



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
ATENÇÃO EM ONCOLOGIA

ARTUR MOREIRA DA SILVA

**Análise do potencial de sucesso das reconstruções maxilo-mandibulares em
pacientes submetidos à ressecção decorrente de osteonecrose dos
maxilares relacionada a medicamentos: uma revisão de escopo**

UBERLÂNDIA
NOVEMBRO 2024

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MULTIPROFISSIONAL EM SAÚDE
ATENÇÃO EM ONCOLOGIA

ARTUR MOREIRA DA SILVA

**Análise do potencial de sucesso das reconstruções maxilo-mandibulares em
pacientes submetidos à ressecção decorrente de osteonecrose dos
maxilares relacionada a medicamentos: uma revisão de escopo**

Trabalho de Conclusão de Residência
Apresentado à Banca Examinadora da
Faculdade de Medicina da Universidade
Federal de Uberlândia para Obtenção do
Título de Especialista em Atenção em
Oncologia.

Área de concentração: Atenção em
Oncologia.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Livia Bonjardim
Lima.

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Renato
Paranhos.

UBERLÂNDIA
NOVEMBRO 2024



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA



ATA

Às 09 horas do dia 20 de Dezembro de 2024, de forma presencial no endereço: sala 09, Bloco 2 H, reuniu-se em sessão pública, a Banca Examinadora de defesa do Trabalho de Conclusão de Residência (TCR) intitulado como "Análise do potencial de sucesso das reconstruções maxilo-mandibulares em pacientes submetidos à remoção de tumores dos maxilares relacionados a meduloblastoma" de autoria do(a) residente: Artur Moreira dos Santos.

A Banca examinadora foi composta por:

- 1) Quirina Beneditina Lima
- 2) Luiz Gerardo Barbosa de Paula
- 3) Leonardo Rocha Macedo

Dando início aos trabalhos, o(a) presidente concedeu a palavra ao(a) residente para exposição de seu trabalho por 25 (vinte e cinco) minutos, mais ou menos 5 (cinco) minutos. A seguir, o(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) residente por, no máximo, 15 minutos cada. Terminada a arguição que se desenvolveu dentro dos termos regulamentares, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado, considerando o(a) residente: Aprova do.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Especialista conforme § 2º do Art. 3º da Resolução nº 5/2014, da Comissão Nacional de Residência Multiprofissional em Saúde (CNRMS).

O Certificado de Conclusão de Residência será expedido após o cumprimento dos demais requisitos, conforme a legislação vigente da CNRMS que trata do assunto e das normas do PRAPS-FAMED-UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que, após lida e considerada em conformidade, foi assinada pela Banca Examinadora.

Assinaturas:

1. [Assinatura]
2. [Assinatura]
3. [Assinatura]

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho de conclusão de residência aos meus pais, que não só me apoiaram e me incentivaram desde o início dessa jornada, como fizeram do meu sonho o deles, me colocando em primeiro lugar em suas vidas. Reconheço todos os esforços feitos por eles para que eu pudesse chegar até aqui, sem eles nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me abençoou e me fez capaz de concluir mais essa etapa em minha vida, sem sua benção nada seria possível.

À minha mãe, Adriana da Silva Moreira, sem seu amor e apoio nada seria possível.

Ao meu pai, Antônio Carlos Moreira da Silva, que sempre esteve ao meu lado, sendo um excelente pai e exemplo a ser seguido.

À minha namorada, Mariana Costa da Silva Bastos, que apoiou meu sonho e apesar da distância esteve presente, me incentivando durante toda a caminhada, me dando forças para concluir mais esse desafio.

À minha orientadora, Livia Bonjardim Lima, que acreditou no meu potencial e fez muito mais do que apenas me orientar no trabalho de conclusão de residência, também foi um exemplo de profissional durante toda minha caminhada na residência.

Ao meu preceptor e tutor Luiz Fernando, por sua amizade, por compartilhar seus ensinamentos, por me incentivar a buscar ser um profissional cada vez mais capacitado e também por ser um exemplo como profissional.

Ao meu tutor Dhiancarlo, por transmitir todo seu conhecimento durante a residência, despertar um olhar crítico às situações do dia a dia, além de me ensinar a ter calma para resolver as adversidades.

Aos amigos que fiz durante a residência, em especial, Caio e Penélope, o apoio de vocês no dia a dia foi imprescindível para que eu pudesse concluir essa etapa, sem vocês tudo seria mais difícil.

RESUMO

As medicações antirreabsortivas como os bifosfonatos e os anticorpos monoclonais são utilizadas comumente no manejo de condições osteometabólicas. A osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (ONMIM), uma possível consequência decorrente do uso de medicações antirreabsortivas, pode necessitar de tratamentos agressivos como a ressecção da área afetada. A reconstrução óssea com enxerto autógeno é uma das formas de tratamento para os pacientes que sofreram ressecção maxilo-mandibular decorrente da ONMIM. **Objetivo:** Analisar sistematicamente a literatura sobre o sucesso terapêutico das reconstruções ósseas com enxertos autógenos em pacientes que foram submetidos a ressecção maxilo-mandibular decorrente da osteonecrose relacionada a medicamentos. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão de escopo conduzida de acordo com o Manual da JBI e reportada de acordo com as recomendações PRISMA. Uma busca eletrônica foi realizada em sete bases de dados da literatura e uma base adicional para captura parcial da literatura cinzenta. Os critérios de elegibilidade foram baseados no acrônimo PCC (população, conceito e contexto), sem restrições de ano ou idioma de publicação. Todas as etapas foram conduzidas por dois revisores independentes e um terceiro revisor para definir conflitos. A partir dos registros obtidos, foi feita remoção por título, resumo e texto completo de acordo com os critérios de elegibilidade. Os estudos selecionados tiveram seus dados coletados e foram avaliados por meio de ferramentas da JBI para risco de viés específico para cada desenho de estudo. Os dados foram analisados e sintetizados em forma narrativa, em tabelas ou em figuras. **Resultados:** A análise dos estudos disponíveis na literatura revelou que a idade dos pacientes variou entre 66 e 78 anos, com predominância no sexo feminino (82,8%). As indicações para o uso de medicações antirreabsortivas abrangeram condições como osteoporose, artrite reumatoide, mieloma múltiplo e câncer metastático. O período de utilização dessas medicações oscilou entre 1 e 12 anos, sendo a mandíbula a localização anatômica mais acometida. Os tratamentos cirúrgicos incluíram desde desbridamento do osso necrótico até procedimentos mais extensos, como ressecções segmentares e

mandibulectomias parciais, seguidos de reconstruções com o uso de placas de titânio e enxertos ósseos autólogos, como fíbula e crista ilíaca. Em sua maioria, os desfechos das reconstruções cirúrgicas foram positivos, com sucesso da reconstrução óssea e ausência de recidiva da ONMIM. **Conclusão:** As ressecções ósseas em pacientes com ONMIM, associadas a reconstruções com enxertos autólogos, demonstraram ser opções terapêuticas viáveis para casos mais graves, com elevada taxa de sucesso, contribuindo para a restauração da função e da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteonecrose. Antirreabsortivo. Reconstrução Mandibular. Cirurgia Maxilofacial.

ABSTRACT

Antiresorptive medications such as bisphosphonates and denosumab are commonly used in the management of osteometabolic conditions. Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), a potential consequence of antiresorptive medication use, may require aggressive treatments such as resection of the affected area. Autogenous bone graft reconstruction is one treatment approach for patients who have undergone maxillomandibular resection due to MRONJ. **Objective:** To systematically analyze the literature on the therapeutic success of autogenous bone graft reconstructions in patients subjected to maxillomandibular resection as a result of medication-related osteonecrosis. **Methods:** A scoping review was conducted following the JBI Manual and reported in accordance with PRISMA guidelines. An electronic search was performed in seven literature databases and an additional database to capture gray literature. Eligibility criteria were based on the PCC (Population, Concept, and Context) framework, with no restrictions on publication year or language. All stages were conducted by two independent reviewers, with a third reviewer resolving conflicts. Records were screened by title, abstract, and full text based on eligibility criteria. Data from selected studies were extracted and evaluated using JBI tools for risk of bias, specific to each study design. Data were analyzed and synthesized narratively, in tables, or in figures. **Results:** Analysis of the available literature revealed that patients' ages ranged from 66 to 78 years, with a predominance of females (82,8%). Indications for the use of antiresorptive medications included conditions such as osteoporosis, rheumatoid arthritis, multiple myeloma, and metastatic cancer. The duration of medication use ranged from 1 to 12 years, with the mandible being the most commonly affected anatomical site. Surgical treatments ranged from debridement of necrotic bone to more extensive procedures such as segmental resections and partial mandibulectomies, followed by reconstructions using titanium plates and autologous bone grafts, including fibula and iliac crest grafts. In most cases, the outcomes of surgical reconstructions were positive, with successful bone reconstruction and no recurrence of MRONJ. **Conclusion:** Bone resections in patients with MRONJ, combined with reconstructions using autologous grafts, have proven to be viable therapeutic options for severe cases, demonstrating high success rates and contributing to the restoration of function and quality of life in affected patients.

Keywords: Bisphosphonates. Osteonecrosis. Antiresorptive drugs. Mandibular Reconstruction. Maxillofacial Surgery.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 METODOLOGIA.....	10
2.1 Protocolo e registro	10
2.2 Critérios de elegibilidade	10
2.2.1 Critérios de inclusão	10
2.2.2 Critérios de exclusão.....	10
2.3 Fontes de informação, busca e seleção de estudos	10
2.4 Coleta dos dados	13
2.5 Análise de dados	14
3 RESULTADOS.....	15
4 DISCUSSÃO	22
5 CONCLUSÃO	25
REFERÊNCIAS	26

1 INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos e anticorpos monoclonais como o denosumabe (DMB) e o remosozumabe são medicamentos utilizados em virtude de suas características antirreabsortiva e anti-angiogênica. Estes medicamentos agem inibindo a ação dos osteoclastos e diminuindo a destruição óssea associada. Eles são comumente usados no manejo de condições como: metástases ósseas de tumores sólidos, compressão da medula espinal, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e em doenças osteometabólicas (SPINELLI et al., 2014; STOPECK et al., 2019; RUGGIERO et al., 2022).

As medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas oferecem importantes benefícios no controle das doenças para as quais são indicadas. Contudo, seu uso está associado a uma série de efeitos adversos, sendo a osteonecrose dos maxilares induzida por medicação (ONMIM) um dos mais graves. No entanto, essa condição, de manejo complexo, pode ser altamente debilitante para os pacientes (SPINELLI et al., 2014).

Alguns critérios devem ser seguidos para estabelecer o diagnóstico de ONMIM, são eles: histórico de uso ou em terapia antirreabsortiva; ter exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas; e não ter histórico de radioterapia dos maxilares ou doenças metastáticas nos maxilares (Mucke et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).

A ONMIM segue um sistema de estadiamento, que permite a criação de diretrizes de tratamento, avaliar o prognóstico e os resultados dos pacientes, são eles: a) Estágio 0, onde não há evidência clínica de osso necrótico, mas apresenta sintomas inespecíficos ou achados clínicos e radiográficos; b) Estágio 1, há exposição óssea necrótica ou fístula que sonda o osso, em pacientes assintomáticos sem presença de infecção/inflamação; c) Estágio 2, paciente apresenta exposição óssea necrótica ou fístula que sonda o osso, em pacientes sintomáticos com presença de infecção/inflamação; d) Estágio 3, paciente

apresenta osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam o osso, com evidência de infecção, podendo apresentar ainda, extensão da área necrótica até a região de osso alveolar, fratura patológica, fístula extraoral, comunicação oroantral/oronasal e osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar (RUGGIERO et al., 2022).

A depender do estágio em que se encontra a ONMIM as estratégias terapêuticas podem variar desde melhora da higiene oral, bochechos com clorexidina, antibioticoterapia, desbridamento do osso necrótico, oxigenoterapia, ozonioterapia até a ressecção. A terapia cirúrgica tem sido cada vez mais relatada como uma opção viável e com altas taxas de sucesso para todos os estágios da doença, sendo a ressecção segmentar ou marginal da mandíbula e a maxilectomia parcial considerada um método eficaz para controlar a ONMIM (RUGGIERO et al., 2022).

A reconstrução maxilo-mandibular dos pacientes que foram submetidos a ressecção por ONMIM é considerada um desafio (ENGROFF & KIM., 2007). O uso de enxertos ósseos autógenos para reconstrução maxilo-mandibular é uma alternativa de tratamento para reparar grandes defeitos gerados pela ressecção, proporcionando melhora na qualidade de vida, e permitindo a possibilidade de reabilitação oral por meio de implantes dentários (CALDRONEY et al., 2017).

O objetivo desta revisão foi analisar sistematicamente a literatura sobre o sucesso terapêutico das reconstruções ósseas com enxertos autógenos em pacientes que foram submetidos a ressecção maxilo-mandibular decorrente da osteonecrose relacionada a medicamentos.

2 METODOLOGIA

2.1 Protocolo e registro

Este estudo é uma revisão de escopo que foi conduzida de acordo com o Manual do Joanna Briggs Institute (JBI) (Aromataris & Munn, 2020; Pollock et al., 2023) e reportada de acordo com as recomendações PRISMA para revisões de escopo (Tricco et al., 2018), além disso seguiu as etapas descritas no seu respectivo registro na base de dados Open Science Framework (<https://osf.io/zdk5s>).

2.2 Critérios de elegibilidade

2.2.1 Critérios de inclusão

- a) **P (população):** Pacientes reconstruídos com enxertos autógenos;
- b) **C (conceito):** Índices de sucesso das reconstruções maxilo-mandibulares;
- c) **C (contexto):** Pacientes que sofreram de osteonecrose induzida por medicação;
- d) Sem restrição de ano ou idioma de publicação.

2.2.2 Critérios de exclusão

- a) Estudos com sobreposição de amostras (ex.: mesmos autores e amostras, mas anos e periódicos de publicação diferentes), sendo considerado, nestes casos, o estudo mais recente e que melhor descreve metodologia e resultados;
- b) Livros, capítulos de livro, anais de eventos, editoriais, cartas ao editor, revisões de literatura, estudos qualitativos, estudos com animais e in vitro.

2.3 Fontes de informação, busca e seleção de estudos

As seguintes bases de dados foram utilizadas como fonte de estudos primários: Embase, Bibliografia Brasileira de Odontologia (BBO), Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), MEDLINE (via PubMed), SciELO, CUMED e Scopus. Adicionalmente, o GOOGLE SCHOLAR foi utilizado

para captura parcial da “literatura cinzenta”. Também foi realizada busca manual pelas referências dos estudos elegíveis. Esses passos foram realizados com o objetivo de minimizar o viés de seleção e publicação.

Para cada base de dados foi formulada uma estratégia de busca, respeitando suas respectivas regras de sintaxe e utilizando DeCS (Descritores em Ciências da Saúde), MeSH (Medical Subject Headings) e Emtree (Embase Subject Headings) para selecionar os descritores de busca. Os operadores booleanos “AND” e “OR” foram utilizados para potencializar a estratégia de pesquisa por meio de várias combinações, mais detalhes das estratégias de buscas estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Estratégias de Buscas por Base de Dados.

Banco de Dados	Estratégias de Busca
Embase	('bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw'/exp OR 'bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw' OR 'osteonecrosis'/exp OR 'osteonecrosis' OR 'denosumab'/exp OR 'denosumab' OR 'zoledronic acid'/exp OR 'zoledronic acid' OR 'risedronic acid'/exp OR 'risedronic acid' OR 'pamidronate'/exp OR 'pamidronate' OR 'ibandronic acid'/exp OR 'ibandronic acid' OR 'etidronic acid'/exp OR 'etidronic acid' OR 'diphosphonates'/exp OR 'diphosphonates' OR 'alendronate'/exp OR 'alendronate' OR 'clodronic acid'/exp OR 'clodronic acid') AND ('mandibular reconstruction'/exp OR 'mandibular reconstruction' OR 'alveolar ridge augmentation'/exp OR 'alveolar ridge augmentation' OR 'bone transplantation'/exp OR 'bone transplantation' OR 'mandibular osteotomy'/exp OR 'mandibular osteotomy' OR 'bone resorption'/exp OR 'bone resorption' OR 'alveolar bone loss'/exp OR 'alveolar bone loss' OR 'alveolar bone losses' OR 'free tissue flaps'/exp OR 'free tissue flaps' OR 'therapeutics'/exp OR 'therapeutics' OR 'treatment outcome'/exp OR 'treatment outcome' OR 'disease management'/exp OR 'disease management') AND ('autografts'/exp OR 'autografts' OR 'transplantation, autologous'/exp OR 'transplantation, autologous' OR 'autologous transplant' OR 'autotransplant'/exp OR 'autotransplant')
LILACS and BBO and CUMED	("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR "Denosumab" OR "Zoledronic Acid" OR "Risedronic Acid" OR "Pamidronate" OR "Ibandronic Acid" OR "Etidronic Acid" OR "Diphosphonates" OR "Alendronate" OR "Clodronic Acid") AND ("Mandibular Reconstruction" OR "Alveolar Ridge Augmentation" OR "Bone Transplantation" OR

	"Mandibular Osteotomy" OR "Bone Resorption" OR "Alveolar Bone Loss" OR "Alveolar Bone Losses" OR "Free Tissue Flaps" OR "Therapeutics" OR "Treatment Outcome" OR "Disease Management") AND (db:("LILACS" OR "BBO" OR "CUMED"))
MEDLINE (via PubMed)	("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR "Denosumab" OR "Zoledronic Acid" OR "Risedronic Acid" OR "Pamidronate" OR "Ibandronic Acid" OR "Etidronic Acid" OR "Diphosphonates" OR "Alendronate" OR "Clodronic Acid") AND ("Mandibular Reconstruction" OR "Alveolar Ridge Augmentation" OR "Bone Transplantation" OR "Mandibular Osteotomy" OR "Bone Resorption" OR "Alveolar Bone Loss" OR "Alveolar Bone Losses" OR "Free Tissue Flaps" OR "Therapeutics" OR "Treatment Outcome" OR "Disease Management") AND ("Autografts" OR "Transplantation, Autologous" OR "Autologous Transplant" OR "Autotransplant")
SciELO	("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR "Denosumab" OR "Zoledronic Acid" OR "Risedronic Acid" OR "Pamidronate" OR "Ibandronic Acid" OR "Etidronic Acid" OR "Diphosphonates" OR "Alendronate" OR "Clodronic Acid") AND ("Mandibular Reconstruction" OR "Alveolar Ridge Augmentation" OR "Bone Transplantation" OR "Mandibular Osteotomy" OR "Bone Resorption" OR "Alveolar Bone Loss" OR "Alveolar Bone Losses" OR "Free Tissue Flaps" OR "Therapeutics" OR "Treatment Outcome" OR "Disease Management")
Scopus	("Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" OR "Osteonecrosis" OR "Denosumab" OR "Zoledronic Acid" OR "Risedronic Acid" OR "Pamidronate" OR "Ibandronic Acid" OR "Etidronic Acid" OR "Diphosphonates" OR "Alendronate" OR "Clodronic Acid") AND ("Mandibular Reconstruction" OR "Alveolar Ridge Augmentation" OR "Bone Transplantation" OR "Mandibular Osteotomy" OR "Bone Resorption" OR "Alveolar Bone Loss" OR "Alveolar Bone Losses" OR "Free Tissue Flaps" OR "Therapeutics" OR "Treatment Outcome" OR "Disease Management") AND ("Autografts" OR "Transplantation, Autologous" OR "Autologous Transplant" OR "Autotransplant")
Literatura Cinzenta	
Google Scholar	("osteonecrosis" AND "mandibular reconstruction") filetype:pdf

Os registros obtidos foram exportados para o software EndNote Web™ (Thomson Reuters™, Toronto, Canadá), no qual as duplicatas foram removidas automaticamente e as duplicatas remanescentes foram removidas manualmente. Os registros restantes foram exportados para o Rayyan QCRI (Qatar Computing Research Institute, Doha, Qatar) (Ouzzani et al., 2016), no qual aconteceram as fases de seleção de estudo. Sendo que a literatura cinzenta foi analisada, simultânea e integralmente, de forma manual pelo Microsoft Word™ 2010 (Microsoft™ Ltd., Washington, USA).

A seleção dos estudos foi realizada em duas fases. Na primeira fase, os títulos e resumos dos estudos foram analisados por dois revisores de elegibilidade independentes, os quais estavam cegos para os nomes dos autores e revistas. As divergências foram definidas por um terceiro revisor. Títulos e resumos fora do tema e dos critérios de inclusão ou dentro dos critérios de exclusão foram eliminados. Os registros cujos títulos correspondem aos objetivos do estudo, porém não possuam resumos disponíveis, foram analisados integralmente na segunda fase. Na segunda fase, os estudos preliminares elegíveis tiveram os seus textos completos obtidos e avaliados com o objetivo de verificar se preenchem os critérios de elegibilidade. Os estudos rejeitados foram registrados separadamente deixando claros os motivos de exclusão.

2.4 Coleta dos dados

Após a seleção dos estudos, os estudos elegíveis tiveram seus dados coletados em planilhas do Microsoft Excel™ 2010 (Microsoft™ Ltd., Washington, USA) por dois revisores independentes e um terceiro para resolver conflitos. Foram coletados dados referentes às características dos estudos (autores, ano de publicação, periódico de publicação, país/região de realização do estudo, critérios éticos, financiamento e conflito de interesses), da amostra (número de participantes, sexo, idade, etnia, critérios de elegibilidade, contexto da amostra e grupos de estudo), da coleta e processamento de dados (histórico da doença pregressa, histórico e tipo medicamentos, via de administração, tempo de tratamento, momento ideal de intervenção, tipos de enxertos utilizados nas reconstruções e tempo de

acompanhamento), desfechos primários (taxa de sucesso de reconstruções ósseas, índices de perda de volume de enxerto, índices de complicação e tipos de enxertos) e desfechos secundários (métodos de fixação de enxerto, terapias adjuvantes empregadas e tempo de uso de medicamentos antirreabsortivos).

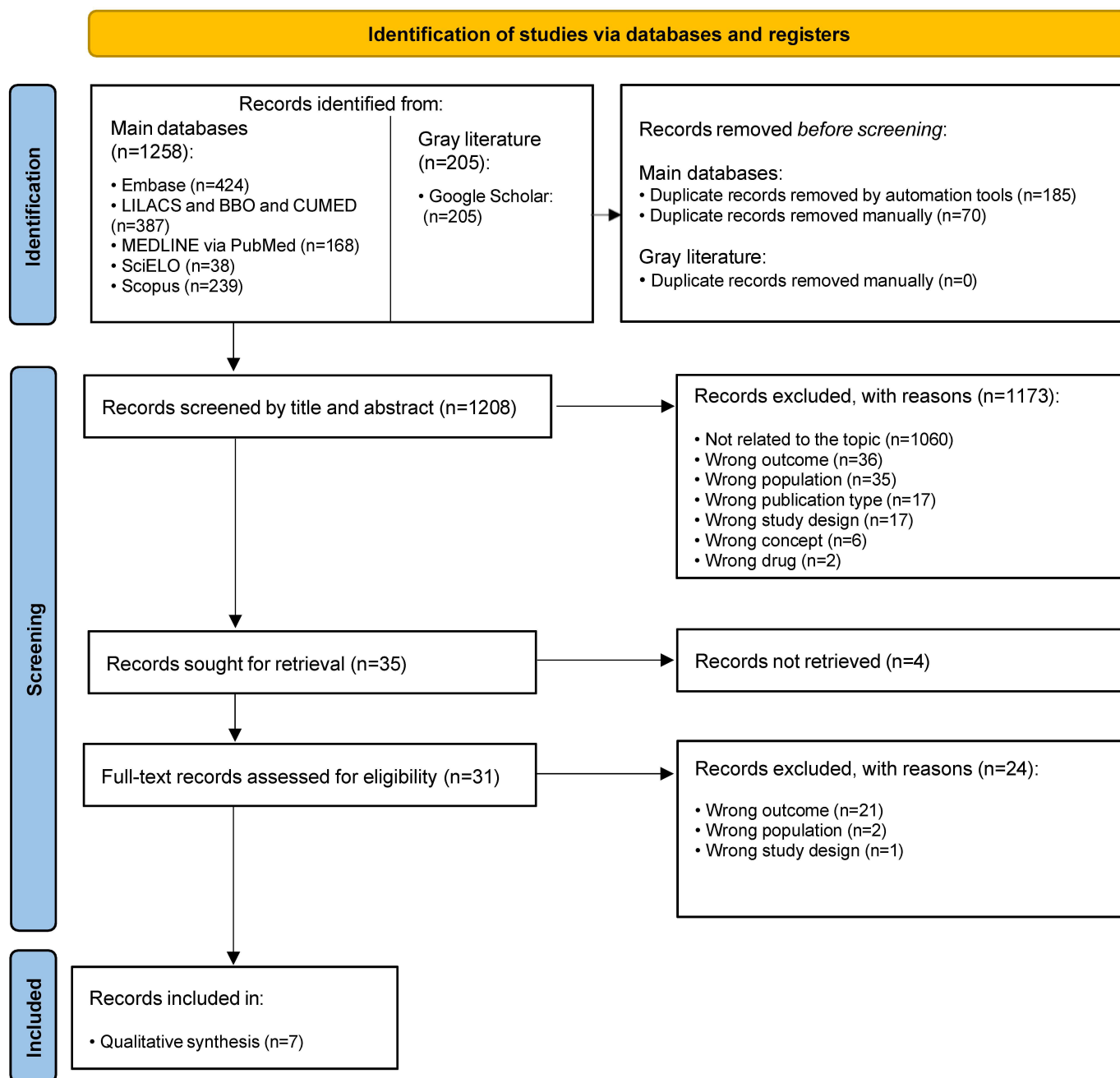
2.5 Síntese de dados

Os dados coletados dos estudos selecionados foram organizados em planilhas do Microsoft Excel™ 2019 (Microsoft™ Ltd., Washington, EUA) e descritos narrativamente (síntese qualitativa). Para avaliar o potencial de sucesso das reconstruções maxilo-mandibulares em pacientes submetidos a ressecções devido à ONMIM, foram descritos resultados quantitativos referentes à variação da idade dos pacientes, à proporção de homens e mulheres afetados, aos sítios anatômicos acometidos, ao tempo de uso das medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas, bem como ao sucesso alcançado com as reconstruções ósseas realizadas.

3 RESULTADOS

Com a busca através das bases de dados (Tabela 1), 1.258 artigos foram encontrados. Após ser realizada remoção de duplicadas de forma automática utilizando o EndNote restaram 1073 artigos, em seguida, foi realizado remoção de duplicadas de forma manual e sobraram 1003 artigos. Durante a busca realizada em literatura cinzenta foram encontrados 205 artigos e, após exclusão por título e resumo foram incluídos 8 artigos para leitura do texto completo. A Figura 1 apresenta mais detalhes do processo de seleção dos estudos.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos.



Foi realizada exportação de 1003 artigos para o Rayyan QCRI. Após fase de seleção por título e resumo 976 artigos foram excluídos e 27 foram incluídos. Foi realizada a leitura do texto completo de 24 artigos remanescentes, e dos 8 selecionados da literatura cinzenta, 4 artigos não foram encontrados. Apenas sete estudos foram usados para compor esta revisão (Tabela 2), provenientes de diferentes continentes (Europa, Ásia e América do Sul). Foram incluídos, um estudo coorte prospectivo (BEDGNI et al., 2011), um coorte retrospectivo (HAUER et al., 2019) e cinco relatos de caso.

Tabela 2. Dados da revista, autor, ano, país, tipo de estudo e fator de impacto.

Autor/Ano	País	Tipo de Estudo	Fator de Impacto
Bedogni et al., 2011	Itália	Coorte prospectivo	4.0
Kim et al., 2015	Coreia	Relato de caso	NE
Rahim et al., 2015	Reino Unido	Relato de caso	1.7
Da Silva et al., 2017	Brasil	Relato de caso	NE
Silva et al., 2017	Brasil	Relato de caso	NE
Hauer et al., 2019	República Tcheca	Coorte retrospectivo	NE
Ciobanu et al., 2021	Romênia	Relato de caso	NE

NE: não encontrado.

Os dados demográficos e epidemiológicos apresentados na Tabela 3 revelaram um total de 64 pacientes tratados cirurgicamente, com uma variação idade entre 66 e 78 anos entre os estudos. A distribuição por sexo indicou predominância de pacientes do sexo feminino 82,8% (n=53), em comparação ao masculino 17,2% (n=11), devido a maior indicação e uso dos antirreabsortivos pelas mulheres pós-menopausa.

Tabela 3. Dados demográficos e epidemiológicos.

Autor/Ano	Número de pacientes tratados cirurgicamente	Idade (média)	Sexo
Bedogni et al., 2011	30	66 anos	Feminino (n=24) Masculino (n=6)
Kim et al., 2015	4	67,25 anos	Feminino (n=3) Masculino (n=1)
Rahim et al., 2015	1	71 anos	Feminino
Da Silva et al., 2017	1	66 anos	Masculino
Silva et al., 2017	1	78 anos	Feminino
Hauer et al., 2019	26	73,4 anos	Feminino (n=25) Masculino (n=1)
Ciobanu et al., 2021	1	67 anos	Masculino

Dados descritos na tabela 4, mostram que as indicações para o uso de medicações antirreabsortivas incluíram osteoporose, artrite reumatoide, mieloma múltiplo e câncer metastático. As medicações mais frequentemente utilizadas foram bifosfonatos, como alendronato, risedronato, pamidronato e zolendronato, além do denosumabe. O tempo de uso das medicações variou entre 1 a 12 anos nos estudos analisados. A localização anatômica mais comum da ONMIM foi a mandíbula, seguida pela maxila, com casos envolvendo ambas as regiões.

Tabela 4. Indicação do uso da medicação antirreabsortiva, medicações antirreabsortiva, tempo de uso, localização anatômica ONMIM.

Autor/Ano	Indicação de uso da medicação antirreabsortiva	Medicação antirreabsortiva utilizada	Tempo de uso (anos)	Localização anatômica da ONMIM
Bedogni et al., 2011	Mieloma múltiplo e/ou câncer metastático	Zometa, Alendronato, Pamidronato	NE	17 maxilas e 15 mandíbulas
Kim et al., 2015	Osteoporose (n=3) e mieloma múltiplo (n=1)	Alendronato (n=3), Risedronato (n=1), Pamidronato (n=2), Zolendronato (n=1)	2-10	Mandíbula
Rahim et al., 2015	Artrite reumatóide e osteoporose	Alendronato	NE	Mandíbula
Da Silva et al., 2017	Artrite reumatóide	Alendronato	10	Mandíbula
Silva et al., 2017	Artrite e artrose	Ibandronato	NE	Mandíbula
Hauer et al., 2019	Osteoporose	Bifosfonatos (Alendronato, Risedronato, Ibandronato), Desosumabe	1,5 – 12 (n=17)	Mandíbula e Maxila
Ciobanu et al., 2021	Câncer de próstata metastático	Zolendronato	1	Mandíbula

ONMIM: Osteonecrose induzida por medicação; NE: não encontrado.

Os tratamentos cirúrgicos variaram desde desbridamento do osso necrótico até ressecções segmentares e mandibulectomias parciais, empregando reconstruções com placas de titânio, enxertos ósseos (como de fíbula e crista ilíaca) e retalhos microvascularizados ou locais. O acompanhamento pós-operatório durou de 6 meses a 8 anos. Os desfechos foram predominantemente positivos, com sucesso nas reconstruções e ausência de recidiva da ONMIM em todos os estudos. Os instrumentos de avaliação incluíram exames clínicos, radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas, garantindo a precisão dos resultados. Mais detalhes das modalidades de tratamento estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5. Tratamento cirúrgico, reconstrução empregada, tempo de acompanhamento, instrumentos de avaliação do desfecho, desfecho final.

Autor/Ano	Tratamento cirúrgico	Reconstrução empregada	Tempo de acompanhamento	Instrumento de avaliação do desfecho final	Desfecho final
Bedogni et al, 2011	Ressecção segmentada	Placas de titânio, retalhos ósseos microvascularizados, retalhos locais de tecido mole	2 anos	Radiografia panorâmica e tomografia computadorizada	Recidiva da ONMIM (n=3) Óbito (n=5) Perda de acompanhamento (n=2) Taxas de sucesso não especificadas
Kim et al, 2015	Mandibulectomia de ângulo a ângulo	Enxerto de fíbula vascularizado, fixados com placa de reconstrução e parafusos bicorticais	7 meses a 8 anos e 3 meses	Radiografia panorâmica	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM
Rahimet al, 2015	Mandibulectomia parcial	Enxerto ósseo de crista ilíaca e placa de reconstrução	5 anos	Exames radiográficos	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM

Da Silva et al, 2017	Ressecção do corpo da mandíbula	Placa de reconstrução	8 meses	Exame clínico e tomografia computadorizada	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM
Silva et al, 2017	Mandibulectomia parcial	Placa de reconstrução	6 meses	Exame clínico e tomografia computadorizada	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM
Haueret al, 2019	Ressecção do osso não vital	Placa de reconstrução (n=1), Retalho de milo- hioide (n=9) e corpo adiposo (n=4)	1 ano e 7 meses	Tomografia computadorizada	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM
Ciobanu et al, 2021	Ressecção segmentar anterior da mandíbula	Placa de reconstrução e retalho do músculo peitoral maior	1 ano e 6 meses	Exame clínico e de imagens	Sucesso nas reconstruções e sem recidiva da ONMIM

ONMIM: Osteonecrose induzida por medicação.

4 DISCUSSÃO

A osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (ONMIM) é uma condição caracterizada por osso necrótico exposto em cavidade oral, causada por tratamentos com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos (HAUER et al., 2020). A condição ocorre devido à inibição da reabsorção óssea e ao comprometimento da vascularização local, o que afeta a capacidade do osso de responder a traumas mecânicos e infecções, sendo frequentemente agravada por procedimentos dentários invasivos (SILVA et al., 2017; KIM et al., 2015).

Os bisfosfonatos são indicados para controle de doenças osteolíticas, osteoporose e prevenção de fraturas em pacientes oncológicos com metástases ósseas (CIOBANU et al., 2021). Outras medicações antirreabsortivas, como o denosumabe, são alternativas para pacientes que não respondem bem aos bisfosfonatos (BEDOGNI et al., 2011). A terapia antiangiogênica, empregada em tratamentos oncológicos, está associada a um risco maior de ONMIM, em especial após uso prolongado ou em altas doses (CIOBANU et al., 2021; BEDOGNI et al., 2011).

Em um estudo que analisou 32 pacientes com ONMIM onde 26 pacientes foram tratados cirurgicamente, a maioria dos pacientes eram mulheres (96,2%) e a média de idade dos pacientes no momento do diagnóstico foi 73.4 anos população (HAUER et al., 2020). No presente estudo também houve uma predominância em mulheres, e a idade variou entre 66 e 78 anos. Uma possível explicação para a maior predileção pelo sexo feminino e idade mais avançada pode ser a maior prevalência das doenças de base com indicação do uso das medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas, como a osteoporose, nesta mesma população (HAUER et al., 2020; SILVA et al., 2017).

Os medicamentos mais utilizados nos estudos analisados foram o alendronato, zoledronato e denosumabe. A terapia medicamentosa pode influenciar no risco e na severidade da ONMIM, sendo que os bisfosfonatos intravenosos,

como o zoledronato, possuem associação com casos mais severos (HAUER et al., 2020; DA SILVA et al., 2017).

A mandíbula é o local mais comumente afetado pela ONMIM de acordo com os estudos analisados por esta revisão, seu maior acometimento pode ser devido à menor vascularização em comparação com a maxila e ao maior acúmulo da medicação nas áreas de remodelagem óssea. A ONMIM pode ocorrer em regiões expostas a trauma ou infecção, como áreas de extrações dentárias e áreas com próteses mal adaptadas (SILVA et al., 2017; KIM et al., 2015).

Os tratamentos para a ONMIM variam de acordo com a gravidade e a sua extensão, podendo ser conservadores ou radicais (KIM et al., 2015). O tratamento conservador pode incluir desde a manutenção da higiene oral e o uso de bochechos com clorexidina até o desbridamento do osso necrótico (KIM et al., 2015). As abordagens cirúrgicas variam entre ressecções parciais ou totais, reconstruções com placas de titânio, retalhos ósseos vascularizados, como o retalho livre de fíbula, crista ilíaca e retalhos de tecidos moles como o do músculo peitoral maior (KIM et al., 2015; CIOBANU et al., 2021).

A reconstrução óssea com retalho livre de fíbula e com retalho de músculo peitoral maior foram empregadas em casos de ONMIM mais avançados, proporcionando suporte estrutural e permitindo posterior reabilitação protética (KIM et al., 2015). Em alguns casos, enxertos ósseos autólogos e fatores de crescimento (como BMP-7) foram usados para estimular a regeneração óssea e facilitar a posterior reabilitação com implantes (RAHIM et al., 2015).

O tempo de acompanhamento dos pacientes nos estudos avaliados variou entre seis meses e dois anos. Este acompanhamento prolongado foi essencial para monitorar a cicatrização, avaliar a recorrência da osteonecrose e verificar a integridade das reconstruções ósseas realizadas.

Os desfechos dos estudos analisados foram em sua maioria avaliados por meio de exames de imagem, como tomografia computadorizada e radiografias panorâmicas, o que foi de grande importância para definição do diagnóstico, planejamento e controle pós-operatório para analisar recidiva e sucesso das

reconstruções. Escalas de dor foram usadas para monitorar os sintomas durante a recuperação (BEDOGNI et al., 2011).

Os desfechos observados na maioria dos estudos analisados por esta revisão foram favoráveis, com alta taxa de cicatrização, ausência de exposição óssea recorrente e recidivas. No entanto, vale ressaltar que os casos mais graves, como os que foram realizadas ressecções mandibulares extensas, e grandes reconstruções demandaram monitoramento constante e mais prolongado e intervenções adicionais para garantir a estabilidade das reconstruções, minimizar o risco de fraturas patológicas e infecções crônicas (KIM et al., 2015; RAHIM., 2015).

Este trabalho apresentou algumas limitações, como a literatura escassa sobre o tema, estudos de metodologia muito heterogêneas entre si e amostra pequena. No entanto, esta revisão de escopo foi feita com rigorosidade metodológica, abrangendo todos os elegíveis encontrados por meio de uma busca eletrônica robusta e explorando pontos relevantes do tema. Os resultados encontrados podem contribuir para pesquisas futuras e embasamento para casos complexos na rotina clínica.

5 CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicação é uma condição que impacta de forma significativa a função e a qualidade de vida dos pacientes. A prevenção dessa doença é essencial para minimizar os riscos associados ao uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas. Com base nesta revisão, conclui-se que as ressecções ósseas em pacientes com ONMIM, associadas a reconstruções com enxertos autólogos, demonstraram ser opções terapêuticas viáveis para casos mais graves, com elevada taxa de sucesso, contribuindo para a restauração da função e da qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição.

REFERÊNCIAS

1. Caldron S, Ghazali N, Dyalram D, Lubek JE. Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2017;46(7):871-6.
<https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.023>
2. Spinelli G, Torresetti M, Lazzeri D, Zhang YX, Arcuri F, Agostini T, et al. Microsurgical reconstruction after bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: our experience with fibula free flap. *J Craniofac surg* 2014;25(3):788-92.
<https://doi.org/10.1097/scs.0000000000000833>
3. Stopeck A, Brufsky A, Kennedy L, Bhatta S, Bhowmik D, Buchanan J, et al. Cost-effectiveness of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *J Med Econ*. 2020;23(1):37-47.
<https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1651122>
4. Mücke T, Jung M, Koerdts S, Mitchell DA, Loeffelbein D, et al. Free flap reconstruction for patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws after mandibulectomy. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(2):142-7.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.11.015>
5. 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.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
6. Aromataris E, Munn Z. JBI Manual for Evidence Synthesis. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global>
7. Pollock D, Peters MDJ, Khalil H, McInerney P, Alexander L, Tricco AC, et al. Recommendations for the extraction, analysis, and presentation of results in scoping reviews. *JBIEvid Synth*. 2023;21(3):520-32.
<https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00123>
8. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
<https://doi.org/10.7326/M18-0850>

9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016;5:210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
10. KIM, Hong-Joon; HWANG, Jong-Hyun; AHN, Kang-Min. Fibula Free Flap for Mandibular Reconstruction using Simulation Surgery in Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of International Society for Simulation Surgery*, v. 2, n. 1, p. 1-6, 2015. <http://dx.doi.org/10.18204/JISSiS.2015.2.1.001>
11. BEDOGNI, Alberto; SAIA, Giorgia; BETTINI, Giordana; TRONCHET, Anita; TOTOLA, Andrea; BEDOGNI, Giorgio; FERRONATO, Giuseppe; NOCINI, Pier Francesco; BLANDAMURA, Stella. Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncology*, v. 47, n. 5, p. 420-424, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.024>
12. DA SILVA, Kaohana Thaís; DE OLIVEIRA, Greison Rabelo; GARBIN-JÚNIOR, Eleonor Álvaro; MAGRO-ÉRNICA, Natasha; GRIZA, Geraldo; CONCI, Ricardo Augusto; SEGUIN, Fabiana. Mandibular Osteonecrosis Induced by Bisphosphonates in a Carrier of Chronic Kidney Disease. *International Journal of Medical and Surgical Sciences*, v. 4, n. 1, p. 1119-1125, 2017. <http://dx.doi.org/10.32457/ijmss.2017.005>
13. CIOBANU, George-Adrian; GHEORGHITĂ, Mircea Ionuț; PETRESCU, Octavian Mihnea; POPESCU, Sanda Mihaela; STAICU, Ionela Elisabeta. Mandibulectomy Reconstruction with Pectoralis Major Island Flap Associated with Primary Reconstruction Plate for Mandibular Medication-Related Osteonecrosis. *Current Health Sciences Journal*, v. 47, n. 1, p. 117-121, 2021. <https://doi.org/10.12865/CHSJ.47.01.19>
14. RAHIM, Ishrat; SALT, Stephen; HELIOTIS, Manolis. Successful long-term mandibular reconstruction and rehabilitation using non-vascularised autologous bone graft and recombinant human BMP-7 with subsequent endosseous implant in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 53, n. 10, p. 1-5, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.08.006>
15. HAUER, Lukas; JAMBUROVA, Jan; HRUSKA, Daniel; CHALUPOVA, Miroslava; POSTA, Petr; RUSNAK, Stepan; VYSKOCIL, Vaclav. Surgical therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with antiresorptive agents. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the University Palacky Olomouc Czech Republic*, v. 164, n. 1, p. 100-107, 2020. <https://doi.org/10.5507/bp.2018.081>
16. SILVA, Diego Tosta; SANTOS, Amanda Silva; MATOS, Felipe Seoane; MUNIZ, Vinícius Rio Verde Melo; SOUZA, André Sampaio; AGUIAR,

Jeferson Freitas. Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: relato de caso clínico. *Revista Odontológica de Araçatuba*, v. 38, n. 1, p. 9-13, 2017.