



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE INDUZIDA POR MEDICAÇÃO EM MEDICINA
DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Manuel Pereira Nobre
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE INDUZIDA POR MEDICAÇÃO EM MEDICINA
DENTÁRIA**

Trabalho submetido por
Manuel Pereira Nobre
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

Junho de 2018

Agradecimentos:

Gostaria em primeiro lugar de agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Pedro Abecasis não só pela imensa ajuda na realização deste trabalho como por todos os ensinamentos ao longo do curso.

Em segundo lugar um agradecimento à Cooperativa de Ensino Superior Egas Moniz, em específico ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz por ter sido a minha segunda casa durante estes 5 anos de curso. Bem como a todos os docentes que de alguma forma contribuíram para que pudesse concluir esta etapa.

Um grande agradecimento aos meus pais. Pelo constante apoio e incentivo, por me tornarem a pessoa que sou hoje e por me terem proporcionado esta oportunidade.

Aos meus dois irmãos, Margarida e Bernardo, em específico ao meu irmão por mais de perto me ter acompanhado nesta jornada.

À minha namorada por todo o apoio, carinho e pelas inúmeras horas que me tem ouvido a falar da tese, um muito obrigado.

À minha avó pelo apoio constante, ajuda e carinho. E a todos os meus avós que apesar de não estarem presentes na conclusão desta etapa me apoiaram, ensinaram, marcaram e que sempre me guiaram ao longo da vida, com muitas saudades.

A toda a minha família que sempre me apoio e ajudou em tudo, sem vocês não seria possível.

A todos os meus amigos, que tornaram esta jornada bem mais interessante e divertida, obrigado por toda a ajuda e amizade.

Resumo:

A osteonecrose maxilar associada a medicação (MRONJ), é considerada um efeito adverso grave da medicação antireabsortiva e antiangiogénica. Estes fármacos são utilizados na prevenção da osteoporose, em terapêuticas oncológicas prevenindo as metástases ósseas, e no caso dos agentes antiangiogénicos são utilizados na quimioterapia. A MRONJ é caracterizada por uma exposição óssea necrótica num período de tempo superior a 8 semanas, não tendo a zona da cabeça ou pescoço sido irradiada ou presente sinais de metástases ósseas. Estando esta exposição óssea, bem como o desenvolvimento da MRONJ associados a fatores de risco como extrações dentárias, próteses desadaptadas, duração prolongada da terapia, diabetes, entre outros.

A sua fisiopatologia permanece ainda em grande extensão desconhecida, sabe-se apenas que poderá estar relacionada com a inibição da remodelação óssea, bem como com a presença de inflamação e infeção, inibição da angiogénese, toxicidade dos tecidos moles ou disfunção imunitária. Existem duas abordagens no tratamento desta patologia, a via conservativa onde se opta por aliviar a sintomatologia, tentando obter uma qualquer melhoria na situação clínica ou a via cirúrgica onde se tenta remover o osso necrótico.

No entanto, a melhor opção passa pela prevenção, sendo importante informar os pacientes dos riscos da medicação que lhes foi prescrita, bem como da importância de uma correta higiene oral e da necessidade de realizar controlos regulares por parte de um médico dentista quer antes, quer durante e após a terapêutica com agentes antireabsortivos ou antiangiogénicos ter sido terminada.

Palavras-chave: Osteonecrose maxilar associada a medicação, terapêutica MRONJ, agentes antireabsortivos, agentes antiangiogénicos.

Abstract:

Medication-associated maxillary osteonecrosis (MRONJ) is considered a serious adverse effect of anti-resorptive and antiangiogenic medication. These drugs are used in the prevention of osteoporosis as well as in cancer therapies preventing bone metastases and in the case of antiangiogenic agents are also used in chemotherapy. MRONJ is characterized by a necrotic bone with a duration of more than 8 weeks, when the head and neck area has not been irradiated or shows signs of bone metastases. This bone exposure, and the development of MRONJ are associated with risk factors such as, dental extractions, misadjusted prosthesis, long term duration of therapy, diabetes, among others.

Its pathophysiology remains to a large extent unknown, it is only known that it may be related to bone remodelling inhibition, as well as the presence of inflammation and infection, inhibition of angiogenesis, soft tissue toxicity or immune dysfunction. There are two approaches in the treatment of this pathology, the conservative way in which the objective is to reduce symptomatology, trying to obtain any improvement in the clinical situation, or the surgical way in which it is tried to remove all of the necrotic bone.

However, the best option is preventing it from happening, being of the most importance to inform patients of the risks of the medication prescribed to them, as well as the importance of correct oral hygiene and the need to perform regular check-ups by a dentist before, during and after therapy with anti-resorptive or antiangiogenic agents have been terminated.

Key words: Maxillary osteonecrosis associated with medication, MRONJ therapy, antireabsorbing agents, antiangiogenic agentes.

Índice

Lista de abreviaturas:	11
Introdução	13
Desenvolvimento	17
Fisiopatologia	17
Inibição da remodelação óssea:.....	17
Inflamação e Infecção:.....	17
Inibição da Angiogénese:	18
Toxicidade nos tecidos moles:	18
Disfunção Imunitária:.....	19
Fatores de Risco MRONJ	19
Fatores Sistêmicos:	19
Duração da terapêutica	19
Terapêutica com esteroides.....	20
Idade	20
Diabetes Mellitus (DM)	21
Fatores genéticos.....	21
Outros fatores sistêmicos	21
Fatores locais	21
Procedimentos operatórios	22
Fatores anatómicos locais.....	22
Patologia oral concomitante.....	22
Localização:	22
Incidência e prevalência	23
Estádios:	23
Paciente de risco:	23
Estadio 0:	24
Estadio 1:	25
Estadio 2:	26
Estadio 3:	27
Meios complementares de diagnóstico:	28
Imagiologia:	28
Radiografia Panorâmica e Radiografias intraorais:	28
Tomografia Axial Computorizada e Tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT): ...	29
Ressonância Magnética:	30
Cintigrafia óssea:	30
Biomarcadores:	31
Fármacos	34
Bifosfonatos:	34
Classificação:	35
Absorção:	37

Ligação Óssea e Absorção intracelular:	37
Mecanismo de ação dos bifosfonatos de primeira geração:	38
Mecanismo de ação dos bifosfonatos de segunda e terceira geração:	38
Denosumab:	38
Agentes antiangiogénicos	41
Fármacos antiangiogénicos mediados pelo VEGF:	41
Inibidores da tirosina quinase (TKIs):	42
Inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR):	42
Prevenção:	44
Prevenção MRONJ em pacientes com osteoporose:	46
Pacientes Oncológicos com terapêutica antireabsortiva mensal:	47
Qualidade de Vida:	48
Tratamento da MRONJ:	48
Propostas de tratamento de acordo com o estadio da MRONJ:	49
1. Estadio Zero	49
2. Estadio 1	49
3. Estadio 2	49
4. Estadio 3	49
Tratamento conservador	50
Tratamento Cirúrgico	57
Conclusão:	65
Referências bibliográficas	67

Índice de tabelas:

Tabela 1- Valores de referência do teste CTX. (Marx et al., 2007)	33
Tabela 2- Bifosfonatos. (Hamadeh, Ngwa, & Gong, 2015)	36
Tabela 3-Denosumab. (Hamadeh et al., 2015)	40
Tabela 4- Fármacos antiangiogénicos. (Hamadeh et al., 2015).....	43
Tabela 5- Estratégias de Prevenção MRONJ. (Poxleitner et al., 2017).....	46
Tabela 6- Protocolo de insuflações com O ₃ . (C. I. Ripamonti et al., 2012).....	55

Índice Figuras:

Figura 1- Duração de terapêutica como fator de risco na MRONJ. (Ruggiero et al., 2014).....	20
Figura 2- Estadio 1 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)	25
Figura 3- Estadio 2 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)	26
Figura 4- Estadio 3 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)	27
Figura 5- Ortopantomografia com zona de osteoclerose local. (Ruggiero, 2015)	28
Figura 6- MRI demonstrado sinais de osteonecrose (verde) e de edema (vermelho). (Berg, Mueller, Augello, Berg, & Jaquiéry, 2016).....	30
Figura 7- Alteração nos níveis de dor HBO em comparação com o grupo controlo (Freiberger et al., 2012)	56
Figura 8- Regeneração com membrana de L-PRF. (Maluf, Caldas, & Silva Santos, 2018).....	61
Figura 9- Recobrimento mucoso parcial, 52 meses após aplicação de L-PRF. (Maluf et al., 2018).....	62

Lista de abreviaturas:

ATP- Adenosina Trifosfato

BAP- Fosfatase alcalina específica óssea

BMD- Densidade óssea mineral

CBCT-Tomografia Computorizada de Feixe Cônico

C-FMS- Recetor do fator estimulador 1 de colónias

CTX-Telopéptido do terminal C do colagénio tipo I

DM- Diabetes Mellitus

FPP- Farnesil Difosfato

HAP- Hidroxiapatite

IV- Intravenoso

M-CSF- Fator de estimulação da colónia de macrófagos

MRI- Ressonância Magnética

NTX- Telopéptido do terminal N do colagénio tipo I

PPi- Pirofosfato Inorgânico

PcP- Fosfato-carbono-fosfato

RANK- Recetor ativador do fator nuclear κ B

RANKL- Recetor ativador do fator nuclear kappa-B ligante

SPECT- Tomografia computadorizada de emissão de fóton único

SNP- Nucleótidos polimórficos únicos

TC- Tomografia computadorizada

TNF- Recetor do fator de necrose tumoral

VEGF- Fator de crescimento endotelial vascular

LLLT- Terapia laser de baixa intensidade

HBO- Terapia com oxigénio hiperbárico

BFF- Retalho de tecido adiposo da mucosa oral

MMF- Retalho com envolvimento do músculo milohióideu

L-PRF- Concentrado de leucócitos e plaquetas ricas em fibrina

BMP-2- Proteína óssea morfogénica-2

TKIs- Moléculas inibidoras da tirosina quinase

FPS- Síntese de Farnesil Pirofosfato

Introdução

O risco de necrose óssea associada a compostos fosfóricos foi descrito pela primeira vez durante o século XIX em operários da indústria dos fósforos, estes apresentavam sintomatologia dolorosa associada a uma exposição de osso necrótico com presença de infecção e sequestros ósseos, tendo sido utilizado o termo “phossy jaw”. (McLeod, Brennan, & Ruggiero, 2012)

No entanto, só em 2003 é descrita a primeira série de 36 casos de necrose avascular maxilar associada à utilização de bifosfonatos. Tendo posteriormente a Associação Americana de Cirurgiões Maxilo-Faciais (AAOMS), criado a primeira definição de osteonecrose maxilar associada a bifosfonatos em 2006 com os seguintes parâmetros:

- Pacientes em terapia com bifosfonatos;
- Osso necrótico exposto na região maxilofacial que persista durante mais de oito semanas;
- Não possuam nenhum historial de irradiação tanto do maxilar superior como do maxilar inferior. (Marx. RE, 2003; Ruggiero, 2009)

Os bifosfonatos fazem parte da classe de fármacos denominada de antireabsortivos, inibindo a dissolução mineral óssea através da sua ligação aos componentes minerais presentes no meio externo dos osteoclastos, provocando a apoptose destes. Estes são frequentemente utilizados no tratamento de patologias que afetam a reabsorção óssea, como: Doença de Paget, tumores com metástases/hipercalcemia, osteoporose ou amelogenese imperfeita. (Gaudin, Seidel, Bacevic, Rompen, & Lambert, 2015; Ruggiero, 2009)

Têm-se presenciado um aumento no número de pacientes prescritos com bifosfonatos como método preventivo e na terapêutica de uma variedade de doenças. Este aumento levou a um acréscimo no número de casos descritos de necrose óssea na região da mandíbula e maxila, na literatura, tornando-se um dos efeitos secundários mais graves desta medicação. Esta ligação levou inclusive a que diferentes organizações de saúde e os próprios fabricantes dos fármacos emitissem notas de aviso sobre os perigos que os bifosfonatos poderiam ter em relação à osteonecrose maxilar. (Marx. RE, 2003; McGurk, 2014; Russmueller et al., 2016)

A utilização de agentes antireabsortivos (bifosfonatos e denosumab) está fortemente associada à terapia para a osteoporose, no entanto, é também utilizada em tratamentos de

diferentes patologias, entre elas o mieloma múltiplo e outras patologias malignas que resultam em metástases ósseas. (Poxleitner, Engelhardt, Schmelzeisen, & Voss, 2017)

Estes novos agentes terapêuticos, levaram a uma atualização da definição em 2014 por parte da AAOMS, alterando a nomenclatura de osteonecrose maxilar relacionada com bifosfonatos, para o novo termo de osteonecrose maxilar relacionada com medicação (MRONJ). Estando esta mudança de nomenclatura justificada com o aumento do número de casos de osteonecrose maxilar e mandibular relacionados com a terapêutica com agentes antiangiogénicos e com denosumab. (Ruggiero et al., 2014)

Segundo a AAOMS pode-se afirmar que o paciente sofre de MRONJ se todas as seguintes características estiverem presentes:

- Paciente em tratamento ou com historial de tratamentos com agentes antireabsortivos ou antiangiogénicos;
- Osso exposto ou que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extra-oral na região maxilofacial que persista durante mais de oito semanas;
- Paciente que não apresente historial de irradiação da cabeça e pescoço ou metástases óbvias na região. (Ruggiero et al., 2014)

Os fármacos antiangiogénicos são inibidores angiogénicos que interferem na formação de novos vasos sanguíneos através da sua ligação a várias moléculas sinalizadoras, interrompendo a cascata de sinalização angiogénica. Estes são largamente utilizados com sucesso no tratamento oncológico gastrointestinal e neuro-endócrino, no carcinoma celular renal e noutras patologias malignas. (Ruggiero et al., 2014)

Já o denosumab é um anticorpo monoclonal humano que tem com alvo o RANKL, causando uma diminuição rápida, profunda e prolongada nos marcadores de remodelação óssea. (MATSUSHITA et al., 2016; Tara L. Aghaloo, Alan L. Felsenfeld, 2010)

A fisiopatologia da MRONJ permanece desconhecida, não obstante, esta aparenta possuir uma causa multifatorial, devido à inibição dos osteoclastos, diminuição da vascularização, toxicidade direta nos tecidos moles, cicatrização atípica, inflamação e infeção. Não estando completamente definido o papel do trauma, considera-se que extrações dentárias são o fator desencadeante mais comum, estando também evidente que a via de administração do fármaco mais associada ao seu desenvolvimento é a via intravenosa. (Gaudin et al., 2015; Kün-Darbois, Libouban, Mabileau, Pascaretti-Grizon, & Chappard, 2018; Martins et al., 2017)

Geralmente o primeiro sinal e sintoma é uma zona de osso exposto necrótico associada a uma ulceração na mucosa adjacente, tendo este osso exposto uma coloração branca-amarelada, com o tecido mole em volta inflamado devido à infecção secundária, com sintomatologia dolorosa associada. A sondagem óssea não apresenta hemorragia e é assintomática. Esta superfície óssea necrosada é inicialmente suave, sendo que com a mastigação ocorrem pequenas fraturas, tornando-se assim irregular. As zonas de necrose mais frequentes situam-se na zona posterior e lingual da mandíbula, na zona da crista milohióideia, ocorrendo uma progressão da zona necrótica com o envolvimento dos dentes adjacentes e comprometimento da capacidade de uma correta higiene oral da dentição adjacente, o que por sua vez vai facilitar a ocorrência de uma infecção local, levando a um aumento na mobilidade destes dentes e conseqüentemente à sua perda. (Migliorati, Schubert, Peterson, & Seneda, 2005)

Outros sinais e sintomas que podem ocorrer previamente à exposição óssea, são: presença de dor, mobilidade dentária, inflamação da mucosa, eritema, ulcerações, má oclusão, disfagia, trismos, ou parestesia do ramo afetado do nervo trigeminal. Apesar disto, existem também casos MRONJ em pacientes que não foram submetidos a qualquer tipo de procedimento oral invasivo, assim, como também é importante saber que exposições ósseas e sequestros ósseos podem ocorrer em pacientes não expostos a este tipo de fármacos, devido a outros fatores. (G. Favia, Tempesta, Limongelli, Crincoli, & Maiorano, 2018; Grisar et al., 2016; Ruggiero et al., 2014)

O osso mais frequentemente atingido pela MRONJ é a mandíbula, numa proporção duas vezes superior à maxila. A incidência desta patologia na maxila e mandíbula podem dever-se à remodelação óssea ser dez vezes superior no osso alveolar que noutros ossos do corpo humano, estando os bifosfonatos mais concentrados em zonas de grande atividade osteoclástica e osteoblástica, existindo também uma maior vascularização nesta zona o que pode ter papel na maior acumulação destes. (Bergmeister, Gasser, & Lang, 2012; Choi, Lee, Yoon, Min, & Lee, 2017; Jacobsen, Zemmann, Obwegeser, Grätz, & Metzler, 2014; Ruggiero, 2009)

O mecanismo patológico do desenvolvimento da necrose óssea permanece desconhecido, contudo, pensa-se que o valor do pH, que diminui devido à resposta inflamatória, desencadeia uma resposta biológica que ativa os bifosfonatos, resultando numa toxicidade molecular aumentada. Existindo o risco de desenvolvimento desta patologia em associação aos seguintes fatores:

- Indicação da terapia antireabsortiva (osteoporose ou patologia maligna);
- Via de administração (intravenosa ou oral);
- Tempo de exposição ao agente terapêutico;
- Fatores de risco locais;
- Fatores sistêmicos;
- Infecções orais pré-existentes;
- Uso simultâneo de terapia antiangiogénica e antireabsortiva;
- Terapia com corticoides concomitante;
- Presença de prótese dentária.

(Kün-Darbois et al., 2018; Martins et al., 2017; Poxleitner et al., 2017)

Pacientes em risco ou que sofram de MRONJ, podem também sofrer de outras condições patológicas que não devem ser confundidas com MRONJ. As situações mais comuns de diagnóstico errado são: Osteíte alveolar, sinusite, gengivite, periodontite, cáries, patologia periapical, odontalgia, neuralgia atípica, sarcoma, disfunção temporomandibular, osteomielite esclerosante crónica e lesões fibro-ósseas. (Ruggiero et al., 2014)

Tal como não se consegue definir o fator etiológico, também ainda hoje não é certa a terapia à qual se deve recorrer. Por um lado, a opção de uma terapêutica mais conservadora é vista como o *gold standart*, mas mais recentemente encontram-se bastantes casos na literatura onde o recurso à opção cirúrgica possui uma maior taxa de sucesso. Estando sempre esta opção cirúrgica associada a uma utilização de métodos terapêuticos conservadores como a antibioterapia, ozonoterapia, ou o recurso a laser de bioestimulação. (Gianfranco Favia, Tempesta, Limongelli, Crincoli, & Maiorano, 2016)

Em 2006, foi criado um sistema de três estadios da doença (T1, T2, T3). Ao qual foi adicionado um quarto, em 2009 (T0). Vindo este sistema não só definir os diferentes graus de gravidade desta patologia, como também ajudar à terapêutica da mesma, dado que consoante o estadio encontram-se recomendados pela AAOMS diferentes protocolos terapêuticos. (Ruggiero, 2009; Ruggiero, Fantasia, & Carlson, 2006)

Contudo estes tratamentos são eficazes em apenas 30% dos casos, o que demonstra a necessidade urgente de melhorar a estratégia profilática e terapêutica na resposta à MRONJ. (Russmueller et al., 2016)

Desenvolvimento

Fisiopatologia

A fisiopatologia da MRONJ está ainda por determinar, sabe-se, no entanto, que é improvável que consiga ser explicada por uma única hipótese, tendo sido ao longo do tempo formuladas inúmeras explicações: Alteração da remodelação óssea, inibição da angiogénese, inflamação e infeção local, toxicidade dos tecidos moles ou mesmo o comprometimento a nível imunitário. (Aghaloo, Hazboun, & Tetradis, 2015; Landesberg et al., 2011)

Inibição da remodelação óssea:

Diversos autores propuseram que uma redução excessiva na remodelação óssea derivada do uso de bifosfonatos pode promover um aumento no risco de desenvolvimento de necrose óssea aquando da necessidade de reparação óssea por parte do organismo. No entanto, inúmeros estudos não conseguiram demonstrar esta teoria. (Landesberg et al., 2011)

Apesar disto, o que se sabe é que a atividade osteoclástica é regulada pelos recetor ativador do fator nuclear κ -B/ recetor ativador do fator nuclear κ -B ligante RANK/RANKL pela osteoprotegerina (OPG), traduzindo-se no facto de que um aumento no RANKL ou diminuição da OPG leva a um aumento da reabsorção óssea. Devido ao principal mecanismo dos bifosfonatos e do denosumab ser a inibição da função dos osteoclastos, se bem que por vias diferentes, não é surpreendente que a hipótese da alteração da remodelação óssea seja uma das principais causas no desenvolvimento da MRONJ. (Aghaloo et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Inflamação e Infeção:

Entre os diversos fatores de risco de desenvolvimento de MRONJ, um dos principais é a realização de extrações dentárias, estando estas por norma associadas a dentes que possuem patologias inflamatórias e/ou infeções associadas, tonando-se assim num fator relevante no desenvolvimento da MRONJ. Devido às descobertas realizadas nos estudos iniciais sobre esta patologia, foram criados estudos em animais onde foram reproduzidas estas características e onde se descobriu que a ocorrência de situações periapicais de inflamação e infeção, em conjunto com a administração sistémica de um

agente antireabsortivo é o suficiente para o desenvolvimento de MRONJ. (Aghaloo et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Nos estudos iniciais, foram inclusive identificadas bactérias *Actinomyces* através de biópsias efetuadas em pacientes portadores de MRONJ. Estas descobertas levaram a que se pense na possibilidade da existência de um biofilme associado ao osso necrótico exposto, biofilme este não só constituído por bactérias, como também por vírus e fungos, o que evidenciou a necessidade de criação de novas estratégias terapêuticas. (Ruggiero et al., 2014)

Inibição da Angiogénese:

A angiogénese é um processo que envolve a migração e diferenciação de células endoteliais para a formação de novos vasos sanguíneos, requerendo a ligação de moléculas de sinalização, tais como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) aos recetores nas células endoteliais. (Aghaloo et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

As terapias antiangiogénicas são cada vez mais utilizadas na inibição da invasão tumoral e de metástases, ao terem como principal alvo as moléculas de sinalização vascular, tais como o VEGF, reduzindo os seus níveis na circulação sanguínea. Todos os bifosfonatos, especialmente os que contêm nitrogénio, induzem estatisticamente, uma diminuição significativa na densidade de micro vasos sanguíneos, *in vivo*. Mais recentemente, tem ocorrido um aumento do número de casos de MRONJ relacionados com a utilização de novas terapias como: Inibidores da tirosina quinase e anticorpos monoclonais Anti-VEGF. (Aghaloo et al., 2015)

Osteonecrose é classicamente considerada uma interrupção no transporte sanguíneo ou necrose avascular. Sendo assim, não é surpreendente que a inibição da angiogénese tome um papel relevante na fisiopatologia da MRONJ, não tendo, no entanto, um papel central neste dado que o denosumab não possui efeito antiangiogénico. (Aghaloo et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

Toxicidade nos tecidos moles:

Apesar dos bifosfonatos atuarem primariamente, e principalmente nos osteoclastos, também possuem um efeito tóxico direto nos tecidos moles, como por exemplo nas células do epitélio oral. Estes inibem a proliferação e transporte dos queratinócitos, o que provoca um aumento na hipótese de ocorrência de exposição óssea e subsequente infeção da mesma. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Estudos *in vitro* demonstraram que múltiplos tipos de células (células cervicais, próstata e células epiteliais orais) apresentam um aumento na apoptose ou diminuição de proliferação na presença de bifosfonatos. (Ruggiero et al., 2014)

No entanto esta hipótese tornou-se menos provável dado que não existem relatos de casos de toxicidade celular direta por parte do denosumab. (Aghaloo et al., 2015)

Disfunção Imunitária:

Bifosfonatos controlam a atividade de inúmeras células que estão envolvidas na resposta imunitária. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

A patogênese tumoral é frequentemente associada a uma função anormal do sistema imunitário, sendo que estudos realizados em animais demonstraram o papel que a deficiência imunitária pode ter no desenvolvimento da MRONJ. A maior prevalência desta patologia em pacientes com mieloma múltiplo que receberam terapias envolvendo o uso de esteroides e quimioterapia vem também realçar o papel que estas disfunções podem ter no desenvolvimento da MRONJ. (Aghaloo et al., 2015)

Fatores de Risco MRONJ

Fatores Sistêmicos:

Duração da terapêutica

A duração da terapêutica quer com bifosfonatos quer com um qualquer outro agente antireabsortivo é considerado um dos grandes fatores de risco no desenvolvimento de MRONJ. (Mücke, Krestan, Mitchell, Kirschke, & Wutzl, 2016)

Em pacientes oncológicos expostos a zolendronato ou a denosumab, a incidência do desenvolvimento de MRONJ foi de 0,5-0,6% no primeiro ano da terapêutica, 0,9-1,1% no segundo ano e de 1,1-1,3% no terceiro ano, sendo que nos pacientes onde o agente farmacológico utilizado é o denosumab existe uma estagnação desta percentagem de incidência entre o 2º e o 3º ano. No caso da prescrição de bifosfonatos *per os* ser devido ao tratamento da osteoporose, a prevalência de MRONJ aumenta com o decorrer desta terapêutica, sendo 0% no início da mesma, como seria de esperar, aumentando até 0,21% após pelo menos 4 anos de exposição ao fármaco. (Ruggiero et al., 2014)

Comparando os pacientes que recebem terapêutica com agentes antireabsortivos devido a motivos oncológicos com os pacientes que recebem este mesmo agente terapêutica para a osteoporose, existe um risco de desenvolvimento de MRONJ 100 vezes maior nos pacientes oncológicos. (Ruggiero et al., 2014)

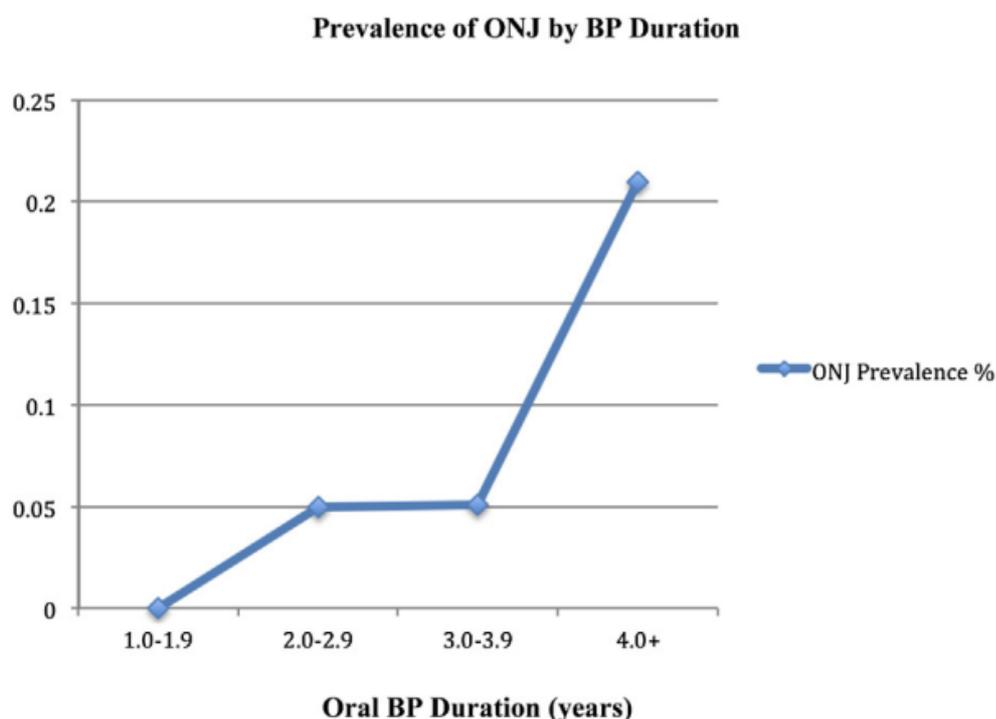


Figura 1- Duração de terapêutica como fator de risco na MRONJ. (Ruggiero et al., 2014)

Terapêutica com esteroides

A terapêutica concomitante de esteroides com fármacos antireabsortivos aumenta o risco de desenvolvimento de MRONJ. Isto deve-se à diminuição das células do sistema imunitário e devido a um aumento na dificuldade de cicatrização devido à medicação. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Idade

Existe uma maior tendência de desenvolvimento de MRONJ em pacientes mais idosos. Ocorre um aumento de prevalência em pacientes com idades superiores a 65 anos. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Diabetes Mellitus (DM)

Esta patologia que já de si tem um efeito profundo no metabolismo ósseo, reduzindo a remodelação óssea a formação de osso alveolar. O que faz com que os pacientes que estejam em terapêutica com agentes antireabsortivos não sofram só da desordem metabólica, como também possuem problemas na remodelação óssea devido à medicação. (Peer & Khamaisi, 2015)

Diversos estudos demonstram que na DM tipo 1 se observa uma baixa densidade óssea mineral (BMD) no rádio e no fêmur, facto este que não acontece na DM tipo 2. É também típico desta patologia uma isquemia dos capilares, diminuição da função das células endoteliais capilares e um aumento na apoptose osteoblástica e dos osteócitos. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015; Peer & Khamaisi, 2015)

Todos estes fatores em conjunto com a medicação antireabsortiva levam a que a DM seja um fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Fatores genéticos

Existem relatos de que certos nucleótidos polimórficos únicos (SNP) estão relacionados com a incidência de MRONJ. O que se pode afirmar é que os SNP mais relevantes estão presentes nos genes relacionados com patologias ósseas metabólicas, com a remodelação óssea e formação de colagénio, tais como: Colagénio tipo I alfa 1, RANK, matriz metalopeptidase 2, osteoprotegerina e osteopontina. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Outros fatores sistémicos

Outros fatores de risco foram identificados: Anemia, hipertiroidismo e diálise, entre outros. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Fatores locais

A informação sobre os fatores locais da MRONJ é limitada, no entanto, sabe-se que a MRONJ ocorre com maior frequência na mandíbula do que na maxila e que a utilização de próteses dentárias pode aumentar o risco de incidência. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Procedimentos operatórios

A cirurgia dento-alveolar é considerada o maior fator de risco. Vários estudos demonstram que a extração dentária é um evento predisponente comum, sendo que 52-61% dos pacientes relatam este evento como o evento precipitante da patologia. (Ruggiero et al., 2014)

A estimativa para o desenvolvimento de MRONJ após extração dentária em pacientes expostos a bifosfonatos por toma oral é de 0,5%, já em pacientes oncológicos que tomem bifosfonatos intravenosos esta taxa varia de 1,6-14,8%. O risco de desenvolvimento de MRONJ em pacientes expostos a medicação antireabsortiva que efetuem outros procedimentos dento-alveolares como: Colocação de implantes, tratamentos endodônticos e tratamento periodontal, é desconhecida, no entanto a AAOMS em 2014 considerou o risco destes procedimentos igual ao de uma extração dentária, dado não se conhecer o risco efetivo. (Ruggiero et al., 2014)

Fatores anatómicos locais

Superfícies ósseas protruídas, tais como tórus mandibular, crista milohióideia ou tórus palatino, são cobertos por uma membrana mucosa relativamente mais fina, pelo que a irritação por uma prótese ou por um outro trauma pode levar à exposição óssea, contribuindo para o desenvolvimento da MRONJ. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015)

Patologia oral concomitante

Doença periodontal ou patologia periapical pré-existente são fatores de risco bem conhecidos. Estudos demonstram que uma patologia inflamatória dentária em pacientes oncológicos foi um fator de risco em 50% dos casos de desenvolvimento de MRONJ. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015; Ruggiero et al., 2014)

Localização:

Existem inúmeros fatores que tornam a cavidade oral num ambiente único. Em termos anatómicos o osso mandibular e maxilar é recoberto por uma fina camada de perióstio e de tecido epitelial, interposto por uma camada de tecido conjuntivo. Estando constantemente as estruturas orais sujeitas a uma variedade de condições de stress, quer

seja de natureza fisiológica, iatrogênica ou inflamatória. Estas condições não só aumentam a probabilidade de ocorrer um trauma na mucosa, levando a uma exposição óssea, como também exige um aumento da atividade metabólica do organismo para as compensar. (Landesberg et al., 2011)

O osso alveolar demonstra ter uma maior taxa de remodelação quando comparado com outros ossos mais periféricos no esqueleto, o que pode também explicar a maior taxa de incidência na mandíbula e maxila. (Aghaloo et al., 2015)

A relação íntima existente entre os dentes na cavidade oral e o osso subjacente, permite a criação de uma porta de entrada para os microrganismos e outros produtos inflamatórios. Situação esta que é única em todo o corpo humano. (Landesberg et al., 2011)

Incidência e prevalência

A incidência e prevalência da MRONJ é afetada por inúmeros fatores, em pacientes onde os bifosfonatos estão prescritos para o tratamento da osteoporose. Quando a via de administração é oral, a prevalência varia entre 0% a 0,04%, situando-se na maioria das vezes abaixo dos 0,001%, já a incidência varia entre os 1,04-69/ 100000 pacientes/ano. Em pacientes onde a via de administração é IV, a prevalência está situada entre 0%-0,348%, estando situada geralmente abaixo dos 0,005%, estando a incidência de MRONJ nestes pacientes entre 0-90/100000 pacientes/ano. Pelo que se conclui que os valores são mais altos nos pacientes onde os bifosfonatos são administrados por IV. No caso do denosumab, este possui uma incidência de 0-30,2/100000 pacientes/ano. (A. A. Khan et al., 2015; K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

Estádios:

O estadiamento adotado pela AAOMS em 2006, e atualizado pela última vez em 2014 tem servido para categorizar pacientes com MRONJ, realizar protocolos de tratamento e reunir dados sobre o prognóstico e resultados destes. (Ruggiero, 2015)

Paciente de risco:

Pode-se considerar um paciente de risco, alguém exposto a um agente antireabsortivo ou antiangiogénico, que não possua osso exposto. Sendo os fatores de avaliação de risco mais importantes: A potência do agente utilizado, duração da exposição

ao mesmo e a existência ou não de uma cirurgia dento-alveolar recente. (Ruggiero, 2015; Ruggiero et al., 2014)

Estadio 0:

Originalmente criada em 2009 pela AAOMS com o intuito de abranger todos os pacientes em risco de desenvolvimento de MRONJ, que possuíssem sinais ou sintomas não específicos à doença, como: Dor, formação de abscesso, função sensorial alterada ou osteoclerose. Estes pacientes não possuem, no entanto, osso exposto ou evidência de necrose. Esta categoria, foi redefinida em 2014 como um estadio propriamente dito, referente à primeira fase da patologia, dado que quase 50% dos casos aqui categorizados têm progressão para um dos estádios seguintes. (Ruggiero, 2015)

Aqui estão incluídos os pacientes que não possuem clinicamente evidência de osso necrótico, mas que apresentam sinais ou sintomas clínicos ou radiográficos não específicos. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015; Ruggiero, 2015)

Os sintomas incluídos são: Odontalgia não explicada por motivos odontogénicos, dor óssea na mandíbula que pode irradiar à articulação temporomandibular, dor sinusal que pode estar associada a uma inflamação e espessamento da membrana que reveste o seio maxilar ou função sensorial alterada. (Ruggiero, 2015)

São considerados achados clínicos, neste estadio da doença os seguintes: Mobilidade dentária que não possa ser explicada por motivos de doença periodontal crónica e fístula periapical ou periodontal não associada a uma necrose pulpar de origem traumática, por lesão de cárie ou devido a restauração. Já os achados radiográficos englobados são: Perda óssea alveolar ou reabsorção óssea que não tenha origem em doença periodontal e alterações no padrão do trabeculado ósseo, tais como, uma região de osso mais denso ou a ausência de formação de osso nos alvéolos de dentes extraídos, bem como regiões de osteosclerose que envolvem o osso alveolar e/ou osso basilar em volta e o espessamento do espaço do ligamento periodontal. (Ruggiero, 2015)

Estadio 1:

Definido como osso exposto necrótico ou uma fístula que apresente comunicação óssea, em pacientes assintomáticos e sem indicação de infecção. Podem também ocorrer achados imagiológicos compatíveis com o estadio zero da patologia, localizados na região alveolar. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, & Kim, 2015; Ruggiero, 2015; Ruggiero et al., 2014)



Figura 2- Estadio 1 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)

Estadio 2:

Presença de osso necrótico exposto ou de fistula com comunicação óssea, com presença de infecção. Geralmente este estadio é sintomático, apresentando dor, inflamação dos tecidos moles adjacentes ou na região, podendo ocorrer infecção secundária. Pode apresentar achados imagiológicos iguais aos presentes no estadio zero. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)



Figura 3- Estadio 2 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)

Estadio 3:

Osso necrótico exposto, ou fistula com comunicação óssea, possuindo ainda uma das seguintes características:

- Osso necrótico exposto além da região alveolar;
- Fratura patológica;
- Fístula extra-oral;
- Comunicação oro-nasal ou comunicação oro-antral;
- Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou à parede inferior do seio maxilar. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)



Figura 4- Estadio 3 de MRONJ. (Ruggiero, 2015)

Meios complementares de diagnóstico:

Imagiologia:

Não existem características radiográficas específicas que caracterizem a MRONJ, os métodos convencionais imagiológicos não demonstram tipicamente qualquer alteração nos estadios iniciais da patologia, isto talvez em parte devido ao limitado grau de desmineralização presente nos locais. (IB, 1961; Ruggiero, 2015)

Radiografia Panorâmica e Radiografias intraorais:

As radiografias intraorais (periapicais ou bitewings), permitem não só avaliar a presença de fatores de risco, tais como: Lesões de cárie, doença periodontal ou patologia periapical, como também avaliar as características iniciais da MRONJ, incluindo o aumento na densidade trabecular do osso alveolar, espessamento da lâmina dura ou o aumento no espaço do ligamento periodontal. (A. A. Khan et al., 2015)

Através da radiografia panorâmica é possível avaliar ambas as arcadas, bem como as estruturas anatómicas adjacentes, tais como: Seio maxilar, cavidade nasal, forâmen mentoniano e o canal mandibular. Os achados radiográficos mais comuns neste tipo de exame são um aumento na densidade trabecular, cicatrização incompleta do alvéolo, formação de sequestros ósseos, espessamento do canal mandibular, corticalização da parede inferior do seio maxilar e formação de osso periosteal. (A. A. Khan et al., 2015)



Figura 5- Ortopantomografia com zona de osteoclerose local. (Ruggiero, 2015)

Tomografia Axial Computorizada e Tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT):

A tomografia computadorizada (TC) tem inúmeras vantagens em comparação com os métodos radiográficos convencionais, permitindo a avaliação da arquitetura da cortical e do trabeculado ósseo na maxila e na mandíbula, tornando assim possível avaliar a presença de sequestros ósseos, a integridade das estruturas adjacentes, possibilitando ainda uma deteção precoce de lesões causadas pela MRONJ. (Bedogni et al., 2014; A. A. Khan et al., 2015, 2017)

Os achados mais comuns na TC incluem: Osteosclerose, áreas de osteólise, erosão cortical, aumento na formação de osso periosteal e presença de sequestros ósseos. Além de ser possível observar a presença de possíveis trajetos de fistulas e a cicatrização incompleta de alvéolos. Tipicamente estes achados estendem-se além das áreas de osso exposto clinicamente. (A. A. Khan et al., 2015; Mücke et al., 2016)

Nos estadios iniciais estas modificações na densidade do trabeculado ósseo podem não ser detetadas na ortopantomografia, mas serem já encontradas na TC. No entanto estes achados podem ser subestimados, no exame imagiológico, em relação à extensão da lesão encontrada durante os procedimentos cirúrgicos. (A. A. Khan et al., 2015)

Atualmente a tomografia computadorizada de feixe cónico único (CBCT) está cada vez mais em utilização em diversas circunstâncias, exercendo a sua função desde o planeamento para a colocação de implantes, utilização em endodontia ou em ortodontia. Esta apresenta inúmeras vantagens em relação ao TC, emite uma quantidade de radiação dez vezes menor do que o TC, possuindo também em alguns aparelhos um tempo efetivo de exposição à radiação menor do que o tempo necessário à realização do exame imagiológico. Outra característica do CBCT é que permite a utilização de um voxel menor do que o TC, estando demonstrado na literatura que quanto menor o voxel utilizado, maior o detalhe que se consegue obter, pelo que é espectável que se detete pequenas alterações que não seriam visíveis numa TC. (Pauwels, Araki, Siewerdsen, & Thongvigitmanee, 2015; Pauwels, Faruangsang, Charoenkarn, Ngonphloy, & Panmekiate, 2015; Simões, Sergio, & Campos, 2013)

Ressonância Magnética:

As imagens obtidas através de ressonância magnética (MRI) conseguem demonstrar anomalias na medula óssea e nos tecidos moles em pacientes portadores de MRONJ. (Mücke et al., 2016)

Nas fases iniciais é possível detetar um padrão de edema ósseo com uma diminuição da intensidade do sinal de imagem ponderada T1 e um aumento da intensidade de sinal da imagem ponderada T2. Já em fases mais avançadas da MRONJ a intensidade do sinal da imagem ponderada T2 pode variar. (A. A. Khan et al., 2015; Mücke et al., 2016)

A deteção de lesões é ligeiramente inferior na MRI em comparação com a tomografia computadorizada (92% MRI, contra 96% na TC), uma vez que a MRI oferece um menor detalhe sobre informações morfológicas relacionadas com as áreas corticais e apicais ósseas. (Mücke et al., 2016)

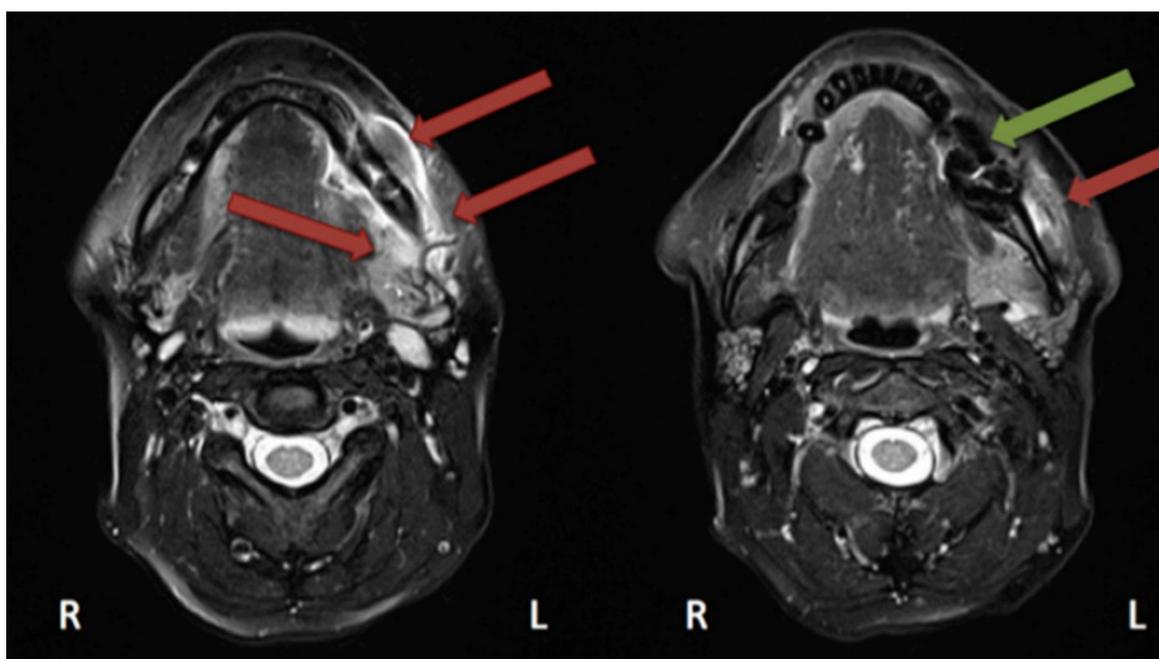


Figura 6- MRI demonstrado sinais de osteonecrose (verde) e de edema (vermelho). (Berg, Mueller, Augello, Berg, & Jaquiéry, 2016)

Cintigrafia óssea:

A cintigrafia óssea utiliza radiofármacos, tais como o difosfonato metileno Tc99m (MDP), sendo este o mais utilizado, ou o difosfonato hidroximetileno (HDP), possuindo uma elevada sensibilidade para a deteção da fase inicial da MRONJ. (A. A. Khan et al., 2015; Mücke et al., 2016)

Este exame complementar de diagnóstico tem a capacidade de demonstrar áreas de maior absorção destes radiofármacos, bem como áreas de maior perfusão sanguínea. Estas áreas de maior absorção do radiofármaco estão presentes não devido ao osso necrótico, mas sim devido à infecção secundária existente nessa área. Tendo sido encontrado em 67,5% dos pacientes com MRONJ um aumento dos níveis de Tc99m-MDP e de HDP nas áreas onde no futuro ocorreram sinais clínicos desta patologia. Esta absorção por parte do osso do Tc99-MDP está dependente da atividade osteoblástica e da vascularização esquelética. (Berg et al., 2016; Mücke et al., 2016)

A cintigrafia óssea pode demonstrar uma absorção do radiofármaco anormal até 10-14 dias antes da perda óssea ser visível em exames radiológicos. No entanto este não consegue fornecer informações morfológicas do osso afetado com exatidão. (Mücke et al., 2016)

Esta limitação da cintigrafia óssea é ultrapassada através da utilização de uma tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) ou através de uma junção de dois exames imagiológicos, o SPECT e a TC. No SPECT a distribuição do radiofármaco é monitorizada através de imagens múltiplas em 2D, obtidas a partir de várias angulações, que são conjugadas originando uma imagem em 3D. (Berg et al., 2016; A. A. Khan et al., 2015)

Temos, no entanto, de ter sempre em conta que apesar de estes meios complementares de diagnóstico serem sensíveis, existem inúmeras outras condições patológicas que podem levar a um aumento na absorção dos radiofármacos na mandíbula e na maxila, tais como tumores ou a doença periodontal. (Berg et al., 2016; A. Khan, Morrison, Cheung, Hashem, & Compston, 2016; Mücke et al., 2016)

Biomarcadores:

Dado que existe uma grande utilização de fármacos antireabsortivos no tratamento não hormonal da osteoporose, e no tratamento oncológico, e devido à não existência de biomarcadores validados para a identificação de pacientes em risco de desenvolver MRONJ, existe um grande interesse no desenvolvimento e validação destes. Tendo ocorrido diversas tentativas para a utilização de biomarcadores como o telopéptido do terminal C do colagénio tipo I (CTX), telopéptido do terminal N do colagénio tipo I (NTX), fosfatase alcalina específica óssea (BAP), entre outros marcadores. (J. W. Kim et al., 2013)

Atualmente estes biomarcadores são utilizados em diversas áreas, nomeadamente nas patologias ósseas metabólicas, no mieloma múltiplo, na doença de Paget e em metástases ósseas, com o intuito de previsão do risco de fraturas, na monitorização da terapêutica com bifosfonatos, na determinação do risco de acontecimentos esqueléticos e na avaliação da presença de metástases ósseas. (J. W. Kim et al., 2013)

O NTX é um dos produtos da degradação do colagénio aquando da remodelação óssea. A produção deste biomarcador está muitas vezes aumentada em pacientes que sofram de tumores malignos que metastizam para o osso, devido à reabsorção óssea realizada pela metaloproteinase. Aquando desta reabsorção, o NTX é libertado para a corrente sanguínea, podendo ser identificado no plasma, sendo posteriormente eliminado na urina. Isto leva a que quando se fala deste biomarcador se possa referir a NTX urinário (uNTX) ou no NTX presente no plasma sanguíneo (sNTX). (Tamiya et al., 2013)

Estudos demonstraram que o uNTX poderá ser mais fidedigno na deteção de metástases ósseas, no entanto este é mais complicado de medir corretamente, uma vez que o metabolismo ósseo segue um ciclo circadiano, estando mais ativo durante a noite e menos ativo durante o dia, ainda mais este uNTX está dependente dos níveis de creatinina, que igualmente possui um ciclo circadiano. Isto leva a que seja influenciado duplamente por estes dois fatores, sendo então espectável que para se obter uma medição fidedigna seja necessário efetuar várias medições ao longo de diferentes dias de forma a se conseguir obter uma média. (Tamiya et al., 2013)

De entre todos os biomarcadores, a medição do CTX, que é um teste que mede a concentração sanguínea de um marcador substituto da remodelação óssea possui uma elevada sensibilidade como indicador de reabsorção óssea, existindo diversos relatos de uma relação entre os níveis medidos de CTX no plasma sanguíneo e o risco de desenvolvimento de MRONJ. (J. W. Kim et al., 2013; Marx, Cillo, & Ulloa, 2007)

No teste do CTX é medido especificamente a concentração de um péptido de ligação cruzada específico do colagénio tipo I, sendo que este colagénio tipo I é o componente orgânico principal, responsável por 98% da composição proteica óssea. (Marx et al., 2007)

O fragmento do telopéptido em questão é clivado a partir da cadeia principal do colagénio pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea, isto permite que o nível deste presente no plasma seja proporcional à quantidade de reabsorção óssea que está a decorrer no organismo no momento da colheita sanguínea. (Marx et al., 2007)

Apesar de existir um valor padrão laboratorial entre os 50pg/ml e os 450 pg/ml, este valor padrão não está relacionado especificamente com a população não osteoporótica. Considera-se um valor normal tudo o que seja acima dos 300 pg/ml, sendo que normalmente os valores deste teste se situam entre os 400-500 pg/ml em pacientes que não tomem bifosfonatos. Valores abaixo destes 300 pg/ml representam diferentes graus de supressão da remodelação óssea. (Marx et al., 2007)

Os resultados deste teste demonstram uma correlação entre a duração da terapêutica e os níveis de CTX. Tendo ainda sido demonstrado uma relação exponencial entre o tamanho da exposição óssea e a duração da terapêutica oral com bifosfonatos, pelo que os valores do teste poderão indicar, após a descontinuação do fármaco, uma recuperação dos níveis de remodelação com o aumento dos níveis de CTX. (Marx et al., 2007)

Como já referido anteriormente, valores abaixo de 300 pg/ml representam vários níveis de supressão da remodelação óssea, pelo que foi desenvolvida uma escala de risco de desenvolvimento de MRONJ com base nestes valores:

Nível de Risco	Valores de CTX
Baixo	>150 pg/ml
Moderado	> 100 pg/ml e <150 pg/ml
Elevado	<100 pg/ml

Tabela 1- Valores de referência do teste CTX. (Marx et al., 2007)

Marx em 2007 demonstrou que um intervalo de 6 meses na terapia possui um impacto direto nos valores de CTX em todos os pacientes observados no estudo. Anteriormente à realização da interrupção terapêutica foi realizado um teste CTX, onde foi obtido um valor médio de 72,9 pg/ml, após 6 meses da interrupção da terapêutica foi realizado o mesmo teste, obtendo um valor médio de 228,2pg/ml. Este representa um aumento médio de 155 pg/ml ao fim de 6 meses, o que corresponde a um aumento de 25,9 pg/ml por mês, estando também acompanhado por melhorias clínicas, incluindo resolução espontânea das áreas de osso exposto, diminuição das áreas expostas ou por uma cicatrização normal após intervenções cirúrgicas. (Marx et al., 2007)

Estes resultados, em pacientes onde os bifosfonatos foram administrados por via oral, demonstram que o teste CTX possui utilidade na representação dos níveis de

remodelação óssea, demonstrando assim que a interrupção da terapêutica nesta forma de administração em específico é eficaz na melhoria da MRONJ. Infelizmente estes resultados não se podem aplicar aos pacientes que tomem bifosfonatos intravenosos, onde não ocorreu melhoria da sua condição com a interrupção da terapêutica. (Marx et al., 2007)

Como referido anteriormente, qualquer um dos biomarcadores referidos acima pode ser medido quer na urina quer no plasma. Kolokythas estudou a presença dos biomarcadores CTX e BAP na saliva. Podendo esta ser recolhida através de um meio não invasivo, está prontamente disponível e os seus constituintes incluem ácido desoxirribonucleico (DNA), ácido ribonucleico (RNA) e micro proteínas de RNA. O que a torna, portanto, um excelente candidato para a investigação de biomarcadores específicos à reabsorção óssea. (Kolokythas et al., 2015)

Neste estudo tanto o CTX como o BAP foram detetados nas amostras de saliva recolhidas, no entanto, apenas o CTX teve uma variabilidade significativa entre o grupo de pacientes com MRONJ e o grupo de controlo. Mas devido à pequena amostra do estudo, não se pode concluir em definitivo o a fiabilidade deste método de recolha de dados sobre os níveis de biomarcadores. (Kolokythas et al., 2015)

Tanto nos testes que medem a presença de biomarcadores no sangue e urina, como na utilização de saliva para recolha de biomarcadores, devem ser efetuados mais estudos, para que este meio complementar de diagnóstico possa não só ser utilizado na avaliação do risco de desenvolvimento de MRONJ como no estadiamento e monitorização do desenvolvimento desta patologia ao longo do tempo, dado que atualmente não existe nenhum consenso sobre qual o biomarcador a utilizar para este efeito. (J. W. Kim et al., 2013; Kolokythas et al., 2015; Marx et al., 2007)

Fármacos

Bifosfonatos:

Os bifosfonatos, $((HO)_2P(O)CR^1 R_2 P(O)(OH)_2)$, são um dos fármacos de eleição no tratamento de desordens esqueléticas, tais como a osteoporose, doença metastática óssea e doença de Paget. Possuindo propriedades farmacológicas únicas que os distinguem de outros fármacos, incluindo absorção seletiva, preferencialmente em zonas de reabsorção

óssea ativa, e a sua libertação lenta nestas zonas. (Cremers & Papapoulos, 2011; Ebetino et al., 2011)

Estes foram investigados inicialmente, com intuito médico na década de 1960, sendo um análogo estável do pirofosfato inorgânico (PPi), um composto natural onde 2 grupos fosfato se ligam através de esterificação. Este é um regulador fisiológico importante da calcificação. Nos humanos, o PPi é libertado em quase todas as reações sintéticas, podendo ser encontrado em praticamente todos os tecidos, inclusive no sangue e urina. (Drake, Clarke, & Khosla, 2008; Roelofs, Thompson, Ebetino, Rogers, & Coxon, 2010)

Sendo compostos formados por duas cadeias de grupos fosfatos unidos por átomos de carbono esta característica torna bastante difícil a hidrólise da sua ligação, tendo os bifosfonatos demonstrado semelhanças com o PPi a nível da inibição da formação de hidroxiapatite (HAP) *in vitro*, e a prevenção da calcificação patológica *in vivo*. Apesar disto, demonstraram ser capazes de inibir a reabsorção óssea em estudos em animais, por via de administração oral, algo que não consegue ser obtido com recurso ao PPi. (Roelofs et al., 2010)

Tal como o seu análogo natural, os bifosfonatos possuem uma elevada afinidade pelo osso mineral, devido à sua ligação à hidroxiapatite, isto leva a que a retenção de bifosfonatos no corpo humano seja dependente da disponibilidade de locais de ligação a esta, ou seja, está dependente do número de locais de reabsorção óssea ativos, o que faz com que os agentes que não são retidos nestes locais sejam rapidamente removidos da circulação sanguínea e excretados pelo sistema renal. (Drake et al., 2008)

Classificação:

Podem ser divididos em 2 grandes grupos:

1. De primeira geração ou não nitrogenados, devido à sua elevada semelhança com o seu análogo natural, o PPi (clodronato, etidronato e o tiludronato).
2. De segunda ou terceira geração, ou nitrogenados, pois possuem uma cadeia lateral R² que contém nitrogénio. Pertencendo a estes grupos os seguintes fármacos: Alendronato, risendronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrónico. (Drake et al., 2008; Fung & Nicoletti, 2015; Roelofs et al., 2010)

Fármaco	Mecanismo ação	Tempo de semi-vida	Dose	Via de administração	Indicação terapêutica
Alendronato	Inibição da FPS	Pelo menos 10 anos	5-10mg diariamente	Oral	Osteoporose
			35-70mg semanalmente		
Risendronato	Inibição da FPS	480-561 horas	5mg diariamente	Oral	Osteoporose
			35mg semanalmente		
			150mg mensalmente		
Ibandronato	Inibição da FPS	IV: 5-25 horas	150mg mensalmente	Oral	Osteoporose
		Oral: 37-157 horas	3mg 3/3 meses	IV	
Pamidronato	Inibição da FPS	21-35 horas	60-90 mg a cada 3-4 semanas	IV	Hipercalecemia maligna
					Doença de Paget
Zolendronato	Inibição da FPS	167 horas	5mg anualmente	IV	Osteoporose
			4mg 3-4 semanas		Doença de Paget
					Hipercalecemia maligna

Tabela 2- Bifosfonatos. (Hamadeh, Ngwa, & Gong, 2015)

Absorção:

Bifosfonatos são atualmente administrados quer sob a forma intravenosa quer sob a forma *per os*. Na administração oral, estes são absorvidos ao longo do trato gastrointestinal por transporte paracelular, ocorrendo a sua maior absorção em zonas com grandes áreas de superfície. (Cremers & Papapoulos, 2011)

A absorção através desta via de administração é bastante baixa, ocorrendo algumas variações na mesma: Os nitrogenados como o alendronato, risendronato e ibandronato possuem uma taxa de absorção de cerca de 0,7%, enquanto os não nitrogenados, tais como o clodronato e etidronato, possuem uma taxa ligeiramente mais elevada de 2-2,5%. Podendo esta taxa diminuir ainda mais quando está presente no trato gastrointestinal alimentos, cálcio, magnésio ou alumínio, e aumentar ligeiramente na presença de um pH gástrico elevado. (Cremers & Papapoulos, 2011; Lin, 1996)

Esta diminuída taxa de absorção pode ser atribuída à sua baixa lipofilia, o que impede este transporte paracelular através das membranas epiteliais. (Lin, 1996)

Ligação Óssea e Absorção intracelular:

A absorção preferencial dos bifosfonatos no esqueleto humano ocorre devido à adsorção destes às superfícies minerais, criando um contacto íntimo com o meio extracelular dos osteoclastos e possivelmente de alguns osteócitos. Isto previne, no entanto, o contacto com outros tipos de células por tempo prolongado. (Rogers, Crockett, Coxon, & Mönkkönen, 2011)

Os átomos de oxigénio provenientes dos dois grupos fosfato ligam-se aos iões de cálcio, além disto, a maioria dos bifosfonatos utilizados hoje em dia contém uma cadeia lateral com um grupo hidroxilo, o que permite uma ligação tripla aos átomos de cálcio, aumentando assim a afinidade destes fármacos ao osso mineral. (Roelofs et al., 2010)

Apesar desta elevada afinidade ao osso, existem fármacos dentro do grupo com maior ou menor afinidade, sendo que o agente com menor afinidade é o clorodronato, seguido por ordem crescente, o etidronato, risedronato, ibandronato, alendronato, pamidronato, e o Zolendronato. (Roelofs et al., 2010)

Estas diferenças no nível de afinidade podem ser explicadas devido à presença ou ausência da cadeia lateral nitrogenada, influenciando a ligação, através da formação de uma ligação N-H-O hidrogénio à superfície HAP. (Roelofs et al., 2010)

Durante a reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos ocorre uma diminuição do pH, levando a que a lacuna óssea onde está a decorrer este processo possua um pH

ácido, pH este que leva a uma dissociação dos bifosfonatos da superfície óssea, seguida de uma absorção intracelular por parte dos osteoclastos, muito provavelmente como um complexo com iões cálcio, através de pinocitose. (Rogers et al., 2011)

Mecanismo de ação dos bifosfonatos de primeira geração:

Os bifosfonatos não nitrogenados são metabolizados a nível intracelular em análogos de Adenosina Trifosfato (ATP) não hidrolisáveis, nos quais os grupos fosfato- β , γ do ATP são substituídos por grupo fosfato-carbono-fosfato (PcP). Sendo que estes análogos de ATP são possivelmente sintetizados através de uma reação reversa catalisada pela enzima aminoacil-ARNt sintetase tipo II, após a sua absorção por parte dos osteoclastos. (Drake et al., 2008; Roelofs et al., 2010)

Mecanismo de ação dos bifosfonatos de segunda e terceira geração:

Bifosfonatos de segunda ou terceira geração, também conhecidos como bifosfonatos nitrogenados atuam nos osteoclastos, principalmente através da inibição da via do mevalonato. A principal função desta via é a produção de colesterol assim como da síntese de lípidos isoprenóides, tal como o farnesil difosfato (FPP). (Baron, Ferrari, & Russell, 2011)

Denosumab:

A descoberta da via RANKL-RANK contribuiu para um melhor entendimento da biologia óssea, enquanto ao mesmo tempo permitiu o desenvolvimento de novas terapêuticas para patologias ósseas que se caracterizam por um aumento da atividade osteoclástica. O principal regulador desta reabsorção é o RANKL, uma proteína transmembranar altamente expressa pelos osteoclastos, células periosteais e pelos osteócitos. O RANKL liga-se ao seu recetor RANK, sendo este também expresso pelos osteoblastos e pré-osteoblastos, existindo também nas células endoteliais, células dos músculos lisos, linfócitos T e B, células dendríticas e em inúmeras células malignas. (Sinningen et al., 2012)

Após ocorrer a ligação RANKL-RANK, existe uma estimulação da formação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos, o que resulta num aumento da reabsorção óssea, este aumento pode apenas ser bloqueado através de competição direta de moléculas semelhantes ao RANKL por estes locais de ligação, algo que acontece naturalmente no organismo humano através da osteoprotegerina, o que faz com que durante a remodelação

óssea exista um equilíbrio entre a OPG e o RANKL. Este equilíbrio pode ser interrompido em certas condições, tais como na deficiência de estrogênio, exposição contínua a glucocorticoides, artrite reumatoide, metástases ósseas e no mieloma múltiplo, que são caracterizadas por um aumento na quantidade de RANKL disponível, resultando num aumento da reabsorção óssea. (Sinningen et al., 2012)

A descoberta desta via RANKL-RANK, levou a que em 2010 o denosumab fosse aprovado pela U.S Food and Drug Administration, tendo-o sido como agente terapêutico para a osteoporose, em tratamentos oncológicos e na prevenção de metástases ósseas. Através da utilização deste fármaco obtém-se uma melhoria nos níveis de densidade óssea mineral (BMD), enquanto este estiver em utilização. (Diédhiou et al., 2015)

O denosumab é um anticorpo humano monoclonal, mais especificamente uma imunoglobulina da classe IgC₂, este liga-se ao RANKL, que é o seu recetor na superfície do osteoclasto. O RANKL, um dos mediadores de diferenciação osteoclástica, atrai também células tumorais para o interior do osso, o que por sua vez irá promover a sua interação com células da estroma medular, produzindo mais RANKL, criando um ciclo de ativação osteoclástica e destruição óssea. (Hanley, Adachi, Bell, & Brown, 2012; Lyttle & Paterson, 2016; Qi, Tang, He, Yao, & Shen, 2014)

Estudos *in vitro* demonstraram uma grande afinidade do denosumab à forma solúvel e à forma ligada à membrana do RANKL. Não tendo sido encontrados até ao momento nenhuns anticorpos que o neutralizem. Sendo que, no entanto, o seu efeito catabólico pode ser inibido pela osteoprotegerina e por membros da família dos recetores TNF, devido à sua capacidade de ligação ao RANKL, impedindo assim a sua ligação ao seu recetor RANK, inibindo consequentemente o desenvolvimento, ativação e sobrevivência dos osteoclastos. Esta inibição do RANKL impede também a fusão dos precursores dos osteoclastos em osteoclastos multinucleados, o que explica o quase total desaparecimento destes no organismo. (Baron et al., 2011; Sinningen et al., 2012)

Dado que o denosumab é um anticorpo, seria de esperar que este estivesse distribuído por todo o organismo, no entanto não existe evidência que este se ligue às superfícies ósseas. Estudos realizados na região da tíbia em ratos, demonstraram uma distribuição deste pelos grandes vasos sanguíneos, na diáfise medular e nos vasos que entram no córtex, não estando presente na matriz ou superfície óssea, o que leva a pensar que o denosumab se trata primariamente de uma proteína solúvel circulante. (Baron et al., 2011)

Possui também a vantagem de a sua prescrição ser possível em pacientes que apresentem insuficiência renal severa, dado que a sua eliminação do organismo se dá através do sistema reticuloendotelial, tendo um tempo de semi-vida de aproximadamente 25-28 dias. Este fármaco possui, no entanto, alguns efeitos adversos, existe o risco de infecção e malignidade, devido à presença do RANKL em vários tecidos, inclusive, e como referido anteriormente, em células do sistema imunitário, nomeadamente os linfócitos T e B. Pode também ocorrer reações cutâneas como dermatite, eczema e erupções cutâneas. Podendo ainda ocorrer fraturas femorais atípicas, fraturas estas que são caracterizadas por serem fraturas de stress e ocorrerem na ausência total de trauma ou na presença de um pequeno trauma. Esta preocupação ocorre principalmente em pacientes que tenham uma toma de denosumab prolongada. É importante lembrar que este tipo de fraturas ocorre também em pacientes que não realizem esta medicação. Existe ainda o risco de uma hipocalcemia após a administração do fármaco em pacientes que não possuam os níveis de vitamina D e de cálcio controlados. Por último, e talvez o efeito adverso mais grave da toma desta medicação é a MRONJ. (Baron et al., 2011; Diab & Watts, 2014; Diédhiou et al., 2015; Sinnigen et al., 2012)

Fármaco	Mecanismo de ação	Tempo de semi-vida	Dose	Via de administração	Indicação
Denosumab	Inibição da remodelação óssea por inibição do RANKL	25-28 dias	60mg a cada 6 meses	Subcutânea	Osteoporose
			120mg a cada 3-4 semanas		Hipercalecemia maligna

Tabela 3-Denosumab. (Hamadeh et al., 2015)

Agentes antiangiogénicos

Vários estudos demonstram que o VEGF possui um papel essencial na reparação óssea, pelo que a sua inibição através de fármacos anti-VEGF pode predispor os pacientes ao desenvolvimento de MRONJ. Do ponto de vista do mecanismo de ação estes fármacos dividem-se em:

- a) Anticorpos monoclonais que se ligam ao VEGF e neutralizam a sua atividade biológica (bevacizumab e aflibercept)
- b) Moléculas inibidoras da tirosina quinase (TKIs) que bloqueiam o recetor VEGF e a sua cascata de sinalização.

A estas duas categorias de fármacos acrescem os inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). (Fusco, Santini, Armento, Tonini, & Campisi, 2016; Hamadeh et al., 2015)

Pensa-se que o mecanismo pelo qual estes fármacos induzem a MRONJ seja através do seu efeito antiangiogénico, no entanto não se pode ainda excluir outros possíveis mecanismos de ação. (Fusco et al., 2016)

Fármacos antiangiogénicos mediados pelo VEGF:

Existem dois fármacos com ação antiangiogénica que envolvem o VEGF, sendo estes o bevacizumab e o aflibercept. O bevacizumab é um anticorpo monoclonal que se liga ao fator de crescimento angiogénico VEGF-A, que é um fator promotor da angiogénese através da ativação do VEGF-R tipo 1 e 2. Após esta ligação o fármaco impede o VEGF-A de interagir com os seus recetores, inibindo a formação de novos vasos sanguíneos, estando este fármaco aprovado no tratamento de patologias oncológicas dos ovários, mama, renais, pulmonares, glioblastoma e no cancro colorretal. Possuindo ainda ação no tratamento da degeneração macular. (Fusco et al., 2016)

O primeiro caso de MRONJ associado a fármacos antiangiogénicos, em específico ao bevacizumab, foi relatado em 2008, numa paciente do sexo feminino de 51 anos de idade, com cancro da mama e sem qualquer historial de prescrição de bifosfonatos ou de extrações dentária recente. Tomava bevacizumab e capecitabina, apresentando uma zona de exposição óssea após 6 semanas da última administração do fármaco antiangiogénico. A cessação de ambos os fármacos durante algumas semanas levou à resolução da zona óssea exposta. (Hamadeh et al., 2015)

Já o aflibercept dado ser um recetor falso solúvel de VEGF possui assim um efeito antiangiogénico, tendo sido aprovado para o tratamento do cancro colorretal no estado

avançado, sendo ainda estudada a sua aplicação em outros tipos de oncologias. (Fusco et al., 2016)

Inibidores da tirosina quinase (TKIs):

As TKIs possuem outros efeitos além do efeito antiangiogénico, estes bloqueiam o desenvolvimento tumoral e a angiogénese através de inúmeros mecanismos. Tem-se assistido a um aumento no número de TKIs de ano para ano, existindo algumas já aprovadas para utilização em pacientes e outras ainda a ser investigadas. Entre as inúmeras TKIs já aprovadas temos: Sunitinib, sorafenil, pazoparib, axitinib, getifinib, crizotinib, ceritixib, imatinib entre outros, estando estes fármacos em utilização no tratamento oncológico do melanoma, cancro da tiroide neoplasia pancreática, entre outros. (Fusco et al., 2016)

A maioria dos relatos de MRONJ associada a TKIs, é relacionada com o sunitinib, estando este associado à presença de efeitos secundários a nível da cavidade oral, nomeadamente a estomatite. Quando estes inibidores da tirosina quinase estão associados à prescrição concomitante de bifosfonatos, o risco de desenvolvimento de MRONJ aumenta consideravelmente. (Fusco et al., 2016)

Inibidores de alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR):

A sinalização dos mTOR está associada à via do VEGF, esperando-se assim que possam ocorrer casos de MRONJ associados a fármacos, como o temsirolimus e o everolimus, que são utilizados no tratamento oncológico e como agentes imunossupressores, estando aprovados no tratamento de tumores neuroendócrinos pancreáticos, cancros renais e no cancro da mama. (Fusco et al., 2016)

Fármaco	Mecanismo de ação	Tempo de semi-vida	Dose	Via de administração	Indicação terapêutica
Bevacizumab	Inibição angiogênese por bloqueio VEGF	11-50 dias	5-10mg a cada 2 semanas	IV	Oncologia
			15mg a cada 3 semanas		
Sunitinib	Inibição de tirosina quinase, VEGF	40-60 horas	50mg diariamente durante 4 semanas de um ciclo de 6	Oral	Oncologia
Sorafenib	Inibição de tirosina quinase, VEGF	25-48 horas	400mg 2x/dia	Oral	Oncologia
Everolimus	Inibição mTOR	30 horas	0,75-1mg 2x/dia	Oral	Oncologia Transplantes
			10mg diariamente		
Temsirolimus	Inibição mTOR	17 horas	25mg semanalmente	IV	Oncologia
Cabozantinib	Inibição de tirosina quinase, VEGF	55 horas	140 mg diariamente	Oral	Oncologia

Tabela 4- Fármacos antiangiogênicos. (Hamadeh et al., 2015)

Prevenção:

Tal como já referido anteriormente, a etiologia da MRONJ permanece desconhecida, no entanto, sabe-se que a má higiene oral, procedimentos cirúrgicos invasivos e a exposição a potentes fármacos antireabsortivos estão fortemente associados a esta patologia em específico. (A. A. Khan et al., 2015)

Atualmente existe evidência considerável que a realização de um exame clínico bem como radiológico à cavidade oral por parte de um médico dentista, de forma a identificar qualquer procedimento que deva ser efetuado previamente ao início da terapêutica antireabsortiva diminui consideravelmente a incidência de MRONJ. Estudos demonstram uma incidência três vezes menor em pacientes que efetuem medidas preventivas. (Dimopoulos et al., 2009; Poxleitner et al., 2017; Ruggiero et al., 2014)

Previamente ao início da terapia, o médico assistente deverá informar o paciente de todos os riscos que possam estar associados ao fármaco e terapia selecionada, este deve também enviar o paciente a uma consulta de medicina dentária, para que o paciente seja seguido em intervalos de 6 meses para que ocorra um controlo eficaz e rigoroso da higiene oral. (Poxleitner et al., 2017)

Sempre que possível, quer os procedimentos invasivos, quer outro qualquer procedimento que não envolva a exposição óssea deverá ser efetuado, idealmente, previamente ao início da terapia, devendo também ser analisados quaisquer dentes e implantes que não seja viável a manutenção em boca, procedendo à sua extração, bem como eliminados focos de infeções pericoronais e outros possíveis acessos de agentes patogénicos. Idealmente, e se não existir comprometimento no tratamento da patologia primária à utilização dos agentes antireabsortivos, o início desta deverá ser adiado até que o alvéolo cicatrize. (Poxleitner et al., 2017)

A existência e adaptação de próteses dentárias deverá também nesta altura, bem como durante toda a extensão da terapia e após o término da mesma ser alvo de avaliação. Desta forma deve-se efetuar os procedimentos necessários à criação de uma boa adaptação da prótese à mucosa subjacente ou se indicado clinicamente, proceder-se à confecção de novas próteses dentárias, dado que a MRONJ se pode desenvolver espontaneamente ou na presença de pequenos traumas como os desenvolvidos por próteses dentárias desadaptadas. (Poxleitner et al., 2017)

Caso qualquer procedimento não possa ser realizado previamente ao início da terapêutica, é benéfico a realização de profilaxia antibiótica aquando da realização de

procedimentos invasivos, podendo esta em casos onde já tenha ocorrido MRONJ, impedir a sua recorrência. Estudos demonstram que nos locais de extrações dentárias a exposição óssea leva à colonização de agentes patogénicos, sendo que em pacientes que receberam terapêutica com bifosfonatos e não receberam profilaxia antibiótica, ocorreu o desenvolvimento de MRONJ em 57% dos casos, algo que não aconteceu em nenhum paciente que tenha efetuado esta profilaxia. (Bermudez-Bejarano et al., 2016; Poxleitner et al., 2017)

No momento da escolha do agente antibiótico as escolhas mais comuns quer em pacientes com terapêutica de bifosfonatos orais, quer em pacientes com terapêutica de bifosfonatos IV recaem sobre: Penicilina, amoxicilina, amoxicilina mais ácido clavulânico, metronidazol ou a combinação de um dos fármacos referidos anteriormente. Em pacientes alérgicos a beta-lactâmicos os fármacos mais prescritos são: Eritromicina, clindamicina ou a lincomicina. Não existindo na literatura consenso quer quanto ao fármaco de eleição, quer quanto à dose e duração do mesmo. (Poxleitner et al., 2017)

A duração desta profilaxia antibiótica, quer antes do tratamento quer a sua extensão após o mesmo varia muito consoante a literatura revista. Em pacientes onde a toma de bifosfonatos é oral a literatura descreve tempos pré-operatórias de 3 dias a 7 dias e a continuação da mesma pós-operatoriamente entre 7 a 17 dias, já em pacientes onde a administração de bifosfonatos é por via IV, recomenda-se o início da profilaxia entre 1 a 7 dias previamente à realização do procedimento, estendendo-se a mesma até 17 dias após a realização deste. No entanto, todos os autores concordam que a antibioterapia se deve manter até que o local onde se tenha procedido à intervenção esteja totalmente cicatrizado. (Bermudez-Bejarano et al., 2016)

Deve-se ainda sempre que possível recobrir o local da extração ou do procedimento invasivo com recurso a cirurgia plástica periodontal, de forma a evitar que este local seja colonizado por agentes patogénicos. Devendo-se ainda recorrer sempre que possível a meios de extração o mais atraumáticos possíveis, como meios ortodônticos, realizando-se extrusão dentária, acabando o dente por esfoliar, tendo este procedimento uma duração média de 6 semanas. (Bermudez-Bejarano et al., 2016)

Estratégias de prevenção da osteonecrose maxilar relacionada com terapia antireabsortiva
<ul style="list-style-type: none">• Explicação clara relativamente aos riscos associados à medicação em questão, bem como reforço do papel da correta higiene oral na prevenção da MRONJ.
<ul style="list-style-type: none">• Exame clínico e radiográfico dentário prévio ao início da terapia.
<ul style="list-style-type: none">• Realização de todos os procedimentos dentários possíveis, invasivos e não invasivos previamente ao início da terapia antireabsortiva.
<ul style="list-style-type: none">• Avaliação da adaptação das próteses dentárias ou confecção de novas.
<ul style="list-style-type: none">• Extrações dentárias apenas e quando absolutamente necessário e acompanhadas com profilaxia antibiótica e cirurgia plástica periodontal.
<ul style="list-style-type: none">• Profilaxia antibiótica antes, durante e após procedimentos cirúrgicos invasivos.
<ul style="list-style-type: none">• Consultas de controlo e realização de destartarizações regulares, 6 em 6 meses durante e após a terapia antireabsortiva.
<ul style="list-style-type: none">• Cessaçãotabágica e tratamento de outras patologias (Ex: Diabetes Mellitus).
<ul style="list-style-type: none">• Controlo da indicação de permanência da terapia antireabsortiva em intervalos regulares.

Tabela 5- Estratégias de Prevenção MRONJ. (Poxleitner et al., 2017)

Prevenção MRONJ em pacientes com osteoporose:

Em 2009 a AAOMS recomendou a descontinuação da toma de bifosfonatos orais 3 meses previamente à realização de procedimentos invasivos e até 3 meses depois do mesmo, assumindo que não exista comprometimento da terapêutica da patologia de base com esta interrupção. Apesar disto, não existe nenhuma evidência que esta interrupção diminuísse o risco de desenvolvimentos de MRONJ, mantendo-se este tema envolto em controvérsia devido à escassa informação existente na literatura. (Ruggiero et al., 2009, 2014)

A American Dental Association Council of Scientific Affairs realizou em 2011 uma revisão às recomendações da interrupção terapêutica, sugerindo que em pacientes que recebam doses cumulativas baixas de bifosfonatos ou denosumab, com uma duração de exposição inferior a 2 anos, se poderá efetuar os ditos procedimentos invasivos sem qualquer interrupção na terapêutica. Quanto aos pacientes que possuem um risco maior de desenvolvimento de MRONJ, como: Pacientes que possuam uma exposição superior

a 4 anos a agentes antireabsortivos, exposição a corticoides previamente ou no momento do procedimento, diabetes e fumadores deve-se realizar a interrupção da terapêutica até que o local onde se realizou a intervenção cicatrize. (A. A. Khan et al., 2015)

Damm e Jones sugeriram uma alternativa a este método de avaliação da necessidade de interrupção na terapêutica, não existindo, no entanto, estudos que corroborem esta abordagem. Após os bifosfonatos alcançarem o plasma 50% destes são eliminados rapidamente através de excreção renal, ficando o restante depositado no esqueleto humano. Os osteócitos possuem uma baixa afinidade por este fármaco, o que permite que seja libertado rapidamente, já os osteoclastos incorporam o fármaco, isto faz com que os únicos reservatórios de bifosfonatos no nosso organismo sejam os osteoclastos e o osso, sendo que apenas os primeiros libertam uma maior quantidade de fármaco ao longo de várias semanas. Tendo estes um tempo médio de vida de 2 semanas, existe sempre alguma transmissão de bifosfonatos na linhagem osteoclástica, sendo expectável que ao fim de 2 semanas a quantidade deste livre no organismo seja reduzida, e que ao fim de 2 meses (4x o tempo médio de vida dos osteoclastos) esta presença seja mínima. (Damm, DD. Jones, 2013)

Pelo que está então indicada a interrupção 2 meses previamente ao procedimento invasivo, devendo-se interromper a terapêutica até 2-8 meses após o procedimento, devido à maior concentração de fármaco nas zonas de maior remodelação óssea, bem como até à existência de um padrão ósseo normal na região onde se efetuou o procedimento, apesar de na maioria dos casos não ser possível interromper a medicação por períodos tão prolongados de tempo. (Damm, DD. Jones, 2013)

Pacientes Oncológicos com terapêutica antireabsortiva mensal:

Os pacientes oncológicos que recebem bifosfonatos por via IV possuem um risco acrescido não só devido à via de administração, mas também devido às doses administradas, isto torna-os muito mais suscetíveis de desenvolver MRONJ após a realização de procedimentos dentários invasivos, pelo que, sempre que possível se deve optar por evitar qualquer tipo de procedimentos deste género, ou realizá-los antes do início da terapia medicamentosa. Existem, no entanto, situações onde não é possível fazê-lo, ficando ao critério do médico oncologista a descontinuação ou não da terapia medicamentosa até à cicatrização do local intervencionado. (Ruggiero et al., 2014)

O denosumab não possui uma ligação direta ao osso, sendo eliminado muito mais rapidamente do organismo, o que permite que uma interrupção de 6 meses possa ser benéfica nestes casos, no entanto, tal como antes não existe literatura suficiente que suporte esta opção como válida. (Ruggiero et al., 2014)

Qualidade de Vida:

MRONJ é cada vez mais uma preocupação clínica que afeta a decisão da terapia a realizar devido ao seu impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, sendo uma condição dolorosa e debilitante. Esta diminuição da qualidade de vida pode dever-se à presença de osso necrótico exposto e infetado, mucosas orais inflamadas e ulceradas, presença de fístulas crónicas, desfiguramento facial, dificuldades de comunicação bem como de deglutição e alimentação e inúmeras avaliações médicas e tratamentos necessários. (Miksad et al., 2011)

A ocorrência de MRONJ afeta a qualidade de vida de uma forma tão negativa que os seus estadios 2 e 3 são comparados aos efeitos secundários que o tratamento oncológico tem na qualidade de vida dos pacientes. Por estes fatores, e devido à dificuldade de se controlar eficazmente esta patologia, deve existir uma avaliação por parte do médico assistente em termos de risco-benefício para o paciente, dado que as sequelas que a MRONJ deixa podem prevalecer após o término do tratamento oncológico e diminuir a qualidade de vida em pacientes osteoporóticos. (Miksad et al., 2011)

Tratamento da MRONJ:

A AAOMS refere em 2014 que os principais objetivos do tratamento de pacientes que estejam em risco de desenvolver MRONJ ou que já a possuam desenvolvida passam por, no caso dos pacientes oncológicos que recebem terapia antireabsortiva por meio IV criar um suporte e priorizar a terapia oncológica visto que:

- No caso dos agentes antireabsortivos estes são utilizados no controlo da dor óssea e na redução da incidência de complicações esqueléticas
- No caso dos agentes antiangiogénicos, estes são utilizados como agentes na quimioterapia de diferentes malignidades, tendo provas dadas no aumento da taxa de sobrevivência. (Ruggiero et al., 2014)

Propostas de tratamento de acordo com o estadio da MRONJ:

No caso dos pacientes inseridos no grupo de risco, dado que estes não possuem nenhum osso exposto, nem sinais ou sintomas de MRONJ, não requerem tratamento. No entanto este grupo está em risco de desenvolvimento desta patologia pelo que deverão ser informados dos riscos inerentes ao desenvolvimento de MRONJ e dos métodos de prevenção, bem como dos sinais e sintomas da mesma. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

1. Estadio Zero

Deve ser efetuado um tratamento conservador dos fatores locais de risco (lesões de cárie, periodontite). Terapia sistémica pode ser incluída neste estadio com o intuito de controlo de dor e da infeção. É de extrema importância que estes pacientes estejam sobre controlo rigoroso dado que 50% evoluem para um estadio mais elevado. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

2. Estadio 1

Indicado o recurso a terapia médica, não sendo no entanto necessário procedimento cirúrgico de forma imediata. Deve ser utilizado um colutório antimicrobiano como por exemplo clorhexidina a 0,12%. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

3. Estadio 2

Recomendado o uso concomitante de antibioterapia sistémica e de um colutório antimicrobiano oral, estando ainda indicado a realização de testes de sensibilidade microbiana a antibióticos, sendo o regime antibiótico ajustado aos resultados obtidos. Nesta fase pode estar indicado a realização de um procedimento cirúrgico com o intuito de diminuir a área necrótica exposta, dado estar provado que existe a formação de um biofilme que reduz a eficácia do tratamento antibiótico. (Ruggiero et al., 2014)

4. Estadio 3

Os pacientes beneficiam de uma curetagem óssea, ou mesmo de uma ressecção óssea em combinação com antibioterapia, melhorando a sintomatologia aguda. Pode estar indicado uma reconstrução e regeneração óssea logo após a ressecção, devendo,

no entanto, todos os intervenientes estarem informados do risco inerente a esta opção devido aos efeitos que a terapia antireabsortiva poderá ter. (Ruggiero et al., 2014)

Independentemente do estadió da MRONJ, qualquer sequestro ósseo deve ser removido e enviado para exame histológico, dado existem relatos de metástases ósseas nestes. Esta remoção dos sequestros é também efetuada com o intuito de ajudar na cicatrização dos tecidos moles, sendo também importante efetuar a extração de qualquer dente sintomático em zonas de osso necrótico, dado que não existe evidência que esta extração vá exacerbar o processo necrótico já instalado. (Ruggiero et al., 2014)

Tratamento conservador

A maioria dos pacientes com MRONJ é tratado de forma conservadora, ou seja, através de uma correta higiene oral (quer realizada por parte do paciente quer realizada em visitas regulares ao médico dentista), eliminação de patologias dentárias e periodontais ativas, recurso a antibióticos tópicos e colutórios antimicrobianos, bem como, quando necessário antibioterapia sistémica. (A. A. Khan et al., 2015)

Estas terapias são a base do tratamento da MRONJ, sendo mesmo ainda hoje consideradas o *gold standart*, no entanto podem não levar a completa cicatrização das zonas de osso necrótico exposto, levando apenas a melhorias prolongadas da sintomatologia. (Gianfranco Favia et al., 2016; Ruggiero et al., 2014)

Recentemente tem-se assistido ao aparecimento de relatos de casos de tratamentos bem-sucedidos com teriparatida. Ao contrário das terapias antireabsortivas, a teriparatida estimula a formação óssea em detrimento da estimulação da reabsorção levando assim a que exista um balanço positivo na remodelação óssea, aumentando os valores de BMD, melhorando a microarquitatura óssea bem como a sua resistência ao mesmo tempo que diminui a incidência de fraturas ósseas. (A. A. Khan et al., 2015; Kwon & Kim, 2016)

Teriparatida é um péptido humano recombinado que consiste em 1-34 dos aminoácidos da hormona paratiroideia humana, que possui 84 aminoácidos. Estes primeiros 34 aminoácidos foram aprovados como terapia de osteoporose pós-menopausa, bem como em casos de osteoporose devido a uso prolongado de glucocorticoides. (Kwon & Kim, 2016; Zandi, Dehghan, Zandipoor, Amini, & Doulati, 2018)

Esta é a única terapia anabólica aprovada no tratamento da osteoporose, sendo que, no entanto, pode ter uma ação reversa à desejada, este mesmo modo de ação da

hormona é determinado em termos do tempo de exposição, onde uma exposição prolongada irá diminuir a BMD, tendo por isso de se utilizar de forma intermitente para obter o efeito desejado, o aumento na atividade osteoblástica, na reabsorção tubular renal de cálcio assim como um aumento na excreção de fosfato, ocorrendo ainda um aumento indireto na absorção de cálcio devido à maior produção de 1,25-dihidroxitamina D. (Kakehashi et al., 2015; Kwon & Kim, 2016)

Apesar de existirem relatos da utilização desta hormona na terapia da MRONJ, poucos são os dados baseados na evidência, não existindo informações sobre a melhor forma de a aplicar, quer em termos de tempo, dose ou relativamente à sua eficácia. Outro ponto controverso nesta terapêutica é a existência de literatura que aponta capacidades angiogénicas a esta hormona, o que seria benéfico na melhoria da cicatrização, no entanto existe também literatura que refuta esta hipótese. (Kwon & Kim, 2016; Zandi et al., 2018)

A administração intermitente de baixas doses de teriparatida resulta em efeitos anabólicos diretamente no osso, nomeadamente na linhagem osteoblástica, bem como em efeitos indiretos através da regulação de alguns fatores de crescimento e antagonistas destes mesmos. A hormona tem dado provas clínicas no tratamento de defeitos ósseos e no aumento da velocidade de cicatrização nos casos de periodontite crónica, ocorrendo também um aumento nos níveis de biomarcadores ósseos, podendo assim ter um papel importante nos casos de MRONJ. (Kwon & Kim, 2016)

Zandi realizou um estudo em ratos, onde os submeteu a diferentes doses de teriparatida (2 µg/Kg/dia, como dose baixa; 10 µg/Kg/ dia, como dose considerada moderada e 20 µg/Kg/dia, como dose considerada elevada), durante 4-8 semanas após o diagnóstico de MRONJ. É importante referir que a dose aprovada pela FDA em humanos é de 20 µg/dia. (Zandi et al., 2018)

Após a terapia com a hormona, 72,2%; 61,5% e 40% dos ratos diagnosticados com MRONJ no estadio I, II e III, respetivamente, demonstraram melhorias clínicas, sendo que no grupo controlo onde foi apenas administrado uma solução salina, apenas 20,8% dos ratos no estadio I de MRONJ apresentaram melhoria. (Zandi et al., 2018)

Foram também efetuados exames histológicos previamente ao início da terapia e após o término da mesma, no exame histológico prévio à terapia estavam presentes zonas de formação óssea comprometidas, epitélio não cicatrizado bem como a presença de tecido de granulação, infiltrado inflamatório, exsudado e sequestros ósseos. O exame

após o término da terapia, apresentava uma melhoria na formação óssea e uma redução das lacunas ósseas presentes no osso alveolar adjacente. (Zandi et al., 2018)

Neste estudo foi também demonstrado uma relação entre a dose de teriparatida e as melhorias clínicas observadas. Ocorrendo uma taxa mais elevada de melhorias clínicas nos grupos onde foi administrado a teriparatida a 10 µg/Kg/dia e a 20 µg/Kg/dia. (Zandi et al., 2018)

Já Kakehashi em 2015 realizou um estudo com 10 pacientes que apresentavam MRONJ, sendo que destes 10, dois foram excluídos do estudo devido a manifestações de efeitos secundários da medicação. Dos 8 restantes, 7 apresentaram cicatrização, com um total recobrimento mucoso das zonas expostas quando a teriparatida foi aplicada concomitantemente com outros meios terapêuticos tendo, no entanto, no paciente que não apresentou a completa cicatrização ocorrido francas melhorias clínicas. (Kakehashi et al., 2015)

Os efeitos adversos observados neste estudo foram náuseas, edema e artralgias, indo de encontro à literatura, tendo uma incidência inferior a 1%, é também referido na literatura que apesar do benefício desta terapia ser dose-dependente no tratamento da MRONJ, é necessário ter em conta que estudos em ratos revelam um aumento no risco de desenvolvimento de osteossarcoma. Sendo que, portanto, e apesar de não existirem relatos deste acontecimento em humanos, não se recomenda uma duração desta terapia superior a 2 anos. Não podendo este fármaco ser administrado também em pacientes oncológicos. (Kakehashi et al., 2015; Zandi et al., 2018)

A teriparatida ao estimular um aumento da atividade osteoblástica, vai promover um aumento na remodelação óssea, levando assim a que a hormona acabe por promover uma separação dos sequestros ósseos, ocorrendo após isto um recobrimento ósseo e uma cicatrização normal da mucosa. No estudo realizado por Kakehashi foi também observado um aumento nos níveis de biomarcadores após a administração da teriparatida, não tendo, no entanto, este aumento de valores um significado estatístico. (Kakehashi et al., 2015)

Mais recentemente têm surgido outras terapias coadjuvantes ao tratamento cirúrgico e antibiótico da MRONJ, entre eles temos a terapia laser de baixa intensidade (LLLT), tendo sido relatados benefícios ao nível da cicatrização tecidual quando implementada, existindo diferentes lasers utilizados na biomodulação óssea, sendo os mais utilizados os de argon, dióxido de carbono, hélio/néon (He:Ne) e ítrio-alumínio dopado com neodímio (Nd:YAG). (Weber, Camilotti, & Ponte, 2016)

A LLLT é um meio não invasivo com efeitos antibacterianos e de bioestimulação ao nível não só dos tecidos moles, como também dos tecidos duros possuindo ainda uma ação promotora da angiogénese. Este é visto como um promissor tratamento adjuvante de outras terapias na MRONJ, o seu efeito de bioestimulação expande a matriz óssea, aumenta a mitose osteoblástica, estimulando assim a sua proliferação e diferenciação, intensificando a rapidez de cicatrização ao nível dos tecidos. (Weber et al., 2016)

Na revisão sistemática realizada por Weber, a utilização de LLLT conjuntamente com outras terapêuticas demonstrou resultados bastante positivos. O recurso a este meio pode promover resultados bastante favoráveis em relação à redução inflamatória, à redução de dor quer em pacientes oncológicos quer em pacientes não oncológicos. Foi demonstrado ainda que é possível obter-se uma melhoria significativa quando a LLLT é utilizada em combinação quer com a antibioterapia, quer com intervenções cirúrgicas. (Weber et al., 2016)

Ainda ao nível das terapias conservadoras podemos encontrar a ozonoterapia e a utilização de oxigénio hiperbárico. A ozonoterapia possui propriedades antimicrobianas, tanto contra agentes aeróbicos, como contra agentes anaeróbicos, tendo uma particular incidência contra *Staphylococcus Aureus*, bem como propriedades antifúngicas e antivíricas. (Agrillo et al., 2012; C. I. Ripamonti et al., 2012; Carla Ida Ripamonti, Cislighi, Mariani, & Maniezzo, 2011)

O ozono (O₃) é um gás que existe naturalmente na atmosfera, sendo que para utilização médica este é produzido a partir do oxigénio. O seu papel como agente terapêutico foi avaliado em vários estudos pré-clínicos e clínicos, demonstrando capacidades de indução de reparação tecidual, estimulação do sistema circulatório, aumentando os níveis de hemoglobina e de glóbulos vermelhos, o que promove uma melhoria ao nível da perfusão de oxigénio a nível tecidual. Este possui também um efeito ao nível do sistema imunitário, agindo como uma citoquina, melhorando a fagocitose e diapedese dos fagócitos, estimulando ainda a angiogénese e a formação de fibroblastos, tendo ainda por fim um efeito de redução na dor. (Agrillo et al., 2012; C. I. Ripamonti et al., 2012)

Quando aplicado a nível da MRONJ demonstrou melhorar o resultado dos tratamentos farmacológicos ou cirúrgicos quando administrado previamente e posteriormente a essas terapias e utilizado como adjuvante das mesmas. Induz a formação de sequestros ósseos, melhora a vascularização do osso subjacente, estimulando ainda a formação de tecido de granulação, isto faz que aquando da remoção do sequestro não seja

necessário a intervenção cirúrgica destes tecidos, uma vez que já se encontram em regeneração. (Agrillo et al., 2012; C. I. Ripamonti et al., 2012)

A ozonoterapia pode ser administrada de diferentes formas, quando administrada através de autohemoterapia, ou seja, é administrada uma mistura de oxigénio e ozono a nível intravascular, é utilizada para o tratamento de aterosclerose crónica, de doenças isquémicas e no tratamento da maculopatia retinal relacionada com a idade, já quando administrada sobre a forma de uma injeção intramuscular é utilizada no tratamento de artrite crónica ou hérnias discais. Quando utilizada na cavidade oral esta pode ser administrada de 3 formas distintas, através de insuflações, ou através de infusões de ozono em óleos ou água. (Agrillo et al., 2012; C. I. Ripamonti et al., 2012; Carla Ida Ripamonti et al., 2011)

Ripamonti em 2012 descreveu a utilização de ozonoterapia sobre a forma de insuflações como um método adjuvante ao tratamento da MRONJ, tendo sido realizadas um número mínimo de 10 insuflações com ozono a cada 3 dias em cada lesão, tendo cada insuflação uma duração de 10 minutos. (C. I. Ripamonti et al., 2012)

<ul style="list-style-type: none"> • Realização de destartarização do osso exposto e da extremidade onde ocorre a junção osso necrótico/ tecido mucoso, reduzindo assim a infecção ao nível da gengiva, favorecendo a penetração de O₃ através da mucosa em volta da lesão necrótica
<ul style="list-style-type: none"> • Realização de impressão à(s) arcada(s) afetada(s) com silicone de adição.
<ul style="list-style-type: none"> • Avaliação do selamento marginal da impressão ao nível da mucosa saudável em torno da lesão. Se necessário demarcar a zona na impressão
<ul style="list-style-type: none"> • Remoção de material da zona da lesão de forma a criar a câmara de insuflação
<ul style="list-style-type: none"> • Realização dos acessos calibrados a mesial e distal da lesão para o acesso dos tubos necessários de administração de O₃ e recolha do mesmo.
<ul style="list-style-type: none"> • Após colocação da moldeira em boca reavaliação do selamento das margens da lesão e da estabilidade.
<ul style="list-style-type: none"> • Conexão dos tubos de administração e recolha ao aparelho dispensador de ozono
<ul style="list-style-type: none"> • Monitorização das insuflações sendo o valor mantido nos 20ppm.
<ul style="list-style-type: none"> • Remoção, desinfecção e armazenamento da câmara de insuflação.

Tabela 6- Protocolo de insuflações com O₃. (C. I. Ripamonti et al., 2012)

Após a realização deste protocolo em conjunto com antibioterapia e cirurgia, 6 pacientes apresentaram a expulsão total ou parcial espontânea do sequestro ósseo, em conjunto com uma reepitelização da mucosa, tendo sido realizadas entre 4 a 27 insuflações, até obtenção destes resultados. Em 10 pacientes foi necessário o recurso a cirurgia para remoção destes sequestros, não ocorrendo em nenhum dos 18 pacientes presentes no estudo uma recidiva no espaço médio de seguimento, tendo este sido de 18 meses. (C. I. Ripamonti et al., 2012)

Não foi também relatado qualquer efeito adverso a esta terapêutica nem qualquer sinal ou sintoma de intolerância à mesma. (C. I. Ripamonti et al., 2012)

A terapia com oxigénio hiperbárico (HBO) estimula a diferenciação, atividade e viabilidade dos osteoclastos. Devido à sua aplicação noutras patologias foi pensada a sua aplicação na MRONJ, dado que, esta promove um aumento na remodelação óssea. A terapia com HBO produz óxidos reativos de oxigénio e de nitrogénio ao fornecer um substrato à síntese de óxido nítrico. (Freiberger et al., 2012)

No estudo realizado por Freiberg, foi utilizada esta terapêutica, tendo sido observado uma diminuição tanto do número de lesões como do tamanho das mesmas em 68% dos pacientes incluídos no estudo (46 pacientes). Estas melhorias ocorreram maioritariamente nos primeiros 3 meses de terapêutica, foi ainda relatado uma diminuição no tempo médio de cicatrização, que foi de 39,7 semanas para o grupo do HBO e de 67,9 semanas para o grupo de controlo, ocorrendo ainda uma diminuição nos níveis de dor por parte dos pacientes dentro das primeiras 3 semanas de terapêutica. (Freiberger et al., 2012)

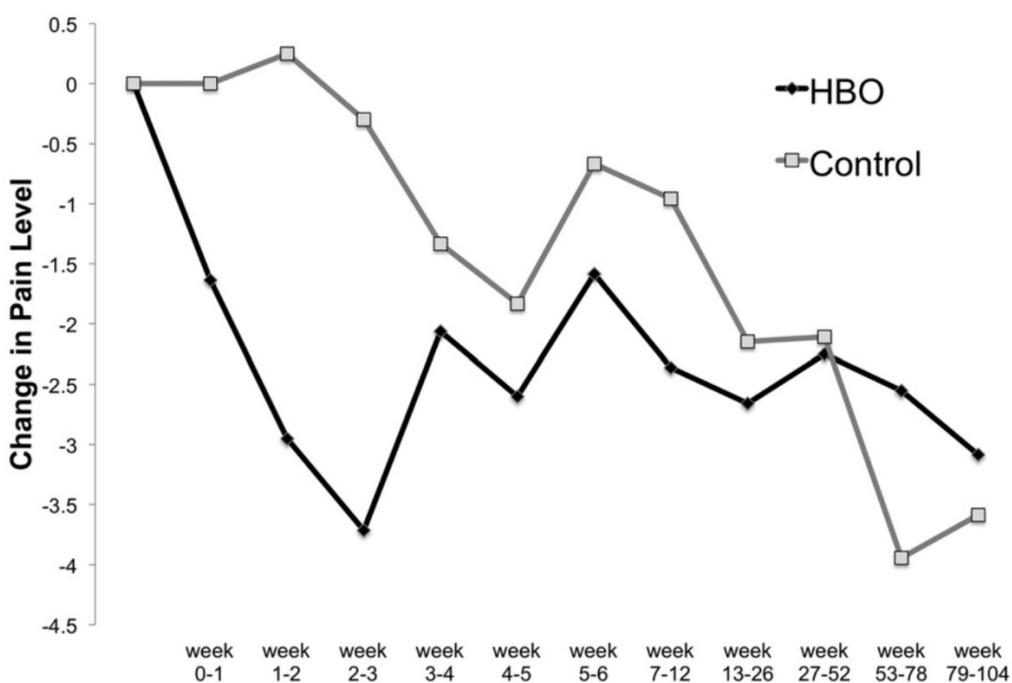


Figura 7- Alteração nos níveis de dor HBO em comparação com o grupo controlo (Freiberger et al., 2012)

Apesar de neste estudo ter-se observado uma melhoria clínica não só ao nível do tempo de recuperação, ao nível da dor e da qualidade de vida dos pacientes, não existe, no entanto, dados suficientes na literatura que suportem a utilização da HBO como um método válido no tratamento da MRONJ. (Freiberger et al., 2012; Ruggiero et al., 2014)

Como base do tratamento e prevenção da osteoporose temos a admissão de doses apropriadas de vitamina D e de cálcio, devendo esta também manter-se durante e após a terapêutica antireabsortiva ser descontinuada em pacientes com MRONJ. Mesmo durante a terapia hormonal com teriparatida é importante manter níveis de vitamina D

apropriados, pois existem relatos de um aumento da eficácia da terapêutica na presença deste fator. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

Por fim, quanto à interrupção ou substituição da terapêutica antireabsortiva, sabe-se que um dos possíveis mecanismos pelo qual se desenvolve a MRONJ é a excessiva supressão da remodelação óssea pela utilização prolongada destes agentes, isto leva a que no momento do diagnóstico de MRONJ se descontinue, na maioria dos casos, estes agentes terapêuticos. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

A administração de bifosfonatos deve também ser interrompida em pacientes onde esta esteja a ser efetuada há mais de 3-5 anos dado que existe um aumento considerável no risco de fraturas atípicas e de MRONJ. No entanto, sabe-se que nem sempre isto é possível, esta terapia é mantida em pacientes com dores severas devido a metástases ósseas e na osteoporose, em casos de hipercalcémia ou de elevado risco de fratura. Mais recentemente foram desenvolvidos esforços para que se realizem estudos mais alargados sobre a eficácia, duração e influência da calcitonina e modeladores seletivos de recepção de estrogénio, sendo estes prescritos como alternativas aos bifosfonatos nos pacientes oncológicos e em casos de hipercalcemia, onde se substitui pela calcitonina, bem como em pacientes osteoporóticos, onde o fármaco é substituído pelos modeladores seletivos de estrogénio. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

Tratamento Cirúrgico

Este tipo de procedimentos, segundo a AAOMS, não está indicado nos estádios iniciais da MRONJ, estádios 1 e 2, devendo-se efetuar em primeira instância terapêuticas ditas conservadoras, no entanto, existem inúmeros relatos que demonstram o sucesso no tratamento da MRONJ através de intervenções cirúrgicas. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

Apesar das recomendações da AAOMS terem sido revistas em 2014, as taxas de sucesso da terapia conservadora variam entre os 20% e valores superiores a 50%, dependendo dos estudos, enquanto o tratamento cirúrgico está associado a taxas de sucesso de 85%. Esta diferença nas taxas de sucesso pode dever-se ao facto de que nos estudos relativos às terapias conservadoras, é definido sucesso terapêutico onde ocorre uma diminuição dos sinais e sintomas, incluídos períodos onde estes não existem, sendo que nos estudos cirúrgicos o sucesso é definido como a total eliminação dos sinais ou sintomas da patologia. (Ristow, Otto, Troeltzsch, Hohlweg-Majert, & Pautke, 2015)

Dentro dos procedimentos cirúrgicos existem duas vias de abordagem, uma mais conservadora, onde se opta pela realização de curetagem óssea, e onde o objetivo passa pela redução da quantidade de osso necrótico, não o eliminando totalmente, e uma abordagem mais radical, a denominada ressecção, seja esta marginal, segmentar ou subtotal, onde se tem como principal objetivo a total remoção de osso necrótico, incluindo nesta remoção uma margem de segurança, sendo estas margens definidas com recursos a meios imagiológicos pré-operativos. (Ristow et al., 2015)

A grande limitação de ambas as técnicas é a dificuldade de distinção entre osso saudável e necrótico, pois o principal objetivo destes procedimentos cirúrgicos passa pela eliminação de osso necrótico, uma vez que a manutenção no local deste pode levar a uma recidiva de MRONJ, por outro lado, a excessiva remoção de osso saudável pode comprometer as estruturas ósseas onde esta foi efetuada e comprometer uma possível reabilitação oral no futuro. (Ristow et al., 2018, 2015)

Nestas intervenções o retalho deve ser efetuado em espessura total, devendo as suas margens estender-se até osso de aparência saudável. A osteotomia realizada tem de se estender até ser encontrado osso hemorrágico, de aparência saudável, sendo em seguida as zonas ósseas aguçadas e que poderiam desenvolver possíveis zonas de exposição, regularizadas, após isto o retalho é fechado por primeira intenção, devendo este ficar livre de qualquer tipo de tensões. (A. A. Khan et al., 2017)

A literatura refere que quando a extensão da osteonecrose compromete a parede inferior do seio maxilar, o bordo inferior da mandíbula ou a osteotomia realizada leva a um defeito de descontinuação, está indicado a realização de um enxerto microvascular, no entanto existem relatos de falhas neste tipo de procedimentos devido à reduzida vascularização da zona recetora, possuindo ainda limitações em termos estéticos bem como morbidade associada à zona dadora. Pelo que a primeira escolha deve recair sobre a realização de retalhos mucoperiósteos, e em casos onde é necessário um maior recobrimento pode-se também recorrer a outros tipos de enxertos como os enxertos de tecido adiposo da mucosa oral (BFF), retalhos que envolvem o músculo milohióideu (MMF) ou ainda um retalho extra-oral nasolabial. Estando indicado apenas em último recurso os retalhos livres. (Lemound et al., 2017)

O tecido adiposo é um tecido altamente vascularizado, sendo uma excelente fonte de células estaminais, células estas que formam com sucesso uma matriz óssea, agindo também como progenitoras de células endoteliais, promovendo assim a angiogénese. Em termos histológicos este tipo de tecido apresenta uma epitelização bastante rápida, o que

acaba por ser uma vantagem em situações de exposição do retalho, podendo assim ser utilizado em determinados casos onde a profundidade do vestibulo é reduzida, melhorando a possibilidade de realização de futuras reabilitações orais. (Ristow et al., 2018)

Por norma na maxila recorre-se ao BFF, apresentando este uma taxa de sucesso de 93%, enquanto a nível da mandíbula o retalho mais utilizado é o MMF, tendo este uma taxa de sucesso de 88%. (Ristow et al., 2018)

Ristow defende que estas técnicas cirúrgicas devem ser utilizadas com uma técnica de encerramento duplo por planos, bem como com recurso a antibioterapia prolongada, para que exista uma redução no risco de contaminação microbiana da zona cirúrgica, sendo importante não só nos pacientes oncológicos devido á sua imunossupressão, como também devido ao potencial papel que as infeções bacterianas e as alterações do pH possuem na fisiopatologia da MRONJ. (Ristow et al., 2018)

Lemound realizou um estudo onde foram efetuados retalhos nasolabiais a 16 pacientes com MRONJ na maxila. Apresentando uma taxa de sucesso de 68,8%. Estes retalhos conseguem ser realizados com relativa facilidade, oferecendo uma vasta possibilidade de utilização, quer intraoral quer extra-oral. No meio intraoral estes podem ser utilizados no recobrimento tanto de áreas posteriores como anteriores da maxila ou da mandíbula, possuem um ótimo resultado estético, não se notando na maioria dos casos a cicatriz pois esta fica na prega nasolabial. O que o torna um retalho bastante versátil, especialmente em pacientes mais idosos que apresentam excesso de pele nesta zona da face. (Lemound et al., 2017)

Apesar de recomendado pela AAOMS, a realização de um procedimento cirúrgico de ressecção óssea seguida da reconstrução com recurso a um retalho livre microvascular é considerada controversa. Apesar disto, existem inúmeros relatos de casos na literatura onde é referido o sucesso desta opção terapêutica. (Caldroney, Ghazali, Dyalram, & Lubek, 2017; Neto, T. Horta, R. Balhau, R. Coelho. L, Silva. P, Correia-Sá. I, 2016)

Uma das vantagens deste método em comparação com outras técnicas reconstrutivas é que consegue ser realizado num único procedimento cirúrgico, tendo a capacidade de reconstruir grandes defeitos, restaurando ainda a forma e função facial aos pacientes. (Caldroney et al., 2017)

A identificação da transição entre osso necrótico e osso saudável continua hoje em dia a ser um desafio na realização de ressecções ósseas. Pelo que atualmente são utilizados diferentes meios imagiológicos como a TC, MRI, PET e a ortopantomografia

para ajudar nesta identificação. No entanto, mantêm-se esta dificuldade, pelo que se tem vindo a utilizar a fluorescência intraoperatoriamente com o intuito de identificar estas margens, sabendo-se que o osso saudável possui uma autofluorescência bastante elevada, em comparação com a fluorescência diminuída do osso necrótico. (Otto et al., 2016)

Esta autofluorescência tem como fonte molecular certos aminoácidos presentes nas moléculas de colagénio que emitem fluorescência quando expostos a uma luz ultravioleta. As luzes utilizadas para este efeito possuem por norma um comprimento de onda entre os 400-460 nm excitando os fluorocromos presentes, o que quando visualizado através de um filtro irá tornar as zonas de tecido normal esverdeadas e as zonas de tecido alterado ficarão mais escuras. (Giovannacci et al., 2016)

Uma das possíveis explicações para este fenómeno de perda de fluorescência por parte do osso necrótico é que existe a destruição das ligações cruzadas das fibras de colagénio, bem como devido à ausência de atividade metabólica. No entanto, este método de diferenciação tecidular apresenta uma limitação na sua aplicação, na presença de hemorragia a fluorescência dos tecidos saudáveis é eliminada pela presença de hemoglobina dado que a banda de absorção desta é semelhante à dos fluorocromos. (Giovannacci et al., 2016)

Uma outra técnica utilizada nos procedimentos de regeneração pós-cirurgia de MRONJ é a utilização de um concentrado de leucócitos e plaquetas ricas em fibrina (L-PRF). Ainda que anteriormente a esta técnica se utilizasse um concentrado de plaquetas, que sendo um produto autólogo possui efeitos pró-coagulantes. Estas plaquetas possuem importantes fatores de crescimento, tais como o fator de crescimento derivado de plaquetas b (TGR-b) 1 e 2, fatores de crescimento endoteliais envolvidos na cascata angiogénica, promovendo assim uma cicatrização mais rápida dos tecidos, tanto duros como moles. (Maluf, Pinho, Ribeiro, & Barros, 2016)

Em 2006 foi desenvolvida uma nova técnica que incorpora um concentrado de leucócitos ao concentrado de plaquetas, ficando este conhecido como L-PRF, como referido anteriormente. Este, sendo um material fisiológico permite a libertação prolongada de fatores de crescimento, resultando numa cicatrização acelerada, redução do risco de contaminação, edema e dor pós-operatória. Trata-se de um método completamente inócuo para o paciente, dado que é recolhido a partir do seu sangue, não existindo assim o risco de transmissão de patologias, de uma resposta alérgica ou de rejeição imunitária por parte do organismo. Do ponto de vista cirúrgico ajuda na

hemóstase, previne deiscências e promove a remodelação e cicatrização tecidual. (Cano-Durán et al., 2017)

O processo de recolha consiste na obtenção de 10ml de sangue, sendo logo de seguida centrifugado durante 10 minutos a 3000 rpm ou 12 minutos a 2700 rpm, ocorrendo a coagulação do mesmo ao contactar com as paredes dos tubos de recolha sanguínea. A amostra colhida é então desidratada entre duas compressas embebidas numa solução salina, estando assim pronta para a utilização num paciente com MRONJ. (Cano-Durán et al., 2017)



Figura 8- Regeneração com membrana de L-PRF. (Maluf, Caldas, & Silva Santos, 2018)

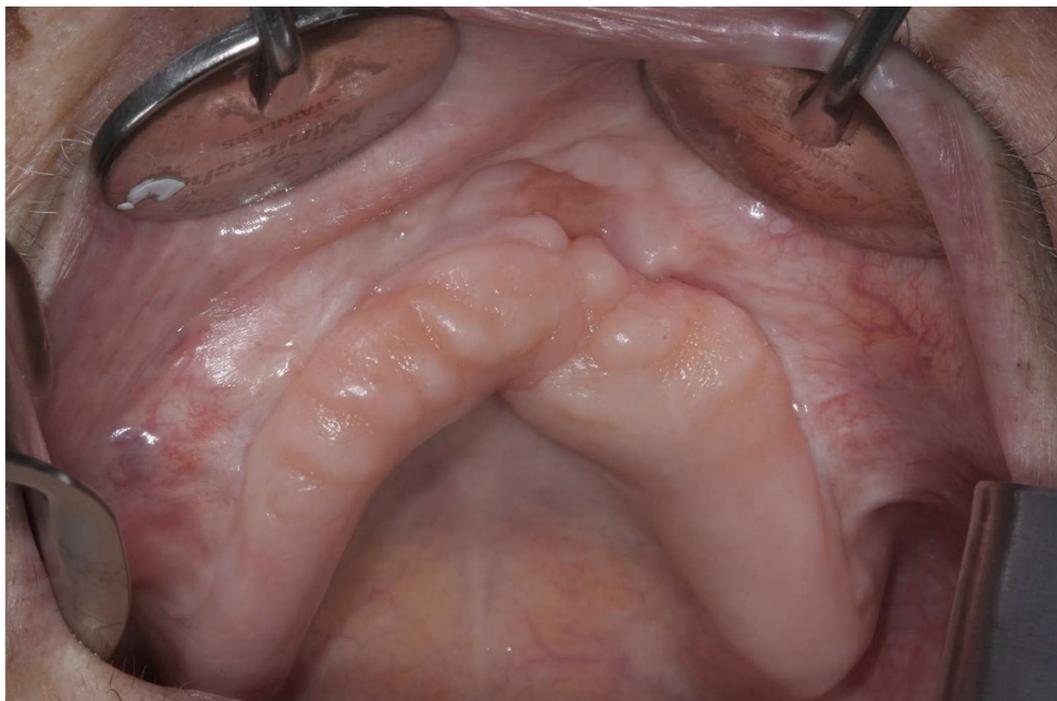


Figura 9- Recobrimento mucoso parcial, 52 meses após aplicação de L-PRF. (Maluf et al., 2018)

Mais recentemente têm também sido realizados estudos sobre a proteína óssea morfogénica-2 (BMP-2) e sobre a sua utilização no tratamento da MRONJ. Tendo sido feita uma comparação entre a eficácia do tratamento com recurso a BMP-2 em conjunto com L-PRF e a utilização única de L-PRF. Sendo que a primeira opção demonstrou uma taxa de sucesso de 96,7% contra os 88% do L-PRF, demonstrando assim que ambas são técnicas válidas no tratamento da MRONJ. (Cano-Durán et al., 2017)

No entanto, estes tratamentos cirúrgicos não devem ser realizados sem a utilização concomitante com outras terapias conservadoras como a antibioterapia, LLLT, ozonoterapia e HBO, pois estas melhoram as suas taxas de sucesso. (K. M. Kim, Rhee, Kwon, Kwon, Lee, Kim, et al., 2015)

Conclusão:

A MRONJ é uma patologia óssea que afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes, esta está associada a diversos fatores de risco sendo que afeta mais comumente pacientes de idades mais avançadas e onde a duração de terapêutica com agentes antireabsortivos é prolongada, sobretudo em pacientes que a realizem há mais de 4 anos.

Apesar da inúmera literatura existente relativamente à osteonecrose maxilar associada a medicação, diversas perguntas permanecem sem resposta. A sua fisiopatologia permanece em parte desconhecida, sabendo-se apenas que pode ter uma explicação multifatorial, esta possui um maior risco de desenvolvimento em pacientes medicados com agentes antireabsortivos ou antiangiogénicos onde a sua via de administração é IV, o fator predisponente mais comum para o seu desenvolvimento é a realização de extrações dentárias ou de procedimentos cirúrgicos invasivos.

Existem inúmeros meios complementares de diagnóstico aos quais se pode recorrer para tentar realizar um diagnóstico precoce desta patologia, no entanto muitas vezes é difícil observar os sinais da mesma. O meio mais promissor encontra-se nos biomarcadores de remodelação óssea, não existindo um consenso sobre a qual recorrer e que intervalos de valores poderão indicar uma maior suscetibilidade para o desenvolvimento desta patologia.

Ainda mais, não existe um acordo sobre por que via terapêutica optar de forma a promover a resolução desta patologia da forma mais eficaz e confortável para o paciente. Por um lado, existe a abordagem conservadora que é vista ainda atualmente em diversa literatura como *gold standart*, tendo como base a antibioterapia e a realização de colutórios antimicrobianos, e mais recentemente o recurso a outras opções como os lasers de bioestimulação, ozonoterapia, oxigénio hiperbárico, sendo que, estas duas últimas opções apresentam resultados controversos em diferentes estudos, estando apenas reservado as intervenções cirúrgicas para estadios francamente avançados da patologia, para situações recorrentes ou que não apresentam resolução ou melhorias com as opções terapêuticas conservadoras. Por outro lado, mais recentemente diversos estudos relatam taxas de sucesso francamente superiores para a via cirúrgica, existindo múltiplas opções terapêuticas com resultados interessantes, mas que não estão ainda validados como meios efetivos no tratamento da MRONJ.

O que se sabe é que a prevenção possui um papel central, dado que, ao reduzir os fatores de risco existentes se irá automaticamente diminuir o risco de desenvolvimento

desta patologia. É importante que ocorra uma comunicação entre o médico assistente e o médico dentista de forma a ocorrer um plano preventivo e terapêutico articulado entre ambos. Devendo ainda, o médico dentista manter uma história clínica detalhada e devidamente atualizada do paciente, onde conste toda a medicação que este efetua e para que patologias a mesma foi prescrita.

Referências bibliográficas

- Aghaloo, T., Hazboun, R., e Tetradis, S. (2015). Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>
- Agrillo, A., Filiaci, F., Ramieri, V., Riccardi, E., Quarato, D., Rinna, C., ... Ungari, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16(12), 1741—1747. Disponível em <http://europepmc.org/abstract/MED/23161050>
- Baron, R., Ferrari, S., e Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Bedogni, A., Fedele, S., Bedogni, G., Scoletta, M., Favia, G., Colella, G., ... Campisi, G. (2014). Staging of osteonecrosis of the jaw requires computed tomography for accurate definition of the extent of bony disease. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 52(7), 603–608. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.04.009>
- Berg, B.-I., Mueller, A., Augello, M., Berg, S., e Jaquiéry, C. (2016). Imaging in Patients with Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dentistry Journal*, 4(3), 29. <https://doi.org/10.3390/dj4030029>
- Bergmeister, P., Gasser, K., e Lang, A. (2012). Drug-induced osteonecrosis of the jaw. *Memo - Magazine of European Medical Oncology*, 5(1), 57–62. <https://doi.org/10.1007/s12254-012-0328-1>
- Bermudez-Bejarano, E., Serrera-Figallo, M., Gutierrez-Corrales, A., Romero-Ruiz, M., Castillo-de-Oyague, R., Gutierrez-Perez, J., ... Torres-Lagares, D. (2016). Analysis of different therapeutic protocols for osteonecrosis of the jaw associated with oral and intravenous bisphosphonates. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(1), 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.21477>
- Caldrony, S., Ghazali, N., Dyalram, D., e Lubek, J. E. (2017). Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(7), 871–876. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2017.01.023>
- Cano-Durán, J. A., Peña-Cardelles, J. F., Ortega-Concepción, D., Paredes-Rodríguez, V.

- M., García-Riart, M., e López-Quiles, J. (2017). The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 9(8), e1051–e1059. <https://doi.org/10.4317/jced.54154>
- Choi, W.-S., Lee, J.-I., Yoon, H.-J., Min, C.-K., e Lee, S.-H. (2017). Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 39(1), 1. <https://doi.org/10.1186/s40902-016-0099-4>
- Cremers, S., e Papapoulos, S. (2011). Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014>
- Damm, DD. Jones, D. (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Send to Gen Dent.*, 61(5), 33–38. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120756>
- Diab, D. L., e Watts, N. B. (2014). Denosumab in osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(2), 247–253. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.860133>
- Diédhiou, D., Cuny, T., Sarr, A., Norou Diop, S., Klein, M., e Weryha, G. (2015). Efficacy and safety of denosumab for the treatment of osteoporosis: A systematic review. *Annales d'Endocrinologie*, 76(6), 650–657. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.10.009>
- Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., ... Bamias, A. (2009). Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals of Oncology*, 20(1), 117–120. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn554>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., e Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Ebetino, F. H., Hogan, A. M. L., Sun, S., Tsoumpra, M. K., Duan, X., Triffitt, J. T., ... Russell, R. G. G. (2011). The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 20–33. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.03.774>
- Favia, G., Tempesta, A., Limongelli, L., Crincoli, V., e Maiorano, E. (2016). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Considerations on a New Antiresorptive Therapy (Denosumab) and Treatment Outcome after a 13-Year Experience. *International*

- Journal of Dentistry*, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/1801676>
- Favia, G., Tempesta, A., Limongelli, L., Crincoli, V., e Maiorano, E. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Diseases*, 24(1–2), 238–242. <https://doi.org/10.1111/odi.12764>
- Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H. B., Kraft, K. H., Stolp, B. W., ... Piantadosi, C. A. (2012). 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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1573–1583. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.04.001>
- Fung, P. L., e Nicoletti, P. (2015). Pharmacogenetics of associated Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA*. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.005>
- Fusco, V., Santini, D., Armento, G., Tonini, G., e Campisi, G. (2016). *Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology*. *Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 15). <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1177021>
- Gaudin, E., Seidel, L., Bacevic, M., Rompen, E., e Lambert, F. (2015). Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(10), 922–932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>
- Giovannacci, I., Meleti, M., Manfredi, M., Merigo, E., Fornaini, C., e Vescosi, P. (2016). Autofluorescence as indicator for detecting the surgical margins of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Minerva Stomatologica*, 65(4), 248–252.
- Grisar, K., Schol, M., Schoenaers, J., Dormaar, T., Coropciuc, R., Vander Poorten, V., e Politis, C. (2016). Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(12), 1592–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.016>
- Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., e Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews*, 41(5), 455–464. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.007>
- Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., e Brown, V. (2012). Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 66(12), 1139–1146. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12022>
- IB, B. (1961). Roentgenographic and Direct Observation of Experimental Lesion in Bone.

- I J Am Dent Assoc*, 62(11), 152-160,709-716. <https://doi.org/10.1097/00004770-200311000-00006>
- Jacobsen, C., Zemann, W., Obwegeser, J. A., Grätz, K. W., e Metzler, P. (2014). The phosphorous necrosis of the jaws and what can we learn from the past: A comparison of “phossy” and “bisphossy” jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 18(1), 31–37. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0376-z>
- Takehashi, H., Ando, T., Minamizato, T., Nakatani, Y., Kawasaki, T., Ikeda, H., ... Asahina, I. (2015). Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Preliminary findings. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(12), 1558–1564. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.07.018>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., ... Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry*, 20(1), 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>
- Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., e Compston, J. (2016). Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International*, 27(3), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>
- Kim, J. W., Kong, K. A., Kim, S. J., Choi, S. K., Cha, I. H., e Kim, M. R. (2013). Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*, 57(1), 201–205. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.005>
- Kim, K. M., Rhee, Y., Kwon, Y.-D., Kwon, T.-G., Lee, J. K., e Kim, D.-Y. (2015). Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone Metabolism*, 22(4), 151. <https://doi.org/10.11005/jbm.2015.22.4.151>
- Kim, K. M., Rhee, Y., Kwon, Y., Kwon, T., Lee, J. K., Kim, D., e Kim, D. (2015). Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the

- Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*, 22, 151–165. <https://doi.org/10.11005/jbm.2015.22.4.151>
- Kolokythas, A., Karras, M., Collins, E., Flick, W., Miloro, M., e Adami, G. (2015). Salivary biomarkers associated with bone deterioration in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(9), 1741–1747. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.034>
- Kün-Darbois, J.-D., Libouban, H., Mabilleanu, G., Pascaretti-Grizon, F., e Chappard, D. (2018). Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat. *Clinical Oral Investigations*. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2385-2>
- Kwon, Y.-D., e Kim, D.-Y. (2016). Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dentistry Journal*, 4(4), 41. <https://doi.org/10.3390/dj4040041>
- Landesberg, R., Woo, V., Cremers, S., Cozin, M., Marolt, D., Vunjak-novakovic, G., ... Surgery, M. (2011). Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw, 62–79. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x>. Potential
- Lemound, J., Muecke, T., Zeller, A. N., Lichtenstein, J., Eckardt, A., e Gellrich, N. C. (2017). Nasolabial Flap Improves Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, (November), 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.09.021>
- Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2), 75–85. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00445-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9)
- Lyttle, C. V., e Paterson, H. (2016). Denosumab: A case of MRONJ with resolution. *British Dental Journal*, 220(12), 623–625. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.443>
- Maluf, G., Caldas, R. J., e Silva Santos, P. S. (2018). Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 88–96. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2017.06.004>
- Maluf, G., Pinho, M. C. De, Ribeiro, S., e Barros, D. (2016). Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw : Case Report, 27, 353–358.
- Martins, A. S., Correia, J. A., Salvado, F., Caldas, C., Santos, N., Capelo, A., e Palmela, P. (2017). *Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws – A retrospective cohort study*. *Journal of Cranio-*

- Maxillofacial Surgery* (Vol. 45). European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.07.014>
- Marx, R. E. (2003). Letters to the Editor Letters to the Editor. *J Oral Maxillofac Surg*, 224(61), 1115–1117. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181967b88>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., e Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- MATSUSHITA, Y., HAYASHIDA, S., MORISHITA, K., SAKAMOTO, H., NARUSE, T., SAKAMOTO, Y., ... UMEDA, M. (2016). Denosumab-associated osteonecrosis of the jaw affects osteoclast formation and differentiation: Pathological features of two cases. *Molecular and Clinical Oncology*, 4(2), 191–194. <https://doi.org/10.3892/mco.2015.696>
- McGurk, M. (2014). Summary of: managing patients on bisphosphonates: the practice of primary care dentists before and after the publication of national guidance. *British Dental Journal*, 217(12), 686–687. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2014.1122>
- McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., e Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *Surgeon*, 10(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>
- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., e Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, 104(1), 83–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.21130>
- Miksad, R. A., Lai, K.-C., Dodson, T. B., Woo, S.-B., Treister, N. S., Akinyemi, O., ... Swan, J. S. (2011). Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *The Oncologist*, 16(1), 121–132. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0183>
- Mücke, T., Krestan, C. R., Mitchell, D. A., Kirschke, J. S., e Wutzl, A. (2016). Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 20(3), 305–314. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592367>
- Neto, T. Horta, R. Balhau, R. Coelho. L, Silva. P, Correia-Sá. I, S. Á. (2016). Resection and microvascular reconstruction of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: The role of microvascular reconstruction. *HEAD e NECK*, 36(10), 1391.

- <https://doi.org/DOI 10.1002/hed.24395>
- Otto, S., Ristow, O., Pache, C., Troeltzsch, M., Fliefel, R., Ehrenfeld, M., e Pautke, C. (2016). Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(8), 1073–1080. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.018>
- Pauwels, R., Araki, K., Siewerdsen, J. H., e Thongvigitmanee, S. S. (2015). Technical aspects of dental CBCT: State of the art. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(1), 1–20. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20140224>
- Pauwels, R., Faruangaeng, T., Charoenkarn, T., Ngonphloy, N., e Panmekiate, S. (2015). Effect of exposure parameters and voxel size on bone structure analysis in CBCT. *Dentomaxillofacial Radiology*, 44(8). <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150078>
- Peer, A., e Khamaisi, M. (2015). Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, 94(2), 252–260. <https://doi.org/10.1177/0022034514560768>
- Poxleitner, P., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., Voss, P. (2017). The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(5), 63–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>
- Qi, W. X., Tang, L. N., He, A. N., Yao, Y., e Shen, Z. (2014). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(2), 403–410. <https://doi.org/10.1007/s10147-013-0561-6>
- Ripamonti, C. I., Cislighi, E., Mariani, L., e Maniezzo, M. (2011). 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 Oncology*, 47(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>
- Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Boldini, S., Pessi, M. A., Mariani, L., e Cislighi, E. (2012). Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates-Preliminary data Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions. *Journal of Bone Oncology*, 1(3), 81–87. <https://doi.org/10.1016/j.jbo.2012.08.001>
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., e Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of*

- Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(2), 290–293.
<https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.014>
- Ristow, O., Rückschloß, T., Bodem, J., Berger, M., Bodem, E., Kargus, S., ... Freudlsperger, C. (2018). Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw – A single center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.03.005>
- Roelofs, A. J., Thompson, K., Ebetino, F. H., Rogers, M. J., e Coxon, F. P. (2010). Bisphosphonates : Molecular Mechanisms of Action and Effects on Bone Cells , Mono- cytes and Macrophages, 2950–2960.
- Rogers, M. J., Crockett, J. C., Coxon, F. P., e Mönkkönen, J. (2011). Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 34–41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>
- Ruggiero, S. L. (2009). Diagnosis of BRONJ. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(9), 2–3. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.05.293>
- Ruggiero, S. L. (2015). Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 479–487. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.008>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., e Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5 SUPPL.), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., e O’Ryan, F. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Ruggiero, S. L., Fantasia, J., e Carlson, E. (2006). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 102(4), 433–441. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.06.004>
- Russmueller, G., Seemann, R., Weiss, K., Stadler, V., Speiss, M., Perisanidis, C., ... Steininger, C. (2016). The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Scientific Reports*, 6(August), 1–8.

- <https://doi.org/10.1038/srep31604>
- Simões, C. C., Sergio, P., e Campos, F. (2013). Influência do tamanho do voxel na qualidade de imagem tomográfica: revisão de literatura Influence of voxel size on the quality of tomography image: literature review, *18*(3), 361–364. <https://doi.org/10.5335/rfo.v18i3.3412>
- Sinningen, K., Tsourdi, E., Rauner, M., Rachner, T. D., Hamann, C., e Hofbauer, L. C. (2012). Skeletal and extraskelatal actions of denosumab. *Endocrine*, *42*(1), 52–62. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9696-x>
- Tamiya, M., Tokunaga, S., Okada, H., Suzuki, H., Kobayashi, M., Sasada, S., ... Hirashima, T. (2013). Prospective study of urinary and serum cross-linked N-telopeptide of type i collagen (NTx) for diagnosis of bone metastasis in patients with lung cancer. *Clinical Lung Cancer*, *14*(4), 364–369. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2012.11.006>
- Tara L. Aghaloo, Alan L. Felsenfeld, and S. T. (2010). Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*, *68*(5), 959–963. <https://doi.org/doi:10.1016/j.joms.2009.10.010>
- Weber, J. B. B., Camilotti, R. S., e Ponte, M. E. (2016). Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers in Medical Science*, *31*(6), 1261–1272. <https://doi.org/10.1007/s10103-016-1929-4>
- Zandi, M., Dehghan, A., Zandipoor, N., Amini, P., e Doulati, S. (2018). *Effect of different doses and durations of teriparatide therapy on resolution of medication-related osteonecrosis of the jaw: A randomized, controlled preclinical study in rats. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (Vol. 46). European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.12.027>