato de caso e revisão de literatura. *Arch Health Invest*. 2019;8(1).
5. Dunphy L, Salzano G, Gerber B, Graystone J. Medication-related osteonecrosis (MRONJ) of the mandible and maxilla. *BMJ Case Rep*. 2020;13(1):e224455.
6. Escobedo MF, Cobo JL, Junquera S, Milla J, Olay S, Junquera LM. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: case series and literature review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020;121(1):40-8.
7. Ferreira GZ, Bachesk AB, Bachesk AB, Farah GJ, Iwaki Filho L, Silva RS et al. Oral rehabilitation with dental implants and the importance of a preventive evaluation for osteonecrosis of the jaws associated with medications. *J Oral Implantol*. 2020;46(4):431-7.
8. Figueiredo MA, Medeiros FB, Ortega KL. Osteonecrosis of the jaw in a patient under treatment of osteoporosis with oral bisphosphonate. *Autops Case Rep*. 2021;11.
9. Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbaly G. Dental Implant placement in patients on bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res*. 2018;9(3):e2.
10. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R. Adjuvant therapies for MRONJ: a systematic review. *Bone*. 2020;141:115676.
11. Granate-Marques A, Polis-Yanes C, Seminario-Amez M, Jané-Salas E, López-López J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(2).
12. Kalhori KAM, Vahdatinia F, Jamalpour MR, Vescovi P, Fornaini C, Merigo E et al. Photobiomodulation in oral medicine. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2019;37(12):837-61.
13. Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent*. 2021;7(1):47.
14. Kim J, Lee DH, Dziak R, Ciancio S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: current clinical significance and treatment strategy review. *Am J Dent*. 2020;33(3):115-28.
15. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev*. 2019;55(1):95-102.
16. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *J Oral Biosci*. 2019 Jun;61(2):99-104.
17. Maciel AP, Quispe RA, Martins LJO, Caldas RJ, Santos PSS. Clinical profile of individuals with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review. *Sao Paulo Med J*. 2020 Jul;138(4):326-35.
18. Massaad J, Magremanne M. Is medication related osteonecrosis of the jaw around implants a rare entity? A case series with a focus on etiopathophysiology. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2022;123(6):e743-8.
19. Mendes V, Santos GO, Calasans-Maia MD, Granjeiro JM, Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: an overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48(3):373-81.
20. Mijiritsky E, Assaf HD, Kolerman R, Mangani L, Ivanova V, Zlatev S. Autologous platelet concentrates (APCs) for hard tissue regeneration in oral implantology, sinus floor elevation, peri-implantitis, socket preservation, and medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a literature review. *Biology (Basel)*. 2022;11(9):1254.

21. Owen B, Bradley H. Is it safe to place implants in patients at risk of MRONJ? *Evid Based Dent.* 2021;22(3):108-9.
22. Parise GK, Costa BN, Nogueira ML, Sassi LM, Schussel JL. Efficacy of fibrin-rich platelets and leukocytes (L-PRF) in tissue repair in surgical oral procedures in patients using zoledronic acid-case-control study. *Oral Maxillofac Surg.* 2023;27(3):507-12.
23. Perussolo JM, Santos MR, Stroparo JLO, Gerber JT, Weiss SG, Elsalanty M et al. Use of platelet- and leukocyte-rich fibrin (l-prf) in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) in rats – split-mouth study. *Conjecturas.* 2022;22(8):74-87.
24. Pichardo SEC, van der Hee JG, Fiocco M, Appelman-Dijkstra NM, van Merkesteyn JPR. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2020;58(7):771-6.
25. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018 Feb;47(2):220-2.
26. Ragazzo M, Val M, Montagner G, Trojan D, Fusetti S, Guarda Nardini L. Human amniotic membrane: an improvement in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)? A case-control study. *Cell Tissue Bank.* 2022;23(1):129-41.
27. Romero-Ruiz MM, Romero-Serrano M, Serrano-González A, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Pérez JL, Torres-Lagares D. Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2021;26(3):e314-26.
28. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2022;80(5):920-43.
29. 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(4):613-20.
30. Seki K, Hagiwara Y. Peri-implantitis-induced medication-related osteonecrosis of the jaw: a case report. *J Dent Sci.* 2022;17(1):576-7.
31. Sher J, Kirkham-Ali K, Luo JD, Miller C, Sharma D. Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2021;47(3):249-68.
32. Shibahara T. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): a twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019;247(2):75-86.
33. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(Suppl 18):54-92.
34. Tardast A, Sjöman R, Løes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):310-4.
35. Ueda N, Imada M, Kato Y, Okuda N, Nakaue K, Horita S et al. Bevacizumab-associated implant presence-triggered osteonecrosis: a case report and literature review. *J Oral Implantol.* 2022;48(4):325-31.
36. Yamamoto S, Maeda K, Kouchi I, Hirai Y, Taniike N, Yamashita D et al. Development of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw after dental implant removal: a case report. *J Oral Implantol.* 2018;44(5):359-64.