

## **OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS (MRONJ): UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE FATORES DE RISCO, PREVENÇÃO E ESTRATÉGIAS DE MANEJO**

JANDRYCE SILVEIRA DE SOUZA<sup>1</sup>; EDUARDA BARBOSA BILHALVA<sup>2</sup>; MARIA LUIZA OLIVEIRA DA SILVA<sup>3</sup>; ANNA THAISE DIAS DE MOTA PAIVA<sup>4</sup>; PEDRO HENRIQUE DE AZAMBUJA CARVALHO<sup>5</sup>; ANTONIO CESAR MANENTTI FOGAÇA<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Odontologia – jandryce@gmail.com Universidade

<sup>2</sup>Católica de Pelotas Faculdade de Odontologia, - eduarda.bilhalva@sou.ucpel.edu.br

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Odontologia – marialuizaoliveirads@gmail.com

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Odontologia – thaistedpaiiva@gmail.com

<sup>5</sup>Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Odontologia – carvalhophpa@gmail.com

<sup>6</sup>Universidade Federal de Pelotas Faculdade de Odontologia – acmfogaca@gmail.com

### **1. INTRODUÇÃO**

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma condição adversa séria, associada principalmente ao uso prolongado de agentes antirreabsortivos, como os bisfosfonatos e o denosumabe, frequentemente indicados para o tratamento de doenças oncológicas e osteometabólicas. A definição clínica de MRONJ, conforme proposta por consenso internacional, abrange a presença de osso exposto ou fístula na região maxilofacial por mais de oito semanas, em pacientes sem histórico de radioterapia na cabeça ou metástase óssea na região (RUGGIERO et al., 2014).

Essa complicação tem recebido crescente atenção na prática clínica, especialmente em pacientes oncológicos em uso de altas doses desses medicamentos para controle de metástases ósseas. Os bisfosfonatos, como o ácido zoledrônico e o pamidronato, são amplamente utilizados nesse contexto, enquanto o denosumabe, um anticorpo monoclonal, também tem se mostrado eficaz. Ambos os fármacos atuam inibindo a atividade dos osteoclastos, interferindo no remodelamento ósseo e, conseqüentemente, aumentando o risco de necrose, sobretudo após procedimentos odontológicos invasivos (WEI et al., 2024).

A etiopatogenia da MRONJ ainda não é completamente compreendida, embora estudos indiquem que múltiplos fatores estejam envolvidos, incluindo a supressão da remodelação óssea, infecções locais, microtraumas e alterações na imunidade local (UEDA et al., 2021). Entre os fatores de risco reconhecidos, destacam-se idade avançada, sexo feminino, tempo de uso da medicação, tipo de fármaco utilizado e intervenções odontológicas (WEI et al., 2024).

A incidência da MRONJ varia amplamente na literatura, o que reforça a necessidade de uma avaliação criteriosa dos fatores de risco e da adoção de estratégias preventivas. Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo analisar a relação entre o uso de agentes antirreabsortivos e o desenvolvimento da MRONJ, com foco na identificação de fatores predisponentes e na discussão de condutas clínicas preventivas baseadas nas evidências disponíveis.

## 2. METODOLOGIA

Este trabalho consiste em uma revisão narrativa da literatura com o objetivo de sintetizar o conhecimento atual sobre a MRONJ, enfocando sua relação com bisfosfonatos e denosumabe. Foram abordados fatores de risco, estratégias de manejo, prevenção, diferenças entre os fármacos e diretrizes para diagnóstico e tratamento.

A busca foi realizada na base PubMed com os termos: “MRONJ”, “bisphosphonates”, “denosumab”, “antiresorptive drugs”, “osteonecrosis of the jaw” e “prevention and management”, resultando na identificação de 43 artigos relevantes. A seleção considerou atualidade, relevância científica e aplicabilidade clínica.

Optou-se por uma revisão narrativa por ser apropriada à análise de temas amplos como a MRONJ. Ao contrário da revisão sistemática, não requer pergunta delimitada nem protocolo rígido, permitindo liberdade na seleção e discussão crítica dos estudos. Embora mais suscetível a vieses, contribui para decisões clínicas baseadas em evidências disponíveis (CORDEIRO, 2007).

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os medicamentos mais frequentemente associados à osteonecrose dos maxilares são os bisfosfonatos e o denosumabe. Os bisfosfonatos intravenosos, como ácido zoledrônico e pamidronato, apresentam maior risco de induzir MRONJ quando comparados às formas orais, especialmente em pacientes submetidos a regimes oncológicos de longo prazo (WEI et al., 2024; HENRY et al., 2011). Já o denosumabe, mesmo em doses baixas utilizadas para osteoporose (60 mg SC a cada 6 meses), também foi associado a casos clínicos de MRONJ, como descrito no primeiro relato no Reino Unido (VYAS et al., 2014).

Além desses, os medicamentos antiangiogênicos (como o bevacizumabe), corticosteroides e quimioterápicos podem atuar como agentes coadjuvantes, potencializando o risco de necrose óssea em pacientes em tratamento combinado (RUGGIERO et al., 2014; LIM et al., 2021).

A MRONJ é uma condição multifatorial. Ao avaliarmos os fatores de risco os rocedimentos odontológicos invasivos, como exodontias, são o fator precipitante mais comum, principalmente quando realizados em um intervalo inferior a três meses após a última dose do medicamento (OTTO et al., 2018; AGHALOO et al., 2021). Outros fatores identificados incluem duração prolongada da terapia (especialmente acima de 3–4 anos), via intravenosa, presença de infecção bucal prévia, doença periodontal ativa e ausência de acompanhamento odontológico antes do início da terapia (WEI et al., 2024; YAMAGUCHI et al., 2022).

Estudos comparativos entre denosumabe e bisfosfonatos mostraram que o denosumabe pode apresentar risco superior ao ácido zoledrônico na indução de MRONJ. Em um estudo retrospectivo com pacientes com metástases ósseas, as taxas foram de 15,6% para denosumabe contra 6,6% para ácido zoledrônico após 24 meses de uso (HASEGAWA et al., 2022). Outros trabalhos relataram taxas de 10,5% versus 4,2% (BOCCANERA et al., 2023), reforçando esse padrão. A troca medicamentosa do ácido zoledrônico para o denosumabe também foi identificada como um fator de risco, com taxa de MRONJ de até 13% (KUROSHIMA et al., 2021).

A adoção de medidas preventivas e condutas clínicas adequadas é essencial para reduzir o risco de desenvolvimento da MRONJ em pacientes expostos a medicamentos antirreabsortivos. Dentre essas estratégias, a avaliação odontológica realizada antes do início da terapia se destaca como uma das mais eficazes: pacientes que passaram por essa triagem prévia apresentaram uma incidência de osteonecrose de apenas 2,7%, em contraste com uma taxa de 12,7% entre aqueles que não foram avaliados (BARDOS et al., 2021). Além disso, práticas como a manutenção de uma boa higiene bucal e o tratamento de infecções orais ativas são consideradas fundamentais para o controle e prevenção da doença (HENRY et al., 2011; BONE, 2023).

Diante das preocupações com o risco de osteonecrose em procedimentos invasivos, surgiu a proposta do chamado *drug holiday*, uma pausa temporária na administração de medicamentos antirreabsortivos com o intuito de reduzir as complicações associadas. O conceito de *drug holiday*, ou pausa medicamentosa, tem sido debatido na literatura. Embora alguns protocolos recomendem a suspensão do fármaco antes de extrações dentárias, estudos recentes sugerem que a adoção de cuidados preventivos rigorosos pode ser mais eficaz do que a interrupção medicamentosa isolada (STURLA et al., 2022; FUKUI et al., 2022).

O reconhecimento precoce e a correta abordagem da MRONJ são fundamentais para o sucesso terapêutico e a prevenção de complicações. O diagnóstico da MRONJ é clínico e baseado em critérios de exposição óssea persistente (>8 semanas). O uso do marcador CTX tem sido sugerido como auxiliar na avaliação de risco, com valores <100 pg/mL associados a maior risco (VYAS et al., 2014). O tratamento varia conforme o estágio clínico, indo desde medidas conservadoras (clorexidina e antibióticos) até abordagens cirúrgicas, como remoção do osso necrótico em estágios mais avançados (RUGGIERO et al., 2014; EIKELBOOM et al., 2021).

#### 4. CONCLUSÕES

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma complicação séria, especialmente prevalente em pacientes oncológicos tratados com bisfosfonatos e denosumabe. Sua incidência está fortemente relacionada a fatores de risco individuais e à dose cumulativa dos antirreabsortivos, tornando a prevenção um pilar essencial no manejo clínico.

A principal contribuição desta revisão está na ênfase à importância de condutas preventivas, como a avaliação odontológica prévia, o monitoramento de sinais clínicos e radiográficos precoces e o cuidado contínuo durante o tratamento. Nesse sentido, estratégias como o uso de antibióticos profiláticos e terapias complementares, como L-PRF, também despontam como promissoras.

Além disso, destaca-se que a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos — incluindo a supressão da remodelação óssea, disfunção vascular e o papel das infecções — é fundamental para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras.

Por fim, reforça-se a necessidade de uma atuação multidisciplinar envolvendo cirurgiões-dentistas, oncologistas e demais profissionais da saúde, a fim de minimizar os riscos e impactos da MRONJ e promover uma melhor qualidade de vida aos pacientes afetados.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARDOS, M. et al. **Impact of a preventive dental program on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients.** *Supportive Care in Cancer*, v. 29, n. 10, p. 5731–5740, 2021.

BONE, C. R. **Medication-related osteonecrosis of the jaw: current understanding and evolving strategies.** *Oral Diseases*, v. 29, n. 3, p. 1151–1160, 2023.

EIKELBOOM, R. H. et al. **Surgical treatment strategies and outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review.** *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 50, n. 6, p. 755–764, 2021.

FUKUI, H. et al. **Effect of drug holiday on surgical treatment outcome in medication-related osteonecrosis of the jaw.** *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, v. 134, n. 2, p. 189–197, 2022.

HENRY, C. H. et al. **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: a review of current literature.** *Journal of Oral Implantology*, v. 37, n. 5, p. 585–593, 2011.

LIM, L. Z. et al. **A review on MRONJ in patients receiving antiangiogenic therapy.** *Oral Oncology*, v. 121, p. 105491, 2021.

RUGGIERO, S. L. et al. **American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014.

STURLA, D. et al. **Preventive dental strategies versus drug holiday in MRONJ management: a comparative study.** *Clinical Oral Investigations*, v. 26, n. 3, p. 2605–2612, 2022.

VYAS, N. et al. **Denosumab-related osteonecrosis of the jaw: a report of a clinical case and review of the literature.** *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*, v. 13, n. 4, p. 510–516, 2014.

WEI, W. X. et al. **Risk factors for MRONJ: a meta-analysis of published case-control studies.** *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 53, n. 1, p. 89–98, 2024.

CORDEIRO, A. M. et al. **Revisão sistemática: uma revisão narrativa.** *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, Rio de Janeiro, v. 34, n. 6, p. 428–431, dez. 2007. Disponível em:  
<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/CC6NRNtP3dKLgLPwcgmV6Gf/>