



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES PROVOCADA POR TERAPIA
MEDICAMENTOSA**

Trabalho submetido por
Stéphanie Cardoso dos Santos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Setembro de 2019



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES PROVOCADA POR TERAPIA
MEDICAMENTOSA**

Trabalho submetido por
Stéphanie Cardoso dos Santos
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Paulo Maia
e coorientado por
Mestre Gonçalo Pereira

Setembro de 2019

AGRADECIMENTOS

Um trabalho de mestrado é uma longa viagem, que inclui uma trajetória permeada por inúmeros desafios, incertezas, alegrias e muitos percalços pelo caminho. Mas apesar disso, reúne contributos de várias pessoas, indispensáveis para encontrar o melhor rumo em cada momento da caminhada. Deste modo, desejo exprimir os meus agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, permitiram que esta tese se concretizasse.

Em primeiro lugar, quero agradecer ao meu orientador Prof. Doutor Paulo Maia, pela sua orientação, por ter acreditado em mim e nas minhas capacidades, por sempre me incentivar e me ajudar, e pelo estímulo sentido após cada conversa.

Ao meu coorientador Mestre Gonçalo Pereira, sempre disponível e sempre pronto para me ajudar fosse no que fosse. Obrigada pelo total apoio, disponibilidade, confiança e orientação científica.

Aos meus pais, que foram um apoio fundamental ao longo destes anos. Tendo consciência que sozinha nada disto teria sido possível, dirijo-lhes um agradecimento especial. Obrigada por serem modelos de coragem, pelo vosso apoio incondicional, incentivo, amizade e paciência demonstrada. Obrigada por sempre me ajudarem a ultrapassar cada obstáculo que ao longo desta caminhada foi surgindo.

À minha irmã, por ter acreditado e depositado a sua confiança em mim ao longo de todos esses anos. Pelos conselhos preciosos e pelo encorajamento naqueles momentos cruciais.

Ao meu namorado, que tanto teve que aturar, pelo permanente incentivo e preocupação com que sempre acompanhou este meu trabalho. Agradeço ainda a paciência e amor demonstrados nos momentos menos bons.

As minhas amigas de sempre e aquelas que a faculdade me trouxe, agradeço as longas conversas, os telefonemas e preocupação, assim como o incentivo ao desenvolvimento deste trabalho.

A todos o meu sincero e profundo Muito Obrigado!

RESUMO

A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ) é uma entidade clínica que resulta mais frequentemente do uso de fármacos anti-reabsortivos tais como os bifosfonatos e o denosumab, bem como de fármacos antiangiogénicos.

O diagnóstico de MRONJ compreende alguns critérios, tais como, ter sido sujeito a alguma terapêutica mencionada anteriormente, a existência de uma exposição óssea há mais de 8 semanas com presença de fistula intra ou extra oral com o mesmo tempo de duração, finalmente, que este não tenha sido sujeito a radioterapia na região da cabeça e pescoço e que se confirme a ausência de metástases ósseas na região maxilar.

Nos dias de hoje, a sua etiopatogenia não é completamente compreendida, porém, considera-se que inúmeros fatores de risco estejam associados ao seu desenvolvimento. O seu diagnóstico é fundamentalmente clínico, no entanto, exames complementares de diagnóstico são a chave para um diagnóstico mais fidedigno.

A MRONJ é classificada em estádios, variando de 0 a 3, que dependem da apresentação da patologia. Quando as formas de prevenção falham, devem então ser implementados tratamentos específicos adequados a cada caso.

Assim sendo, o objetivo da presente revisão é o de rever as diferentes classes de agentes anti-reabsortivos, as suas indicações, os seus modos de ação, rever os mecanismos propostos na fisiopatologia do desenvolvimento da osteonecrose, sinais e sintomas, fatores de risco, estádios e analisar as diferentes formas de prevenção assim como os tratamentos.

Palavras-chave: Osteonecrose, Mandíbula, MRONJ, BRONJ, Bifosfonatos e Denosumab

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a clinical entity that arises most frequently from the use of antiresorptive drugs, such as bisphosphonates and denosumab, and antiangiogenic drugs.

The diagnosis of MRONJ comprises a list of criteria, such as having been subjected to one of the therapies previously mentioned, the existence of bone exposure for more than 8 weeks with the presence of an intra- or extraoral fistula for the same period of time, and finally, that the patient has not been subjected to radiotherapy in the head and neck region with confirmed absence of bone metastasis in the jaw region.

Nowadays, its etiopathogenesis is not fully understood, although innumerable risk factors are considered to be associated with its development. Its diagnosis is often clinical, however complementary exams are essential for a reliable diagnosis.

MRONJ is divided in stages, from 0 to 3, that depend on the pathology presentation. When prevention strategies fail, it is necessary to implement specific treatments suitable to each case.

Therefore, the point of this review is to reassess the different classes of antiresorptive agents, their indications and modes of action, to examine the suggested mechanisms for the pathophysiology of the development of the osteonecrosis, its signals and symptoms, risk factors, staging, and analyze its prevention and treatment.

Key words: Osteonecrosis, Jaw, MRONJ, BRONJ, Bisphosphonates and Denosumab

ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO	13
2. DESENVOLVIMENTO	15
2.1 Fármacos Anti-Reabsortivos	15
2.1.1 Bifosfonatos	15
2.1.1.1 Conceitos e Enquadramento Histórico	15
2.1.1.2 Estrutura Química	16
2.1.1.3 Mecanismo de Ação	19
2.1.1.3.1 Efeitos dos bifosfonatos nos osteoclastos	21
2.1.1.3.2 Efeitos dos bifosfonatos nos osteoblastos e ostéocitos	21
2.1.1.3.3 Efeitos dos bifosfonatos nas propriedades dos tecidos ósseos	22
2.1.1.4 Indicações Clínicas e Vias de administração	23
2.1.2 Denosumab	23
2.1.2.1 Conceito e Enquadramento	23
2.1.2.2 Mecanismo de Ação	24
2.1.2.3 Metabolização e Eliminação	26
2.1.2.4 Denosumab versus Bifosfonato	27
2.2 Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de medicamentos	28
2.2.1 Descrição da Patologia	28
2.2.1.1 Definição	28
2.2.1.2 Localização	28
2.2.2 Epidemiologia	29
2.2.2.1 Frequência de aparecimento	29
2.2.2.2 Incidência	30
2.2.3 Etiopatogenia	31
2.2.4 Fisiopatologia	31
2.2.4.1 Inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica	32
2.2.4.1.1 Inflamação e Infecção	32
2.2.4.1.2 Inibição da Angiogénese	34
2.2.4.1.3 Imunossupressão	34
2.2.4.1.4 Citotoxicidade	35
2.2.5 Fatores de Risco	35

2.2.5.1	Variáveis de pacientes com risco de MRONJ	35
2.2.5.2	Risco relacionado com a medicação	37
2.2.5.2.1	Tipo de Medicação	37
2.2.4.2.2	Vias de administração	37
2.2.4.2.3	Dose acumulada e Duração do Tratamento.....	38
2.2.5.3	Fatores Locais Risco.....	39
2.2.5.3.1	Tratamentos Operativos	39
2.2.5.3.2	Fatores Anatômicos.....	39
2.2.5.3.3	Doenças orais concomitantes.....	40
2.2.5.3.4	Fatores Genéticos	40
2.2.5.3.4.1	Genética	40
2.2.4.3.4.2	Sexo	40
2.2.4.3.4.3	Idade	41
2.2.4.3.4.4	Raça	41
2.2.4.2.4.5	Fatores Sistêmicos	41
2.2.4.2.4.6	Outros	41
2.2.6	Diagnóstico	42
2.2.6.1	Aspeto Clínico	42
2.2.6.2	Sinais e Sintomas	43
2.2.6.3	Diagnóstico diferencial.....	44
2.2.6.4	O papel do Médico Dentista	45
2.2.6.5	Estádios	45
2.2.7	Prevenção	48
2.2.7.1	Medidas preventivas para pacientes em fase pré-tratamento.....	49
2.2.7.2	Medidas preventivas para pacientes em fase de tratamento.....	50
2.2.7.3	Cessação da terapia antes da cirurgia oral	51
2.2.7.4	Marcadores do metabolismo ósseo	52
2.2.8	Tratamento	53
2.2.8.1	Objetivos do tratamento	55
2.2.8.2	Avalia�o oral e outras medidas preventivas	55
2.2.8.3	Gestão conservadora	56
2.2.8.4	Tratamento cirúrgico	56
2.2.8.5	Tratamento adjuvante	58
2.2.8.6	Tratamento emergente.....	59

2.2.8.7	Estratégias de tratamento específico ao estadio	59
2.2.8.8	Necessidade de trabalho em equipa multidisciplinar.....	61
2.2.9	Futuro e Prognóstico	62
3	CONCLUSÃO	63
4	BIBLIOGRAFIA	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do pirofosfato inorgânico e dos bifosfonatos. Comparação e analogia entre as duas figuras. Visualizamos a esquerda, a estrutura dos pirofosfatos inorgânicos, e a direita a dos bifosfonatos (ABI NAJM, S., LESCLIOUS, P., LOMBARDI, T., BOUZOUITA, I., CARREL, JP., SAMSON, J., 2008) 16

Figura 2 – Mecanismo de ação dos bifosfonatos (BPs) nitrogenados: A) Os aminobifosfonatos ligam-se ao tecido ósseo e durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, desencadeando a ruptura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos; B) Sob ação dos BPs, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos; C) atuando nos osteócitos, os BPs diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuariam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos (CHAVES, R.A.C., QUEIROZ, T.P., FALONI, A.P.S., 2018)18

Figura 3 – Mecanismo de ação do denosumab: a osteoclastogênese envolve a via RANK/RANKL/ OPG (receptor ativador de fator nuclear Kappa B/ligante de RANK/Osteoprotegerina). O RANKL é expresso e/ou liberado por células mesenquimais e de linhagem osteoblástica e interagindo com RANK, receptor presente na superfície dos precursores de osteoclastos desencadeia a fusão e a multinucleação dos pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos passam a exibir borda em escova e zona clara caracterizando a maturação e ativação dos osteoclastos. O receptor RANK que não se encontra ligado à superfície de precursores e de osteoclastos é chamado OPG podendo ligar-se ao RANKL bloqueando a diferenciação e atividade de osteoclastos. Como o denosumab é um anticorpo monoclonal humano que mimetiza a OPG, pode se ligar ao RANKL, impedindo que esse ligante ative seu receptor RANK e, conseqüentemente, a formação, a atividade e a sobrevivência de osteoclastos são inibidas (CHAVES, R.A.C., QUEIROZ, T.P., FALONI, A.P.S., 2018)25

Figura 4 - Quadro dos fatores de risco para o desenvolvimento de OMAB (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., FERNANDES, M.H., 2010)36

Figura 5 - Exemplo de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação. Um paciente recebeu altas doses de denosumab, apresentou dor num período de 6 meses no primeiro molar inferior direito. Estava medicado com antibióticos. O osso exposto e a purulência foram

observados na área óssea alveolar vestibular do dente, consistente com osteonecrose da mandíbula. Visualização anterior a exodontia. (NICOLATOU-GALITIS, O., SCHIØDT, M., MENDES, R.A., RIPAMONTI, C., HOPE, S., DRUDGE-COATES, L., NIEPEL, D., VAN DEN WYNGAERT, T., 2019)	38
Figura 6 - Sinais e sintomas de OMAB (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., FERNANDES, M.H., 2010)	43
Figura 7 - Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares. (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., A FERNANDES, M.H., 2010)	44
Figura 8- Estadiamento e estratégias de tratamento para o MRONJ [Adaptado de (F. DOMAH, N. SHAH, J. DOMAH, R. S., 2018.)]	46
Figura 9 - Valores de CTX-I e risco de MRONJ (QUEIROZ, T. P., PAULA, A., & FALONI, D. S., 2018)	52
Figura 10 - Marcadores bioquímicos da formação e da reabsorção ÓSSEA (QUEIROZ, T. P., PAULA, A., & FALONI, D. S., 2018)	53
Figura 11 - Exemplo de caso bem sucedido de um paciente com osteonecrose da mandíbula. A. Um paciente que recebeu baixa dose de ácido alendrônico por mais de 3 anos apresentou osso clinicamente exposto na região da maxila direita. O dente 25 foi extraído 13 meses antes de esta fotografia ter sido tirada. Os dentes 24 e 26 tinham mobilidade. B. Achados radiológicos. Secção de radiografia panorâmica do paciente mostrando alvéolo não curado do dente 2.5, e lesão radiotransparente envolvendo o processo alveolar de região. C. Tomografia computadorizada por feixe cônico. Um grande sequestro é visto correspondendo ao processo alveolar superior esquerdo. D. Pré-operatório. Exploração mostrando demarcação de sequestro (NICOLATOU-GALITIS, O., SCHIØDT, M., MENDES, R.A., RIPAMONTI, C., HOPE, S., DRUDGE-COATES, L., NIEPEL, D., VAN DEN WYNGAERT, T., 2019)	57
Figura 12 - Abordagem multidisciplinar para prevenir o risco de MRONJ [Adaptado de (OTTO, S., PAUTKE, C., WYNGAERT, T. VAN DEN, NIEPEL, D., & SCHIØDT, M., 2018.)].....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ATP – Adenosina trifosfato

BAONJ - Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws

BF – Bifosfonato

BIONJ - Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws

BON - Bisphosphonate osteonecrosis

BRON - Bisphosphonate-related osteonecrosis

BRONJ – Biphosphonate related osteonecrosis of the jaw

CTX – Telopéptideo C das ligações cruzadas de colagénio tipo 1

DMAB - Denosumab

DMO – Densidade Mineral Óssea

FDA – Food and Drug Administration

MRONJ – Medication related osteonecrosis of the jaw

N-BF – Bifosfonatos que contêm nitrogénio

NN-BF – Bifosfonatos que não contêm nitrogénio

OMAM - Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos

ONJ - Osteonecrosis of the jaw

RANK – receptor activator for nuclear factor-Kappa B

RANK-L – receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand

VEGF – Vascular endothelial growth factor

1. INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares associada à medicação (MRONJ) tem sido tema dos últimos anos de extensiva pesquisa (Katsarelis et al., 2015). Mais conhecida como MRONJ, trata-se de uma reação adversa grave, causada por agentes anti-reabsortivos e antiangiogênicos. É uma condição potencialmente dolorosa e debilitante que pode afetar consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes. Consiste na destruição óssea progressiva na área maxilo-facial em pacientes expostos ao tratamento com medicamentos associados ao risco de ONJ (Fede et al., 2018).

Dentro destas classes de medicamentos, encontramos os bisfosfonatos e o denosumab, predominantemente usados para reduzir o risco de complicações esqueléticas em pacientes com perda óssea, resultante de tratamento a longo prazo contra osteoporose ou ainda em pacientes com metástases ósseas associadas a um tumor primário (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os primeiros casos foram relatados por Marx em 2003, em pacientes que receberam ácido zoledrónico (Brozoski et al., 2012). Este relatou 36 casos de exposição óssea dolorosa na mandíbula e / ou na maxila, no entanto, casos ligados ao tratamento com denosumab começaram a surgir somente em 2010 (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

O seu diagnóstico baseia-se na presença de osso exposto na região oral e maxilofacial por mais de 8 semanas, na ausência de malignidade ou radiação num contexto de uso de medicação anti-reabsortiva ou antiangiogênica (Min Kim et al., 2015). Este é essencialmente baseado na anamnese e é confirmado por exames complementares de diagnóstico (Kallel et al., 2015).

Apesar de muitos estudos clínicos e laboratoriais, o mecanismo exato pelo qual a osteonecrose ocorre ainda está sob investigação (Antunes et al., 2015). Considera-se que a sua patogénese seja provavelmente multifatorial. Diferentes mecanismos podem estar envolvidos no seu desenvolvimento em associação com outros agentes (Nicolatou-Galitis et al., 2019). Algumas evidências acerca da sua fisiopatologia foram estabelecidas entre as quais, a supressão da remodelação óssea, a infeção e inflamação, a inibição da angiogénese, fatores locais entre outros (Antunes et al., 2015).

Médicos dentistas têm um papel fundamental na prevenção e no diagnóstico precoce do MRONJ (Bonacina et al., 2011). Como o número de pacientes com risco de necrose se encontra em ascensão, os médicos dentistas estarão na vanguarda da sua prevenção (Domah et al., 2018). Estes necessitam de uma melhor consciencialização e compreensão dessa complicação rara, no entanto, nos dias de hoje, faltam ferramentas concisas que auxiliem a tomada de decisão (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1 Fármacos Anti-Reabsortivos

De modo geral, os anti-reabsortivos são fármacos cuja função é a de reduzir a reabsorção óssea excessiva. Estes atuam promovendo a diminuição da atividade osteoclástica. Dentro desta classe de medicamentos podemos destacar os bifosfonatos (BF) (Chaves et al., 2018).

Trata-se de um composto farmacológico sintético mais comumente usado na inibição da perda óssea, em casos tais como, a osteoporose, metástases ósseas entre outros (Vinitzky-Brener et al., 2017).

No entanto os anti-reabsortivos foram nos últimos anos cada vez mais associados a ocorrência de osteonecrose dos maxilares (Otto et al., 2018).

2.1.1 Bifosfonatos

2.1.1.1 Conceitos e Enquadramento Histórico

Nos últimos anos, vários termos têm sido usados em referência à osteonecrose dos maxilares devido à exposição a bisfosfonatos, entre estes encontramos, “*bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*” (BAONJ), “*bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*” (BRONJ), “*bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws*” (BIONJ), “*bisphosphonate-related osteonecrosis*” (BRON), ou simplesmente “*bisphosphonate osteonecrosis*” (BON) (Gavaldá & Bagan, 2016).

Mais detalhadamente os BF constituem análogos de pirofosfato estáveis, cujo objetivo é o de modular o metabolismo ósseo (Inada et al., 2019). Estes são frequentemente associados ao tratamento de determinadas doenças, nomeadamente osteoporose, doença de Paget ou ainda hipercalcemia associada a múltiplas malignidades (Vinitzky-Brener et al., 2017).

Embora sejam essencialmente conhecidos como tendo uma atividade anti-reabsortiva, estes têm também uma atividade antiangiogénica fundamental, que não deve ser esquecida (Gavaldá & Bagan , 2016).

Esta classe de medicamentos, constitui-se de dois subgrupos, os nitrogenados e os não nitrogenados. Os BF não nitrogenados foram autorizados em 1977 pela *Food and Drug Administration* (FDA), enquanto que os BF contendo nitrogénio apareceram mais recentemente em 1991, e foram descritos como sendo 700 vezes mais potentes que os anteriores (Domah et al., 2018).

Os primeiros casos de MRONJ associados aos BF foram divulgados em 2003 por Marx. Desde então, não cessa de aumentar o número de artigos abordando este tema (Vinitzky-Brener et al., 2017). Com a crescente utilização desta classe de medicamentos, torna-se imperativo um maior conhecimento e interpretação do desenvolvimento do MRONJ (George et al., 2018).

2.1.1.2 Estrutura Química

Como referido anteriormente, os BF assemelham-se ao pirofosfato inorgânico, sintetizado pelo organismo humano e agindo como um inibidor natural da reabsorção óssea (Inada et al., 2019).

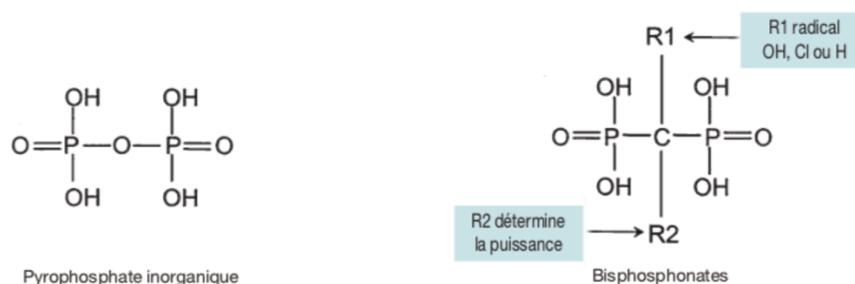


Figura 1 : Estrutura do pirofosfato inorgânico e dos bifosfonatos. Comparação e analogia entre as duas figuras. Visualizamos a esquerda, a estrutura dos pirofosfatos inorgânicos, e a direita a dos bifosfonatos (ABI NAJM, S., LESCLOUS, P., LOMBARDI, T., BOUZOUITA, I., CARREL, JP., SAMSON, J., 2008)

Este possui um átomo central de oxigênio (P-O-P), sofrendo assim rápida hidrólise enzimática, não constituindo um anti-reabsorptivo eficaz para o tratamento de doenças ósseas. Ao invés da estrutura do pirofosfato (P-O-P), os BF são constituídos de dois grupos fosfato ligados a um átomo central de carbono (P-C-P), conferindo-lhe assim uma maior estabilidade e resistência ao calor e à hidrólise enzimática (Chaves et al., 2018).

Desta forma a sua semi-vida vê-se aumentada, permitindo-lhes assim que se tornem capazes e que atinjam na sua forma intacta os locais de reabsorção óssea, de modo a influenciar efetivamente esse processo (Inada et al., 2019).

Assim sendo, a extensa disponibilidade metabólica dos BF, ocorre devido à incapacidade da enzima de romper a ligação P-C-P (Endo et al., 2017).

Os BF podem estar associados a diferentes potências. Estas variam de acordo com a estrutura molecular das duas cadeias laterais, e são divididas em compostos que apresentem ou não, nitrogénio. Assim, estas são classificadas consoante a presença ou ausência de um grupo amina (-NH₂), sendo designados como amino-bifosfonatos e não-aminobifosfonatos, respectivamente (Coelho et al., 2010).

Hoje em dia, sabe-se que os BF que contêm nitrogénio são 10 a 10.000 vezes mais potentes, relativamente as suas capacidades preventivas do que as que não contêm nitrogénio (George et al., 2018).

Quanto ao seu funcionamento, é necessário destacar que estes compostos têm modos de ação diferentes. No que diz respeito aos compostos que não contêm nitrogénio, estes são metabolizados em análogos de adenosina trifosfato (ATP), os quais por sua vez, se ligam aos minerais expostos no osso e aquando a reabsorção do osso, estes são conjuntamente reabsorvidos pelos osteoclastos. À medida que se dá uma acumulação de análogos de ATP, estes tornam-se citotóxicos, levando, por conseguinte, a uma diminuição da função celular e à apoptose (Chaves et al., 2018).

Contrariamente, nas gerações mais recentes de BF, isto é, nos aminobifosfonatos, estes funcionam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase. Esta inibição permite por sua vez a formação de metabolitos essenciais à prenilação de proteínas, ou seja, adição de moléculas hidrófobas a uma proteína, procedimento fundamental para a ligação proteína-proteína. A prenilação dá-se através da via do mevalonato, via metabólica usadas em processos tão diversos

como a manutenção da membrana celular, e vai permitir a ligação de pequenas proteínas à membrana celular. Com a inibição desse processo, ocorre a ruptura dos osteoclastos, levando a uma apoptose (Chaves et al., 2018).

Simultaneamente, verifica-se que os compostos nitrogenados estimulam os osteoblastos a produzir fator de inibição dos osteoclastos, bloqueando a sua diferenciação, acarretando uma diminuição na reabsorção óssea (Goytia et al., 2009).

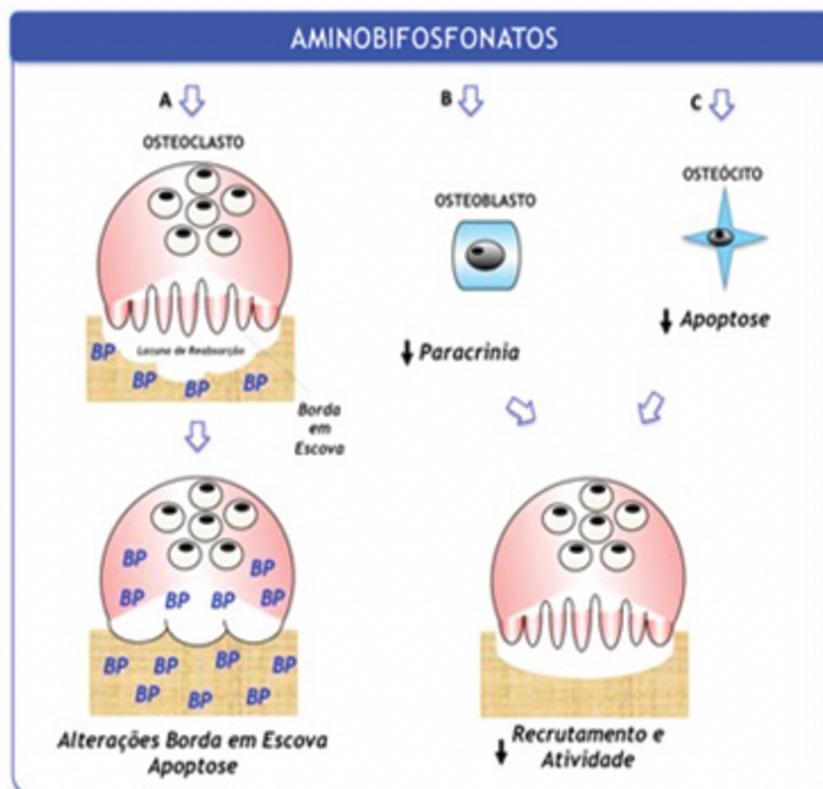


Figura 2 - Mecanismo de ação dos bifosfonatos (BPs) nitrogenados: A) Os aminobifosfonatos ligam-se ao tecido ósseo e durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, desencadeando a ruptura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos; B) Sob ação dos BPs, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos; C) atuando nos osteócitos, os BPs diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos (CHAVES, R.A.C., QUEIROZ, T.P., FALONI, A.P.S., 2018)

O processo de remodelação óssea também chamado de metabolismo ósseo, corresponde a um processo contínuo no qual o tecido ósseo maduro é removido, formando-se um novo tecido. Sabendo que este é baseado nos processos de reabsorção e deposição, a remodelação óssea fica desta forma comprometida. Assim sendo, isto não impede que o tecido ósseo continue a mineralizar-se fazendo com que este se torne cada vez mais frágil, delicado e sobretudo menos elástico (McLeod et al., 2012).

É fundamental ressaltar que tanto os BF nitrogenados orais, assim como os intravenosos, constituem a classe associada à maior ocorrência de MRONJ (Chaves et al., 2018).

2.1.1.3 Mecanismo de Ação

Relativamente aos BF, estes constituem compostos quimioterapêuticos, com capacidade anti-reabsortiva, capazes de atuar no osso através de conjunto de mecanismos, tendo como função o de mediar a morfologia assim que atividade de células ósseas (George et al., 2018).

Quando utilizados enquanto agentes farmacológicos, estes têm um efeito biológico fundamental no metabolismo do cálcio, sendo responsáveis por inibir tanto a calcificação assim como a reabsorção óssea, atuando por intermédio de dois mecanismos de ação fundamentais, relacionados com atividade antiosteoclástica e antiangiogénica (Brozowski et al., 2012).

Ambos os mecanismos levam a uma diminuição do turnover ósseo, diretamente relacionado à necessidade de manter a integridade estrutural do esqueleto, e conseqüentemente dá-se uma redução da reabsorção óssea (Gupta et al., 2013). Tais procedimentos, caracterizam-nos como sendo fatores de risco para o BRONJ (George et al., 2018).

Quando administrados em doses fisiológicas, os BF atuam quase exclusivamente no osso, devido à específica afinidade para com este tecido. Estes tendem a depositar-se tanto no osso neoformado quanto na proximidade dos osteoclastos. Além disso, a sua forte ligação à hidroxiapatite, irá fazer com que sejam depositados em locais onde poderemos encontrar uma abundância deste mineral, ou seja, onde exista uma acentuada atividade de formação e reabsorção óssea (Gupta et al., 2013).

Esta forte afinidade pelo tecido ósseo, é consequente da sua alta deposição no osso em comparação a outros tecidos, fazendo com que sejam atingidas altas concentrações em ossos, tais como os maxilares (Schmouchkovich et al., 2018).

Efetivamente, devido ao facto da maxila e da mandíbula possuírem diariamente atividade e serem locais onde ocorre constantemente remodelação óssea em torno do ligamento periodontal, é compreensível que os níveis de fármaco no interior dos ossos maxilares sejam seletivamente elevados em comparação com outras partes do esqueleto (Accb & Avm, 2016).

Estes irão atuar via diferentes mecanismos, atuando principalmente inibindo o recrutamento de osteoclastos, inibindo adesão de osteoclastos à matriz óssea, inibindo atividade dos osteoclastos e diminuindo a vida útil dos osteoclastos por indução de apoptose de células. No entanto até o momento, estes ainda não são totalmente compreendidos (Schmouchkovich et al., 2018).

Do ponto de vista celular, estes terão um papel imprescindível sobre os osteoclastos e mais particularmente sob o seu recrutamento e viabilidade. Deste modo, estes serão responsáveis por inibir as suas células precursoras, aumentando a sua taxa de apoptose e ainda, estimulando os seus fatores de inibição, reduzindo a sua atividade sobre o osso (Brozoski et al., 2012).

Porém, do ponto de vista molecular, pressupomos que os BF sejam encarregues de modular os osteoclastos, por intermedio de um recetor de superfície ou de uma enzima intracelular (Brozoski et al., 2012).

Uma dessas enzimas será a enzima Farnesil Difosfato Sintase, responsável por uma diversidade de alterações no citoesqueleto (Endo et al., 2017).

No que diz respeito a sua semi-vida, esta é bastante curta na circulação, podendo variar entre 30 minutos a duas horas. A presença de nitrogénio na sua formulação irá ditar a sua metabolização e o seu tempo de ação. A metabolização poderá ser dificultada com a sua presença, pois quando incorporados no tecido ósseo, esta tende a persistir por longos anos, podendo manter-se até 10 anos. Posto isto, tal dependerá de uma ação prolongada, e, por conseguinte, do tempo de troca que desenrolar-se-á com o esqueleto (Fede et al., 2018).

Assim sendo, torna-se compreensível, que pequenas injeções intravenosas de BF possam ser eficazes por um longo período de tempo, e que os efeitos cumulativos destes possam permanecer mesmo após a suspensão do tratamento (Accb & Avm, 2016).

2.1.1.3.1 Efeitos dos bifosfonatos nos osteoclastos

Os BF têm desempenhado um papel crucial sob os osteoclastos de modo a inibir a reabsorção óssea. Estes vão exercendo a sua função evitando o desenvolvimento do osteoclasto. Isto é, alterando o fenótipo, impedindo a sua atividade assim como proporcionando a sua apoptose (Sharma et al., 2013).

Tal acontecimento, torna-se viável, pois estes estabelecem quelatos com iões de cálcio, ligando-se à hidroxiapatite no exterior do osso, levando a que haja libertação de um fator solúvel que impede que as células precursoras se fundam para formar o osteoclasto (Zara et al., 2015).

2.1.1.3.2 Efeitos dos bifosfonatos nos osteoblastos e osteócitos

Não obstante de que nos dias de hoje os efeitos e a ação que os bifosfonatos exercem sobre os osteoblastos e osteócitos sejam menos pesquisadas, há, no entanto, evidência de que ambos contribuem para o surgimento de BRONJ. Isto verifica-se através de alterações a nível da mecanotransdução (Manzano-Moreno et al., 2015).

BF administrados em altas doses revelaram suspender o ciclo celular dos osteoblastos e induzir a sua apoptose. Assim sendo, reduzem a proliferação da linhagem dos osteoblastos. No entanto, baixas doses revelaram exercer efeitos positivos sobre os osteoblastos (Zara et al., 2015).

É fundamental destacar-se que os BF promovem a sobrevivência dos osteócitos. Todavia, a sobrevivência dos osteócitos poderá da mesma forma ser dependente da dose de BF. Há evidência que os BF ganham acesso aos osteócitos por meio da rede canalicular e foi comprovado que análogos fluorescentes de BF têm como alvo as lacunas de osteócitos. Porém, não se sabe se esse processo é dependente do tipo de BF (George et al., 2018).

2.1.1.3.3 Efeitos dos bifosfonatos nas propriedades dos tecidos ósseos

No que diz respeito ao efeito nas propriedades dos tecidos ósseos, sabemos que os BF para além de atuarem em células individuais, podem ainda substituir e alterar consideravelmente as propriedades dos tecidos ósseos (George et al., 2018).

A terapia com BF comprovou diminuir o tamanho e a integridade do cristal de apatite. Como resultado, pode levar a características mecânicas comprometidas, tais como o módulo de elasticidade e a dureza de contato (Bala et al., 2012).

Diversos estudos acerca das propriedades da mandíbula após tratamento com BF foram realizados em modelos de cães Beagle. Este estudo abrangeu propriedades tais como estudos acerca da porosidade cortical, da densidade mineral óssea (DMO) e da densidade superficial da mordida (George et al., 2018).

Após três meses de observação e análise, a mineralização tecidual média permaneceu inalterada, mas a nível da mandíbula observou-se uma diminuição significativa da porosidade cortical e um aumento significativo da densidade mineral óssea quando comparado aos de controle. Outro estudo relatou ainda, necrose da matriz óssea, ocorrendo entre um e três anos de terapia com altas doses (Allen, 2011).

Kim et al., (2016) investigaram também acerca do papel de microlesões em conjunto com a toma de BF no desenvolvimento de BRONJ. O estudo consistiu na administração de injeções de BF bem como de soluções salinas durante seis semanas, em ratos. Seguidamente, foram realizadas extrações dentárias após oito semanas de tratamento. A extensão, assim bem como a quantidade de microlesões no grupo dos de BF foi relativamente maior ao do grupo controle. Em 68,4% dos ratos que foram submetidos a injeções com BF verificou-se BRONJ.

Uma relação entre a agregação de microlesões não reparados e o surgimento de BRONJ foi também estabelecida. Além de afetar a morfologia e a atividade das células ósseas, o tratamento a longo prazo com altas doses de BF, revelou diminuir a integridade mecânica dos ossos assim como ser o causador de microlesões, apoiando o desenvolvimento de BRONJ (Kim et al., 2016).

2.1.1.4 Indicações Clínicas e Vias de administração

Os BF são responsáveis por modular o metabolismo ósseo e são habitualmente usados para curar e tratar determinadas doenças que envolvam reabsorção óssea excessiva. Nomeadamente, doenças como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia associada a diferentes malignidades, particularmente como o mieloma múltiplo e metástases ósseas, secundárias a tumores sólidos da mama ou outros locais (Gavaldá & Bagan, 2016).

Os BF de administração oral têm como principal indicação o tratamento da osteoporose. Os de administração intravenosa são a terapêutica de eleição em pacientes oncológicos que apresentam hipercalcemia maligna moderada a grave, bem como nas metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido, em conjunto com fármacos anti-neoplásicos. Nestes casos específicos, têm uma eficiência comprovada no que diz respeito à dor óssea assim bem como na diminuição de ocorrência de fraturas patológicas. Assim sendo, estes são responsáveis por restringir e controlar substancialmente a morbidade proveniente das complicações das metástases ósseas (Coelho e al., 2010).

2.1.2 Denosumab

2.1.2.1 Conceito e Enquadramento

O denosumab (DMAB) é um anticorpo monoclonal anti-RANKL integralmente humano, que interfere com o eixo do RANK/RANKL ao inibir a ligação RANKL ao RANK (Chaves et al., 2018).

Este irá interferir sobre a osteoclastogénese, diminuindo este processo complexo de formação de osteoclastos, cuja principal função é a reabsorção óssea. Tem ainda como finalidade a de diminuir o número de osteoclastos maduros (Rosella et al., 2016).

Hoje em dia, vários estudos demonstram que este tem-se demonstrado superior aos BF em vários contextos clínicos. Apresenta ser uma terapia promissora, altamente eficaz e segura, com boa aderência a uma larga variedade de doenças, nomeadamente a osteoporose. Além disso, tem-se manifestado como sendo uma terapia custo-efetiva em comparação com as alternativas existentes (Miyazaki et al., 2014).

2.1.2.2 Mecanismo de Ação

O DMAB tem como alvo de atuação o eixo RANK/RANKL/OPG. Este trata-se de um receptor ativador de fator nuclear Kappa B também chamado de osteoprotegerina. Este vai exercer um papel chave na reabsorção óssea, através da regulação da formação, da atividade e da sobrevivência de osteoclastos (Lamy et al., 2017).

A remodelação óssea envolve dois tipos de células: osteoblastos e osteoclastos. O ativador do receptor do fator nuclear κ B ligante (RANKL) é um regulador-chave da formação e função de osteoclastos de reabsorção óssea, e seu receptor de superfície celular, receptor ativador do fator nuclear κ B (RANK), é expresso por ambos os precursores de osteoclastos e osteoclastos maduros (Malan et al., 2012).

O RANKL é uma molécula ancorada na membrana que é liberta da superfície celular após clivagem proteolítica por metaloproteinases de matriz. É expressa por células mesenquimais, ou de linhagem osteoblástica que ao interagirem com o RANK, presente na superfície de precursores de osteoclastos, vão promover a amplificação do NFATc1 (Miyazaki et al., 2014).

Este fator NFATc1, trata-se de um regulador mestre na diferenciação dos osteoclastos, que regula genes específicos para osteoclastos como, TRAP (fosfatase ácida resistente ao tartarato) e catepsina K, que codificam enzimas. Estas enzimas serão encarregues de induzir a expressão de moléculas mediadoras da fusão. Assim sendo, no momento em que ocorre a fusão, ocorre conseqüentemente, a multinucleação dos pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos serão responsáveis pela maturação e ativação dos osteoclastos (Ha Kim et al., 2014).

Além de estar presente nos precursores de osteoclastos, o RANK também é encontrado na superfície de osteoclastos já formados e sua ativação pelo RANKL estimula a atividade dessas células. O receptor RANK que não se encontra ligado a osteoclastos ou aos precursores é chamado OPG. A ligação RANKL-OPG bloqueia a diferenciação e a atividade de osteoclastos (Miyazaki et al., 2014).

Neste contexto, o DMAB, anticorpo monoclonal humano que mimetiza a OPG (Chaves et al., 2018), não possui domínios transmembrana e citoplasmáticos e é liberto em uma forma solúvel por uma variedade de células, incluindo osteoblastos (Miyazaki et al., 2014),

pode interagir com o RANKL, impedindo que esse ligante ative seu receptor RANK, e consequentemente, a formação, a atividade e a sobrevivência de osteoclastos são inibidas (Chaves et al., 2018). Como tal, o OPG compete com o RANK para inibir a diferenciação e a atividade dos osteoclastos (Miyazaki et al., 2014).

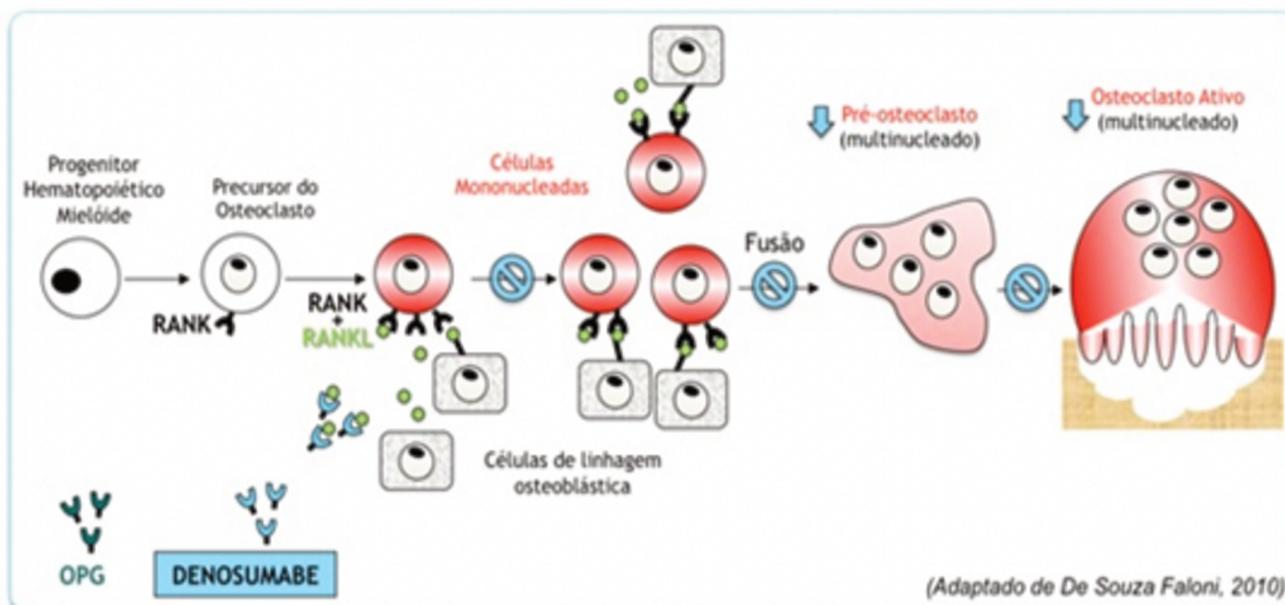


Figura 3 - Mecanismo de ação do denosumab: a osteoclastogênese envolve a via RANK/RANKL/ OPG (receptor ativador de fator nuclear Kappa B/ligante de RANK/Osteoprotegerina). O RANKL é expresso e/ou liberado por células mesenquimais e de linhagem osteoblástica e interagindo com RANK, receptor presente na superfície dos precursores de osteoclastos desencadeia a fusão e a multinucleação dos pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos. Em contato com a superfície óssea, os pré-osteoclastos passam a exibir borda em escova e zona clara caracterizando a maturação e ativação dos osteoclastos. O receptor RANK que não se encontra ligado à superfície de precursores e de osteoclastos é chamado OPG podendo ligar-se ao RANKL bloqueando a diferenciação e atividade de osteoclastos. Como o denosumab é um anticorpo monoclonal humano que mimetiza a OPG, pode se ligar ao RANKL, impedindo que esse ligante ative seu receptor RANK e, consequentemente, a formação, a atividade e a sobrevivência de osteoclastos são inibidas (CHAVES, R.A.C., QUEIROZ, T.P., FALONI, A.P.S., 2018)

2.1.2.3 Metabolização e Eliminação

Por ser composto unicamente de aminoácidos e hidratos de carbono, a metabolização do DMAB segue as vias de eliminação das imunoglobulinas, sendo eliminado por meio do sistema reticulo endotelial, resultando em degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos, com menor probabilidade de toxicidade renal (Pichardo et al., 2016).

Testes pré-clínicos demonstram a eficácia da administração do DMAB por via subcutânea. Esta demonstrou uma rápida inibição da reabsorção óssea, visto que atinge a sua concentração plasmática máxima após 10 dias. Quanto à sua farmacodinâmica, assim como a sua farmacocinética, estas divergem dos BF, no sentido em que apresentam uma semi-vida mais curta e possibilitam uma inibição reversível do RANKL. Quanto a sua eliminação, é feita em cerca de 26 dias, através do sistema reticuloendotelial (Inada et al., 2019).

De modo a qualificar a sua segurança, foi realizado um estudo acerca da sua farmacocinética assim como os efeitos viáveis da reabsorção óssea. Este estudo baseou-se na administração de variadas concentrações de DMAB, podendo ir de 0,01 mg / kg a 3,0 mg / kg. Estas administrações foram realizadas em 49 mulheres saudáveis, que se encontravam pós-menopáusicas (Miyazaki et al., 2014).

A farmacocinética do DMAB foi classificado como “não linear” em relação à dose administrada. Inicialmente, deu-se uma fase de absorção, na qual concentrações séricas máximas foram atingidas, durante aproximadamente 5 a 21 dias após as mulheres terem sido sujeitas as doses iniciais. De seguida, fez se acompanhar uma fase de declínio do medicamento, a qual decorreu em duas fases distintas, uma mais lenta e uma mais rápida. A fase lenta foi correlacionada com semi-vidas de sensivelmente 20 dias para doses mais baixas enquanto para doses mais altas foram aproximadamente de 32 dias (Miyazaki et al., 2014).

De modo geral, observamos uma magnitude de resposta semelhante entre doses, não obstante a duração do efeito ter sido depende da dose. Na generalidade podemos afirmar que os dados são coerentes com dados farmacocinéticos que dispomos nos dias de hoje (Malan et al., 2012).

2.1.2.4 Denosumab *versus* Bifosfonato

Ambos compartilham o mesmo objectivo, isto é, a de inibir o papel dos osteoclastos através da diminuição da remodelação óssea, de forma a conservar a densidade mineral óssea. No entanto, ambos possuem mecanismos de ação totalmente divergentes (Hanley et al., 2012).

Na medida em que os BF são integrados a nível da matriz óssea e conseqüentemente irão atuar a nível dos osteoclastos, ficando armazenados e tendo efeitos reversíveis que irão ser atenuados lentamente após a sua descontinuação (Baron et al., 2011), o DMAB, por sua vez, manifesta-se no meio extracelular e possui uma semi-vida de cerca de 26 dias. Por conseguinte a reversão dos seus efeitos dá-se de forma mais rápida (Dahiya et al., 2015)

Outro aspeto relevante, que distingue ambos os medicamentos, trata-se da sua distribuição pelo corpo. O DMAB, por se tratar de um anticorpo, poderá alcançar e distribuir-se por todo o espaço ósseo. Este irá levar a uma acentuada inibição da remodelação em superfícies nas quais os BF não conseguem alcançar por apresentarem uma forte afinidade para com a hidroxiapatite e com os minerais ósseos, fazendo com que não se consigam transpor de forma tão profunda nesses espaços (Baron et al., 2011).

Outra diferença foi observada, no que diz respeito aos efeitos anti-reabsortivos dos bifosfonatos e do DMAB. Isto é, que o turnover ósseo em pacientes expostos a BF permanece diminuto. Constatou-se em diversos estudos que pacientes que tinham sido submetidos a exodontias e que estavam sob toma de BF, que o alvéolo não obteve nenhuma remodelação óssea e permaneceu visível por determinados meses ou anos. Isto verificou-se possivelmente pela ligação covalente entre os BF e o osso, permanecendo no local por vários anos. Em contrapartida, o DMAB, por ser um anticorpo, é transitório, e tem-se comprovado que após a suspensão do medicamento, a remodelação é retomada normalmente (Hanley et al., 2012).

2.2 Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de medicamentos

Nos dias de hoje, é notório as publicações referentes a ocorrência de uma necrose nos ossos da mandíbula ou da maxila. Os primeiros casos surgiram em 2003 (Dannemann et al., 2008).

Esta pode surgir como resultado de um trauma, de uma infecção ou de uma iatrogenia, tal como, radiação ionizante ou bem como a toma de medicação específica, entre os quais encontramos os BF (Ribeiro et al., 2018).

2.2.1 Descrição da Patologia

2.2.1.1 Definição

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), o MRONJ é definido pela presença de todos os seguintes requisitos: tratamento atual ou anterior com BF ou terapia com DMAB ou antiangiogénica; uma área de osso exposto que pode ser sondado e que tenha a presença de pelo menos uma fistula intraoral ou extraoral e que tenha persistido por mais de 8 semanas; e que não tenha histórico de radioterapia na mandíbula ou doença metastática evidente da mandíbula (Otto et al., 2018).

2.2.1.2 Localização

Julga-se que determinadas particularidades anatómicas assim como fisiológicas dos maxilares, os possam tornar passíveis a lesões necróticas (Sarin et al., 2008).

A incorporação óssea de certos medicamentos não é homogénea. Esta irá ser proporcional à intensidade da remodelação óssea no momento da administração. Por conseguinte, a sua concentração será considerável em locais de crescimento ou de cicatrização, locais de tumores e osso onde habitualmente a taxa de remodelação se encontra mais elevada (Abi Najm et al., 2008).

Uma das localizações predominantes, é a mandíbula, com 65% dos casos, ocorrendo também na maxila, mas em menor percentagem, em 26% dos casos. Ambos os ossos podem ser atingidos simultaneamente, e nestes casos, as percentagens rondam os 9% (Woo et al., 2006).

Assim sendo, é notório que a mandíbula é até duas vezes mais suscetível que a maxila, possivelmente, devido ao facto de esta apresentar determinadas características, isto é, ter um osso mais denso cuja vascularização é terminal (Magremanne et al., 2006).

Consequentemente, torna-se mais vulnerável a fenómenos isquémicos, ou seja, a supressão de fornecimento de sangue para os tecidos, e, portanto, à ação antiangiogénica de determinados medicamentos, nomeadamente os BF (Sarin et al., 2008).

Por norma, lesões necróticas ocorrem mais a nível posterior (Magremanne et al., 2006).

2.2.2 Epidemiologia

A prevalência do MRONJ é complicada de avaliar, visto que a sua frequência tende a intensificar-se no tempo e vai variando consoante a molécula, a dosagem e a duração de tratamento (Abi Najm et al., 2008).

Ademais, é habitualmente muito desprezada pela falta de exames orais realizados nos pacientes (Magremanne et al., 2006).

2.2.2.1 Frequência de aparecimento

A estabilidade da remodelação da matriz óssea, e consequentemente, a hemóstase do tecido ósseo ficam comprometidos, diante de alterações hormonais pós-menopausa, casos de metástases ósseas, entre outros casos. Com o propósito de minimizar reabsorções excessivas, que se destacam neste tipo de patologias, uma larga gama de medicamentos anti-reabsortivos tem surgido no mercado, com o intuito de tratar ou ainda que prevenir as patologias do metabolismo ósseo (Chaves et al., 2018).

Não obstante que esses medicamentos possam atuar efetivamente na prevenção e no tratamento de doenças pertencentes ao metabolismo ósseo, desenvolvem como principal efeito colateral a osteonecrose dos maxilares (Chaves et al., 2018).

É necessário destacar que a prevalência, é consideravelmente maior em pacientes submetidos a tratamentos com BF intravenosos ao invés daqueles que tomam BF orais. Efetivamente, determinados autores consideram a associação entre BF orais e MRONJ insignificante (Gavaldá & Bagan, 2016).

A prevalência de MRONJ derivado de BF por via oral vai variar bastante, dependendo da fonte de literatura, por norma entre 0,001% e 0,10%. Em pacientes cuja duração do tratamento é relativamente longa, ou seja, de quatro anos ou mais, é relatada de 0,21%. No entanto, em pacientes com tratamentos mais curtos, esta diminui para 0,04%. Já em pacientes submetidos a BF intravenosos, esta vai variar entre 0,52% e 7,4%, dependendo da fonte (Gavaldá & Bagan, 2016).

2.2.2.2 Incidência

A diversidade de números apresentados destaca a dificuldade em avaliar a incidência de osteonecrose. Variadas razões podem explicar estas disparidades, nomeadamente, os critérios de definição das variáveis, as subnotificações, entre outros (McLeod et al., 2012).

No que diz respeito à incidência com BF orais também se torna mais questionável devido ao mau acompanhamento desses pacientes em comparação com os pacientes que recebem tratamentos injetáveis, sendo também compreensível devido ao menor desenvolvimento dessas lesões nesses pacientes (McLeod et al., 2012).

O ambiente singular da cavidade oral pode explicar o porquê da maxila e da mandíbula estarem sempre quase que exclusivamente envolvidos no processo de MRONJ. Uma maior incidência naqueles ossos poderia ser justificada (Brozoski et al., 2012).

A mandíbula tem um maior suprimento de sangue, comparado com os outros ossos e uma taxa de turnover mais rápida relacionada à sua atividade diária e à presença de dentes, fazendo consequentemente com que haja uma predileção quase sempre centralizada a nível da mandíbula (Souza et al., 2009).

2.2.3 Etiopatogenia

Até o momento, permanece incerta a etiopatogenia do MRONJ. Diversos estudos referem que esta é secundária aos mecanismos de ação dos BF, resultando em atividades antiosteoclástica e antiangiogénica, que por sua vez são consequentes de alterações a nível do metabolismo ósseo, resultando na inibição da reabsorção óssea e na diminuição do turnover ósseo (Gupta et al., 2013).

Além disso, outras causas podem associar-se a esta etiopatogenia, tais como, a singularidade anatómica da maxila e da mandíbula, e pelo facto de estes possuírem uma mucosa estreita e fina, que pode ser naturalmente rompida por atividades fisiológicas tais como a mastigação (Nabih et al., 2017).

Ademais, a boca é colonizada por uma abundante e variada quantidade de bactérias, que após um trauma, seja ele induzido ou simplesmente fisiológico, não ocorre convenientemente a sua reparação, levando a exposição de uma área de osso necrótico no meio oral e posteriormente a uma infeção (Otto et al., 2018).

Outros fatores predisponentes deverão ser tomados em conta, nomeadamente o tipo e via de administração, o tempo de uso do BF, administração simultânea com outro determinado fármaco bem como a realização de procedimentos intraorais (Otto et al., 2018).

2.2.4 Fisiopatologia

Embora o MRONJ já tenha sido reconhecido há alguns anos, a sua fisiopatologia ainda não é totalmente compreendida. Com o surgimento do MRONJ, causado por novos medicamentos, os investigadores tentam concentrar-se em perceber os mecanismos comuns que podem estar na sua causa (Rosella et al., 2016).

Uma larga variedade de potenciais mecanismos, podem estar envolvidos no desenvolvimento do MRONJ. Entre esses, encontramos a inibição da atividade e remodelação osteoclástica, a renovação óssea, a infeção e inflamação, a inibição da angiogénese, a predisposição e disfunção imune (Domah et al., 2018).

2.2.4.1 Inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica

A baixa renovação óssea é dos principais resultados biológicos após um tratamento efetivo com agentes anti-reabsortivos. Este é proposto como sendo um dos principais fatores para o desenvolvimento do MRONJ (Katsarelis et al., 2015).

Os BF assim bem como outros medicamentos anti-reabsortivos, como o DMAB, são responsáveis por inibir a diferenciação e função dos osteoclastos, aumentando dessa forma a apoptose. Deste modo, observa-se uma marcada rutura da remodelação óssea (Ruggiero et al., 2014).

Uma vez que os BF afetam os osteoclastos, a osteoclasia normal é por sua vez afetada, o que leva a uma alteração a nível da remodelação óssea. Os osteócitos por sua vez, não conseguem manter a integridade estrutural da matriz e microfraturas começam a desenvolverem-se (Domah et al., 2018).

O rompimento da remodelação óssea pode desencadear a formação de um osso inerte hipermineralizado, sem capacidade de remodelação e reparo, o que pode estar na origem da zona de necrose (Abi Najm et al., 2008).

2.2.4.1.1 Inflamação e Infecção

Uma vez que os maxilares representam ossos exercendo uma remodelação óssea constante e forte, estes estão predispostos a altas concentrações de medicamentos, tais como os BF. Assim sendo, a vascularização poderá ver-se alterada e mais particularmente afetada, levando a uma necrose óssea isquêmica progressiva. O menor trauma da mucosa, poderá levar a exposição de lesões necróticas no meio ambiente oral, resultando em infecções secundárias, provocando dor e inflamação (Brozoski et al., 2012).

Hoje em dia, tem-se demonstrado o papel fundamental das infecções bacterianas na patogénese do MRONJ, sendo notória a diminuição de MRONJ em pacientes com cancro cuja a higiene oral melhorou (Katsarelis et al., 2015).

Recentes estudos na Suécia, forneceram evidência de que a necrose óssea não é um pré-requisito para o desenvolvimento do MRONJ. Numa grande variedade de modelos animais tratados com BF nitrogenados, observou-se que a infecção bacteriana foi suficiente para desenvolver MRONJ (Katsarelis et al., 2015).

Na verdade, a multiplicidade de mediadores inflamatórios locais libertados durante a infecção, o meio ácido local resultante e o impacto da medicação no microambiente ósseo podem ser importantes na patogênese do MRONJ (Otto et al., 2018).

Em particular, no caso dos BF, o ambiente ácido criado pela infecção liberta-os da sua matriz, fazendo com que haja um aumento das concentrações de bisfosfonatos, afetando os osteoblastos, que por sua vez, facilitam o desenvolvimento da osteonecrose (Domah et al., 2018).

Hoje em dia, sugere-se que a invasão bacteriana por *Actinomyces* possa ser um fator significativo na etiologia de MRONJ. Vários pesquisadores demonstraram o possível papel destes biofilmes microbianos na etiopatogenia de 65% a 80% de infecções crônicas (Gupta et al., 2013).

Amostras biológicas de osso necrótico removido de pacientes com MRONJ, demonstraram que esta espécie se encontra praticamente sempre associada em amostras de tecido MRONJ. Esta representa uma infecção oportunista, ou seja, uma infecção causada pela debilidade das defesas do organismo, fazendo com que haja um aumento da reabsorção óssea tipicamente encontrada em MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

No entanto, é de referir que esta espécie não é a única encontrada em estudos da patogênese do MRONJ. A histologia de amostras excisadas de mandíbulas necróticas identificou bactérias, vírus e fungos, coexistindo em biofilmes. Em determinados casos, será necessário recorrer a terapias mais complexas para combater este biofilme associado a múltiplos organismos (Domah et al., 2018).

Assim sendo, é visível o risco de desenvolver MRONJ quando o paciente é exposto a uma inflamação, infecção ou mesmo após procedimentos cirúrgicos no quais isso poderá acontecer facilmente. Em pacientes submetidos a terapias intravenosas o risco torna-se maior como demonstrado. No entanto, através de um rigoroso programa médico-dentário preventivo, Bramati et al. reduziu a ocorrência de MRONJ em pacientes oncológicos. Estes resultados vêm

ênfatizar o papel crucial da infecção bacteriana na osteonecrose, e do facto desta ser cada vez mais considerada um componente importante do MRONJ, mas que poderá ser facilmente controlado com determinadas técnicas preventivas.

2.2.4.1.2 Inibição da Angiogénese

Angiogénese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos (Domah et al., 2018). Esta requer a ligação de moléculas de sinalização, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a recetores nas células endoteliais. Esta sinalização será responsável por promover o crescimento de novos vasos sanguíneos (Ruggiero et al., 2014).

A osteonecrose tem sido cada vez mais associada a uma interrupção no suprimento vascular ou necrose avascular. Deste modo, não é de surpreender que a inibição da angiogénese seja uma das principais hipóteses na fisiopatologia da MRONJ, ou mesmo a principal hipótese na histopatologia desta patologia (Domah et al., 2018).

Foi demonstrado que o processo de angiogénese, poderá ser afetado pelos BF nitrogenados. Foi identificado em estudos em pacientes com cancro, que as concentrações de fatores angiogénicos, tais como o fator de crescimento endotelial vascular ou ainda, o fator de crescimento derivado de plaquetas, foram reduzidos após uma única infusão de zoledronato, BF de solução injetável (Katsarelis et al., 2015).

Sabe-se hoje em dia, que estes medicamentos, mas mais particularmente os bisfosfonatos, como o pamidronato e o zoledronato possuem actividade anti-angiogénica, podendo estar na origem desta patologia (Sarin et al., 2008).

2.2.4.1.3 Imunossupressão

A imunossupressão tem sido proposta como um risco para osteonecrose (Domah et al., 2018). Vários estudos demonstraram que a supressão da imunidade inata ou adquirida causada por corticosteróides ou quimioterapia induziu MRONJ após a administração de BF nitrogenados. As imunidades inatas e adquiridas têm um papel fundamental na defesa contra

agentes infecciosos e constituem o principal impedimento para a ocorrência de infecções (Katsarelis et al., 2015).

Tendo os pacientes com MRONJ, geralmente outras patologias e sendo por vezes polimedicados, é provável que tenham defeitos de cicatrização e sensibilidades para infecções oportunistas. Podendo encontra-se predisposto à infecção, estando na origem do desencadeamento do MRONJ (Domah et al., 2018).

2.2.4.1.4 Citotoxicidade

A toxicidade de determinados medicamentos, poderá atingir tecidos duros, mas também tecidos moles. A toxicidade poderá ser devida ao uso a longo prazo, a altas doses ou mesmo à acumulação do medicamento no tecido ósseo (Domah et al., 2018).

2.2.5 Fatores de Risco

Atualmente podem ser considerados diversos fatores de risco para MRONJ, tais como, medicamentos, fatores locais, cirúrgicos ou anatómicos, fatores sistêmicos, como idade, sexo ou outras condições, e fatores genéticos (Dodson, 2015).

2.2.5.1 Variáveis de pacientes com risco de MRONJ

Ao planejar medidas preventivas primárias, ou seja, removendo fatores causais e visando a diminuição da incidência da doença na população, todo o médico dentista deverá estar ciente dos cuidados e da manutenção da saúde oral tendo em mente as variáveis relativas na avaliação do risco do MRONJ (Fede et al., 2018).

Para além de reconhecer os sinais e sintomas do MRONJ, o profissional de saúde necessita de estar ciente dos fatores de risco associados a esta patologia, e que podem contribuir para o seu desenvolvimento, agravando a sua condição de saúde. No entanto embora haja alguns dados disponíveis, estes são ainda nos dias de hoje inconclusivos (Otto et al., 2018).

Até ao momento, não há maneira confiável de prever o risco de ocorrência de MRONJ num paciente. No entanto, torna-se primordial a pesquisa de qualquer fator de risco no paciente, para que possamos avaliar o equilíbrio benefício / risco, e que possam ser tomadas as devidas precauções. É então necessária uma comunicação entre o médico prescritor e o profissional de saúde oral (médico dentista), de forma a estabelecer um plano de tratamento individualizado, prevenindo o risco de ocorrência desta complicação (Schmouchkovitch et al., 2018).

Os vários fatores de risco conhecidos para o MRONJ, os quais encontramos mais frequentemente associados são, o tipo de BF utilizado, a via de administração, a duração do tratamento, a dose cumulativa, a doença de base para a qual a medicação é prescrita, as terapias concomitantes, hábitos do paciente, sexo, idade, fatores genéticos e outras condições de doença (Gavaldá & Bagan, 2016).

Quanto aos fatores de risco locais, por sua vez, incluem as cirurgias dento-alveolares, especialmente exodontias, sendo este o principal fator de risco para MRONJ em pacientes com cancro submetidos a tratamento anti-reabsortivo. Da mesma forma, integra-se a infecção dentária e periodontal e próteses removíveis, sem esquecer os fatores anatómicos, que também desempenham um papel fundamental como fator de risco (Gavaldá & Bagan, 2016).

Factores de risco
BFs intravenosos
Duração do tratamento com BFs
Extracção dentária, cirurgia oral com manipulação óssea, próteses dentárias pouco ajustadas e trauma da mucosa oral
Cancro e terapêuticas anti-cancerígenas
Uso de glicocorticóides
Co-morbidades (ex.: doenças malignas)
Elevado consumo de álcool e/ou de tabaco
Doença periodontal/ dentária pré-existente

Figura 4: Quadro dos fatores de risco para o desenvolvimento de OMAB. (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., A FERNANDES, M.H., 2010)

2.2.5.2 Risco relacionado com a medicação.

2.2.5.2.1 Tipo de Medicação

A exposição aos BF assim bem como ao desonumab, são o principal fator para MRONJ. No entanto é de referir que se estabeleceu uma ligação particular com outras terapias tais como inibidores da angiogénese e inibidores da tirosina quinase, utilizados em tratamentos para o cancro (Otto et al., 2018).

Múltiplos estudos revelaram uma maior frequência de lesões de MRONJ associadas a pacientes submetidos a tratamentos intravenosos com BF, para tratamentos tais como mieloma múltiplo, metástases ósseas e osteoporose (Accb & Avc, 2016).

Dentro desta classe de medicamentos, como visto anteriormente, os BF nitrogenados tem um maior risco do que aqueles sem nitrogénio (Schmouchkovitch et al., 2018), mais particularmente no que diz respeito à sua potência, o Zolendronato tem maior potência que o Pamidronato, ambos de administração intravenosa, e este último, por sua vez, é mais potente que os BF de administração oral (Coelho et al., 2010).

2.2.4.2.2 Vias de administração

A administração por via oral, apresenta uma menor prevalência da ocorrência desta complicação na maxila ou mandíbula, quando comparados com a administração destas drogas por via intravenosa (Ibrahim et al., 2012).

Efetivamente, a osteonecrose dos maxilares está mais frequentemente associada a tomas intravenosas, tais como, o pamidronato e o zolendronato, do que com as tomas orais. Esta situação poderá explicar-se devido, à elevada biodisponibilidade existente nos BF intravenosos, dos quais pelo menos 50% são absorvidos, quando comparada com a dos BF orais, na qual, apenas 1% da dose administrada é absorvida por via gastrointestinal. A potência relativa destes fármacos, é bastante mais elevada nos de toma intravenosa (Coelho et al., 2010).

Assim sendo, no caso de pacientes oncológicos submetidos a uma terapêutica intravenosa, estes correm um risco de desenvolver MRONJ 2,7 a 4,2 vezes maior do que pacientes oncológicos não submetidos a este tipo de tratamento (Coelho et al., 2010).

2.2.4.2.3 Dose acumulada e Duração do Tratamento

Independentemente das indicações para determinada terapia, a duração da terapia continua a ser um fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

No entanto, existe outro fator dominante que teremos que ter em conta ao avaliar a probabilidade de desenvolvimento de MRONJ, que será a exposição cumulativa do paciente ao fármaco. A dose cumulativa representa a dose total de fármaco administrado antes do início da osteonecrose, provavelmente o fator predisponente mais importante para o desenvolvimento da MRONJ. No entanto, até o momento, nenhum limite claro abaixo do qual MRONJ não ocorre, foi devidamente identificado (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A duração do tratamento antes do aparecimento da sintomatologia é variável. Este tempo irá depender da molécula, ou seja, da sua via de administração, da sua potência e biodisponibilidade, mas dependerá também, da frequência de administração e, portanto, da dose cumulativa (Abi Najm et al., 2008).

Sabe-se hoje em dia, que quanto maior a duração da terapia com determinados medicamentos, maior o risco de osteonecrose da mandíbula. No caso específico da terapêutica injetável, o risco cumulativo aumenta de 1% após 12 meses de tratamento para 11% após 48 meses de tratamento. Mais particularmente, dá-se um aumento ainda mais rápido no caso do zoledronato (Pillon & Soueidan, 2014).



Figura 5: Exemplo de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação. Um paciente recebeu altas doses de denosumab, apresentou dor num período de 6 meses no primeiro molar inferior direito. Estava medicado com antibióticos. O osso exposto e a purulência foram observados na área óssea alveolar vestibular do dente, consistente com osteonecrose da mandíbula. Visualização anterior a exodontia. (NICOLATOU-GALITIS, O., SCHIØDT, M., MENDES, R.A., RIPAMONTI, C., HOPE, S., DRUDGE-COATES, L., NIEPEL, D., VAN DEN WYNGAERT, T., 2019)

2.2.5.3 Fatores Locais Risco

2.2.5.3.1 Tratamentos Operativos

A cirurgia dento-alveolar engloba diversos atos cirúrgicos tais como exodontias, cirurgia periapical, cirurgia periodontal envolvendo lesões ósseas, e ainda, colocação de implantes dentários. Estes procedimentos constituem um risco aumentado de MRONJ (Coelho et al., 2010).

Diversos estudos relataram que em pacientes com predisposição para MRONJ, a cirurgia constitui um evento predisponente comum, com uma percentagem atingindo os 52% a 61% dos pacientes testemunhando a exodontia como evento precipitante (Ruggiero et al., 2014).

Deste modo, este pode ser considerado o fator de risco que mais precipita o desenvolvimento desta condição clínica (Coelho et al., 2010).

2.2.5.3.2 Fatores Anatômicos

A anatomia óssea local possui também uma grande influência no desenvolvimento da necrose óssea (Coelho et al., 2010).

Sabe-se que o MRONJ tem uma maior probabilidade de se desenvolver na mandíbula, com uma percentagem de 73% ao invés da maxila, com uma percentagem de 22,5%. No entanto, é de referir que esta poderá também manifestar-se em ambos os maxilares com uma menor percentagem de 4,5% (Ruggiero et al., 2014).

É de referir, que a mucosa que se apresente de veras fina sobre proeminências ósseas, terá uma maior possibilidade de ser atingida (Coelho et al., 2010). É o caso específico de áreas na maxila tais como tórus palatino ou exostoses, e na mandíbula, do tórus lingual ou linha milo-hioideia (Coelho et al., 2010).

Um tórus é uma exostose, isto é, uma hipertrofia benigna do osso. Esses crescimentos ósseos, cobertos por finas membranas mucosas, podem ser facilmente traumatizados. Assim, a presença de um tórus mandibular ou de um torus palatino representa um fator de risco para osteonecrose (Woo et al., 2006).

2.2.5.3.3 Doenças orais concomitantes

Doenças dentárias inflamatórias pré-existentes, tais como, doença periodontal ou ainda patologias periapicais, constituem um fator de risco para MRONJ. Este fator é bem reconhecido nos dias de hoje, apresentando-se como um fator de risco na grande maioria dos casos de MRONJ (Min Kim et al., 2015).

Este fator representa um risco aumentado de MRONJ, em pacientes com história de doença infecciosa ou inflamatória, acrescendo o risco de desenvolver osteonecrose em 7 vezes mais, em comparação com pacientes que não apresentam doenças orais concomitantes (Coelho et al., 2010).

Uma vez que o tratamento comum da doença dentária inflamatória é a exodontia, a doença dentária pré-existente pode confundir a relação entre a exodontia e o risco para MRONJ observado anteriormente. Seria relevante estudar uma estimativa da associação entre exodontia e MRONJ ajustada para doença dentária inflamatória preexistente (Ruggiero et al., 2014).

2.2.5.3.4 Fatores Genéticos

2.2.5.3.4.1 Genética

Sarasquete, et al., demonstraram que perturbações genéticas, isto é, polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), no gene do citocromo P450-2C (CYP2C8) foram associadas com um risco aumentado para MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

2.2.4.3.4.2 Sexo

A literatura relata mais casos de MRONJ em mulheres que em homens. Este achado reflete possivelmente um maior número de casos relatados em pacientes com cancro de mama, de pacientes com osteoporose pós-menopausa, que têm como indicação o uso de BF (Gupta et al., 2013).

2.2.4.3.4.3 Idade

Vários estudos citados pela AAOMS indicaram que a idade avançada constitui um fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ. O risco aumenta 9% por cada década de vida (Coelho et al., 2010).

2.2.4.3.4.4 Raça

No que se refere à raça, um estudo concluiu que os indivíduos de raça caucasiana estão sujeitos a um maior risco de desenvolver necrose óssea do que os da raça negra (Coelho et al., 2010).

2.2.4.2.4.5 Fatores Sistêmicos

O mieloma múltiplo, outras malignidades, hipoproteinemia, insuficiência renal e quimioterapia são alguns exemplos de fatores predisponentes sistêmicos. Como outros exemplos temos, outras condições co-mórbidas como hipertensão, hiperlipidemia, hipercolesterolemia, artrite reumatóide e diabetes. Todos estes contribuem para o desenvolvimento de MRONJ (Gupta et al., 2013).

2.2.4.2.4.6 Outros

O tabaco e o álcool podem de certo modo contribuir para esta patologia. Até ao momento a evidência é fraca, no entanto, uma toxicidade direta nas membranas das mucosas é mencionada por alguns autores, que a descrevem como sendo o causador de uma possível inibição do mecanismo de cicatrização, na parede das células de queratinócitos (Polymenidi et al., 2014)

Todavia, mais pesquisas serão indispensáveis para elucidar o papel dos diferentes potenciais fatores de risco no desenvolvimento do MRONJ (Otto et al., 2018)

2.2.6 Diagnóstico

Na maioria dos casos, o diagnóstico de MRONJ requer as seguintes características:

- 1) Tratamento atual ou prévio com BF, DMAB ou terapia antiangiogénica
- 2) Uma área de osso exposto, ou osso, que pode ser sondada através de uma fístula intra-oral ou extra-oral e que persistiu por mais de 8 semanas
- 3) Não haja história de radioterapia na mandíbula ou doença metastática evidente da mandíbula

No entanto, é de sublinhar, que podem existir determinadas exceções a estes princípios gerais. Como por exemplo, num período de observação de oito semanas, este poderá ser apropriado em determinados casos, mas em muitos outros casos, o diagnóstico poderá ser manifestamente identificável e períodos de observação mais longos não serão necessários (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Outro aspeto fundamental é que embora o MRONJ seja tradicionalmente diagnosticado clinicamente, o uso de meios complementares de diagnóstico, mais particularmente o uso de ortopantomografia, é necessário para fornecer uma estimativa inicial da extensão da doença. De outro modo, o uso de técnicas de imagiologia mais avançadas, nomeadamente a ressonância magnética, a tomografia computadorizada de feixe cónico ou a tomografia computadorizada são recomendadas para tal (Otto et al., 2018).

2.2.6.1 Aspeto Clínico

O achado clínico mais comum trata-se por norma de uma área de mucosa ulcerada com osso exposto. O osso exposto apresentava habitualmente uma descoloração, e quanto as áreas de tecidos moles que os circundam, encontram-se frequentemente inflamados. Com a progressão da necrose, alguns pacientes desenvolvem uma superfície óssea irregular, áspera, provavelmente devido à fratura do osso necrótico durante a mastigação. Há um aumento de sensibilidade e os pacientes podem começar a sentir dores a este nível. Podemos encontrar infeções locais, assim bem como, aumento da mobilidade e perda dentária (Migliorati et al., 2005).

2.2.6.2 Sinais e Sintomas

Nos dias de hoje, é fundamental que os médicos dentistas estejam confiantes no reconhecimento dos sinais e sintomas do MRONJ e estejam familiarizados com o sistema de estadiamento estabelecido para essa condição (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

O diagnóstico é essencialmente clínico, no entanto, o médico dentista deverá ter em conta que poderá haver um ou mais locais de exposição óssea (Gavaldá & Bagan, 2016).

Dor e sinais de infecção são os sintomas mais frequentes relatados pelos pacientes, mas o MRONJ pode ser assintomático (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Apesar destes locais poderem permanecer assintomáticos por períodos prolongados de tempo, ou seja, semanas, meses ou até anos, os sinais e sintomas clínicos podem manifestar-se e tornarem-se clinicamente detetáveis (Gavaldá & Bagan, 2016).

Os achados radiográficos variam de lesões radio-transparentes a lesões rádio-opacas, podendo ser mesmo observada na total ausência de sinais radiológicos. Na ausência de exposição óssea, esses achados isoladamente não são considerados suficientes para diagnosticar o MRONJ (Gavaldá & Bagan, 2016).

É importante que os médicos permaneçam vigilantes para o MRONJ e estejam cientes dos principais sinais e sintomas, que incluem características tais como dor, osso necrótico exposto, sinais de infecção, como fístulas, edemas, celulites e exsudação purulenta, hipoestesia ou parestesia no lábio inferior ou região do mento, afrouxamento dos dentes e halitose (Otto et al., 2018).

Sinais e Sintomas
Dor
Mobilidade dentária / avulsão dentária
Exsudado da mucosa
Eritema
Edema
Ulceração
Abcesso / Supuração
Fístula
Parestesia
Imagem radiográfica variável (sem alterações radiográficas/radiolucências/radiopacidades)

Figura 6: Sinais e sintomas de OMAB. (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., A FERNANDES, M.H., 2010)

2.2.6.3 Diagnóstico diferencial

É fundamental que o médico dentista tenha em conta e entenda que pacientes com risco de ou com MRONJ estabelecido, possam também apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com esta patologia (Ruggiero et al., 2014).

Assim sendo, é fundamental efetuar-se um correto diagnóstico de MRONJ, e torna-se primordial, o conhecimento adequado das entidades clínicas que fazem diagnóstico diferencial com esta situação patológica (Coelho et al., 2010).

Dentro das condições que podem simular MRONJ, podem incluir-se a osteíte alveolar, sinusite, gengivite e periodontite, cáries, patologia periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite esclerosante crónica e distúrbios da articulação temporomandibular (Ruggiero et al., 2014).

Neste sentido, o histórico do paciente e o exame clínico são ferramentas essenciais para o diagnóstico da MRONJ (Gavaldá & Bagan, 2016).

O diagnóstico diferencial torna-se deste modo desafiador, e de certo modo fundamental para o prognóstico do paciente (Otto et al., 2018).

Entidades Clínicas
Osteíte alveolar
Sinusite
Gengivite / Doença periodontal
Periodontite ulcerativa necrosante
Trauma
Infecções odontogénicas que conduzem à osteomielite
Herpes zoster associado à osteonecrose
Sequestro da cortical óssea lingual
Mucosite
Osteomielite infecciosa
Patologia periapical secundária a cárie
Distúrbios temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/metástases ósseas

Figura 7: Entidades clínicas que podem ser consideradas no diagnóstico diferencial da osteonecrose dos maxilares. . (COELHO, A.I., SOUSA GOMES, P., A FERNANDES, M.H., 2010)

2.2.6.4 O papel do Médico Dentista

O médico dentista poderá ser o primeiro a identificar sinais e sintomas de MRONJ. Deste modo, é crucial o papel que este desempenhará na minimização do risco de desenvolvimento da patologia (Coelho et al., 2010).

É recomendado que sejam tomadas medidas preventivas para que o risco de desenvolver a doença possa ser substancialmente reduzido e que os pacientes sejam avaliados por um profissional (Ribeiro et al., 2018).

Os pacientes devem ser encaminhados para especialistas em cirurgia oral e maxilofaciais ou centros de oncologia oral com experiência no tratamento de pacientes com MRONJ. O médico por sua vez, deve ser informado sobre os sintomas do paciente e os possíveis tratamentos e resultados (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A Sociedade Europeia de Oncologia Médica declarou que “antes do início do tratamento com ácido zoledrônico ou DMAB, os pacientes devem ser submetidos a um exame oral e a uma consulta preventiva apropriada. Devem ainda ser aconselhados a manter uma boa higiene oral”. Um exame oral antes de qualquer tratamento também foi recomendado para pacientes com osteoporose e outros riscos do MRONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os objetivos de tratamento para pacientes com MRONJ, cujo médicos dentistas devem ter conhecimento, são principalmente o controle da infecção, a progressão da necrose óssea e a dor (Rosella et al., 2016).

2.2.6.5 Estádios

Um sistema de estadiamento é necessário para assegurar que este permaneça um reflexo preciso da apresentação da doença e para auxiliar na estratificação apropriada dos pacientes (Ruggiero et al., 2014).

A AAOMS definiu as etapas do MRONJ para descrever a apresentação da doença e facilitar a estratificação adequada dos pacientes (Nicolatou-Galitis et al., 2019):

- Estadio 0 - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, mas achados clínicos sem alterações radiográficas e sintomas específicos
- Estadio 1 - ossos / fístulas expostos e necróticos que podem ser sondados ao osso, assintomáticos, sem evidência de infecção
- Estadio 2 - ossos / fístulas expostos e necróticos que podem ser sondados ao osso, associados a infecção
- Estadio 3 - ossos / fístulas expostos e necróticos que podem ser sondados ao osso, associados a infecções e complicações adicionais

Estadiamento e estratégias de tratamento para MRONJ

Estadiamento da osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação	Estratégias de tratamento
<i>Em risco</i> - sem osso necrótico aparente em doentes tratados com bifosfonatos orais ou intravenosos.	Nenhum tratamento indicou a educação do paciente.
<i>Estadio 0</i> - nenhuma evidência clínica de osso necrótico, no entanto achados clínicos não específicos, alterações radiográficas e sintomas.	Gestão sistêmica, incluindo uso de analgésicos e antibióticos.
<i>Estadio 1</i> - osso exposto e necrótico e/ou fístulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.	Acompanhamento clínico antibacteriano com colutório oral e revisão das indicações para terapia contínua com bisfosfonatos.
<i>Estadio 2</i> - osso exposto e necrótico e/ou fístulas associadas à infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta.	Tratamento sintomático com antibióticos orais, desinfecção oral antibacteriana do controle da dor, de forma a aliviar a irritação dos tecidos moles e controle de infecções.
<i>Estadio 3</i> - osso exposto e necrótico e/ou fístula em pacientes com dor, infecção e os seguintes critérios: osso exposto e necrótico estendendo-se além da região do osso alveolar resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, oral comunicação nasal antral ou oral, ou osteólise que se estende para borda inferior da mandíbula ou para o seio maxilar.	Terapia antibacteriana com colutório oral e controle da dor com desbridamento cirúrgico ou ressecção para tratamento paliativo de infecção e dor a longo prazo.

Figura 8: Estadiamento e estratégias de tratamento para o MRONJ [Adaptado de (F. DOMAH, N. SHAH, J. DOMAH, R. S., 2018.)]

No entanto, este estadiamento continua sendo uma questão controversa, em particular pela natureza inespecífica do estadio 0 e pela definição da própria doença (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Mais precisamente, a categoria do estadio 0 foi adicionada em 2009, de modo a incluir pacientes com sintomas inespecíficos, ou anormalidades clínicas e radiográficas que possam ser devidas à exposição a um agente anti-reabsortivo. Vários estudos de casos relataram que até 50% dos pacientes com estadio 0 progrediram rapidamente para o estadio 1 (Ruggiero et al., 2014).

Segundo Ruggiero et al pacientes de estadio 0, podem ter sintomas tais como:

- Odontalgia não explicada por uma causa odontogénica;
- Dor dolorosa no corpo da mandíbula, que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular;
- Dor sinusal, que pode estar associada à inflamação e espessamento da parede do seio maxilar;
- Função neurossensorial alterada.

Neste estadio podem ser descritas descobertas clínicas tais como, mobilidade dos dentes não explicada pela doença periodontal crónica e fistula periapical / periodontal que não está associada à necrose pulpar por cárie.

Podem ainda ser relatados os seguintes achados radiográficos:

- Perda ou reabsorção óssea alveolar não atribuível à doença periodontal crónica
- Alterações no padrão trabecular - osso trançado denso e persistência de osso não remodelado em cavidades de extração
- Regiões de osteoesclerose envolvendo o osso alveolar e / ou o osso basilar circundante
- Espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura e diminuição do tamanho do espaço do ligamento periodontal)

É fundamental constatar-se que hoje em dia existem variadas classificações, no entanto, nenhum sistema de estadiamento foi ainda estabelecido para uso de todos os profissionais, embora a maioria dos estudos seja baseada na classificação das AAOMS (Gavaldá & Bagan, 2016).

Novos estudos e consensos são, portanto, necessários para a adoção de uma única classificação internacional, permitindo a condução e comparação de estudos epidemiológicos e contribuindo para o processo decisório do tratamento (Gavaldá & Bagan, 2016).

2.2.7 Prevenção

Geralmente, mesmo tendo todos os cuidados pré-operatórios, tais como solicitação de exames, instruções de higiene oral, utilização de antibióticos tópicos e sistêmicos e controlo da doença periodontal prévios a exodontias ou a procedimentos invasivos que desencadeiem lesões ósseas, persevera sempre a probabilidade de desenvolver MRONJ (Chaves et al., 2018).

No entanto, recentemente, vários estudos demonstraram uma menor ocorrência de osteonecrose em grupos de pacientes, onde medidas preventivas foram aplicadas por meio de uma unidade multidisciplinar. Isto é, antes de iniciar qualquer terapia, os pacientes seriam submetidos a exames dentários, prevenindo qualquer potencial fonte de infeção na cavidade oral, já que esta seria previamente identificada e retificada para evitar a exacerbação uma vez iniciada a terapia medicamentosa (Domah et al., 2018).

Assim sendo, o risco de desenvolver esta condição seria substancialmente reduzida, e esta patologia seria gerida de forma eficaz com íntimo controlo dos sintomas. A prevenção pode deste modo dividir-se em duas partes, consoante o momento dos procedimentos odontológicos, ou seja, antes e durante o tratamento (Otto et al., 2018).

A prevenção, cujo objetivo principal é a eliminação dos fatores de risco orais e dentários, é deste modo voltada para a manutenção de uma boa saúde oral, reduzindo o risco de surgir em condições patológicas ou de qualquer outro aspeto negativo. Esta abordagem tem um maior impacto quando se pretende proteger constantemente a saúde oral do paciente, que está em risco de MRONJ, em virtude do controlo de fatores de risco locais relacionados (Fede et al., 2018).

Hoje em dia, tem-se vindo a verificar cada vez mais apoios apreciáveis para o rastreio e iniciação precoce de atendimento dentário adequado, que permitirá, não só, a diminuição da incidência de MRONJ mas também, o acumular de benefícios para que todos os pacientes disfrutem de uma saúde oral primorosa (Ruggiero et al., 2014).

2.2.7.1 Medidas preventivas para pacientes em fase pré-tratamento

Na fase de pré-tratamento, pacientes com boa saúde oral devem de ser informados e consciencializados sobre os riscos inerentes ao MRONJ e a necessidade de se inscreverem em programas de seguimento, a fim de monitorar o estado da doença. Além disso, o paciente deve ser incentivado a seguir medidas específicas de prevenção e de ser informado sobre a higiene oral que terá que realizar em sua casa por meio de aconselhamento (Fede et al., 2018).

É fundamental realizar avaliações antes do início de qualquer tipo de tratamento, ainda que em pacientes com uma boa saúde oral, permitindo-lhes o estabelecimento de um programa simples de prevenção (Nicolatou-Galitits et al., 2019).

Em indivíduos cujo saúde oral se encontre precária, é essencial uma destartarização através da eliminação de focos de infeção e tratamento de determinadas lesões a fim de melhorar a sua situação oral, antes do início de qualquer tratamento com o propósito de minimizar e sobretudo evitar intervenções durante o curso do tratamento (Ruggiero et al., 2014).

Se a condição clínica do paciente permitir, é melhor esperar que os cuidados dentários sejam concluídos e uma cicatrização completa seja alcançada, antes de se iniciar qualquer tratamento. Isso inclui pelo menos o período de cicatrização do tecido mole, que geralmente é de aproximadamente 45 a 60 dias (Fede et al., 2018).

Se por determinada razão, o tratamento da doença em questão, não puder ser retardado e procedimentos odontológicos invasivos forem necessários, será necessário considerar o paciente como estando em fase de tratamento (Fede et al., 2018).

A implementação de triagens dentárias assim bem como, de medidas dentárias adequadas, tomadas antes de iniciar a medicação anti-reabsortiva, reduziram o risco de MRONJ em vários estudos quando comparados com pacientes que não realizaram medidas preventivas prévias. (6) Dimopoulos et al. encontraram uma redução estaticamente significativa, de quase 3 vezes, na incidência de MRONJ em pacientes cuja medidas preventivas foram aplicadas (Ruggiero et al., 2014).

2.2.7.2 Medidas preventivas para pacientes em fase de tratamento

A partir do momento em que pressupomos que determinados medicamentos se relacionam ao MRONJ, os pacientes que os tomam, são considerados pacientes de alto risco de desenvolver essa patologia (Nicolatou-Galitis et al., 2019). No entanto, várias abordagens podem ser tomadas durante o tratamento com o intuito de evitá-lo (Otto et al., 2018).

Uma estratégia chave, é a de encorajar o paciente a manter uma boa higiene oral, fazendo regularmente rastreios semestrais, de modo a que, tanto o paciente como o profissional de saúde permaneçam vigilantes aos sinais e sintomas durante todo o tratamento, podendo o profissional, intervir o quanto antes (Otto et al., 2018).

Se o MRONJ ocorrer enquanto o paciente estiver a ser submetido a tratamentos de altas dosagens, haverá a necessidade de ser discutida com todos os envolvidos, acerca da continuação do tratamento, tendo em consideração a gravidade, a evolução da patologia, a carga oncológica da doença e a sua atividade assim bem como dos desejos do paciente (Nicolatou- Galitis et al., 2019).

Outro aspeto fundamental, visa a gestão de infeções durante o tratamento, infeções estas muitas vezes associadas ao MRONJ. Assim sendo, é fundamental que o diagnóstico seja feito assim que a sua resolução, tornando-se uma prioridade de modo a prevenir a condição. Além disso, a resolução pode reduzir a necessidade de exodontia, também esta associada a esta patologia (Otto et al., 2018).

Exodontias podem ser consideradas, se o dente impedir a resolução da infeção. Estas devem ser realizadas com o menor trauma possível ou realizadas em ambiente cirúrgico de acordo com protocolos publicados para reduzir o risco de MRONJ subsequente (Otto et al., 2018).

2.2.7.3 Cessação da terapia antes da cirurgia oral

Em relação a este tema, tem havido muita discussão na literatura sobre a validade de uma suspensão temporária de medicação relacionadas ao MRONJ. O objetivo desta janela biológica é o de reduzir o risco de um evento adverso antes do procedimento dentário cirúrgico (Fede et al., 2018).

O possível risco durante estes períodos de “*drug holidays*”, foi relatado em pacientes nos quais estavam planejados determinados procedimentos dentários invasivos. Tais tomadas de decisão, devem ser sempre discutidas por uma equipa multidisciplinar, e serem sempre balanceadas com o possível risco de desenvolvimento do MRONJ, analisando caso a caso (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Mais especificamente, no caso dos BF, o efeito destes medicamentos nos ossos pode ser bastante prolongado ao longo do tempo, mesmo após uma única administração. Isto, devido à sua semi-vida fazendo com que estes inibam a função dos osteoclastos por um período indeterminado nos dias de hoje. Desta forma, poderíamos supor que a sua suspensão, direcionaria para uma redução do seu efeito antiangiogénico no perióstio e nos tecidos moles. Por conseguinte, conseguiria contribuir de forma benéfica, melhorando a vascularização e estimulando uma cura mais rápida após a cirurgia (Fede et al., 2018).

No entanto, não deve ser esquecido, que para determinadas patologias, mais particularmente no que diz respeito a pacientes oncológicos em tratamento, qualquer “feriado medicamentoso” deve ser considerado uma prática de risco devido à possível progressão da patologia oncológica e à ausência de verificação de eventos relacionados aos ossos (Fede et al., 2018). Nestes casos, seria necessário avaliar adequadamente os fatores risco/benefício.

Por fim, até o momento, não há evidência científica que confirme a validade do “feriado medicamentoso”, seja o medicamento administrado por via intravenosa ou oral, antes da cirurgia dentária-alveolar (Fede et al., 2018). Tem sido recomendado que pacientes em uso destes medicamentos por um período inferior a dois anos não interrompam a medicação, enquanto pacientes em uso de fármacos por mais de quatro anos parem a medicação até que o local cirúrgico estiver curado (Domah et al., 2018).

2.2.7.4 Marcadores do metabolismo ósseo

Alguns marcadores do metabolismo ósseo têm sido propostos para a avaliação pré-cirúrgica de pacientes que tomem anti-reabsortivos. Um dos métodos para a estimativa das taxas de reabsorção óssea é o exame para detecção do telopeptídeo carboxiterminal de ligação cruzada do colágeno I (CTX-I). Embora a avaliação dos níveis séricos desse marcador não seja um preditor definitivo do desenvolvimento de MRONJ, este pode sugerir uma previsão a uma cirurgia oral. Esse exame demonstra especificamente a degradação do colágeno tipo 1, predominante no osso (Chaves et al., 2018).

As concentrações elevadas de CTX-I indicam que a reabsorção óssea está aumentada. Por outro lado, os níveis séricos de CTX-I tendem a cair durante a terapia com agentes anti-reabsortivos ósseos, e níveis séricos de CTX-I < 150 pg/mL podem estar associados à ocorrência de MRONJ (Chaves et al., 2018).

O quadro 3 apresenta os valores de CTX-I (pg/ml) associando-os ao risco de MRONJ e também sugere possíveis formas de atuação do médico dentista considerando-se o tempo de uso e risco de MRONJ (Chaves et al., 2018).

Valores de CTX-I	Risco de Osteonecrose
Abaixo de 150 pg/ml	Risco elevado de osteonecrose
Acima de 150 pg/ml	Risco moderado de osteonecrose
Acima de 300 pg/ml	Risco mínimo de osteonecrose

Figura 9: Valores de CTX-I e risco de MRONJ (QUEIROZ, T. P., PAULA, A., & FALONI, D. S., 2018).

No entanto, outros marcadores bioquímicos da remodelação óssea podem ser utilizados para avaliar os níveis de formação e reabsorção óssea. Estes são apresentados em anexo no quadro nº4 (Chaves et al., 2018).

Formação Óssea	
Exame	Deteccção
Fosfatase alcalina óssea	Soro
Osteocalcina	
Pró-peptídeo amino terminal do pró-colágeno tipo1 (P1NP) Pró-peptídeo carboxiterminal do pró-colágeno tipo1 (P1CP)	
Reabsorção Óssea	
Exame	Deteccção
Hidroxiprolina	Urina
Interligadores do Colágeno (<i>cross-links</i>):	Soro
• N-telopeptídeo (NTx) • C-telopeptídeo (CTX)	
Fosfatase ácida tartarato-resistente	Soro

Figura 10: Marcadores bioquímicos da formação e da reabsorção óssea (QUEIROZ, T. P., PAULA, A., & FALONI, D. S., 2018).

Até à data, nenhum marcador é considerado critério de decisão absoluto, para submeter ou não o paciente ao uso de anti-reabsortivos a qualquer procedimento dentário invasivo (Chaves et al., 2018).

Por consequência, a prevenção revela ser um benefício adicional na consulta de medicina dentária precoce, quando o uso de terapia anti-reabsortiva ou antiangiogénica é considerada. O paciente é deste modo informado do baixo risco associado a essas terapias medicamentosas, e do risco incorrido por não passar por medidas preventivas recomendadas antes de consentir no tratamento (Ruggiero et al., 2014).

2.2.8 Tratamento

O tratamento do MRONJ visa o restabelecimento da qualidade de vida do paciente através da educação do paciente para controle da dor e infeção secundária, prevenindo a extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose (Chaves et al., 2018).

Nos dias de hoje, não há nenhum algoritmo de tratamento definido, mas os achados de revisões sistemáticas de estratégias de tratamento do MRONJ sugerem que as abordagens

terapêuticas específicas do cada estágio têm uma base científica sólida (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Devido à relação risco benefício dos procedimentos odontológicos e ao risco de MRONJ, é útil distinguir três tipologias de tratamentos dentários:

- (i) Indicadas, que são necessárias para prevenir o risco de MRONJ;
- (ii) Possíveis, que são consideradas irrelevantes em relação ao risco de MRONJ;
- (iii) Medicamentos relacionados ao risco de MRONJ que estão contraindicados, pois estão associados a um risco reconhecido de MRONJ (Fede et al., 2018).

É da responsabilidade do médico fornecer todas as informações relevantes sobre o risco de desenvolver MRONJ, em pacientes prestes a iniciar tratamentos com medicamentos anti-reabsortivos (AR) e/ou antiangiogênicos (AA) (Fede et al., 2018).

Além disso, é também dever de médico aconselhar os pacientes sobre a relevância de um exame prévio com um especialista em saúde oral com o objetivo de avaliar a necessidade de tratamentos dentários preventivos. Isto é, antes do início, durante e após o tratamento com tal medicação, deveria ser feito uma avaliação a fim de se eliminar qualquer surto infeccioso, que poderia contribuir para a evolução desta patologia (Fede et al., 2018).

As várias estratégias de tratamento incluem a administração de antibióticos, lavagens orais com colutórios antibacterianos, controlo da dor, desbridamento cirúrgico ou ressecção para palição a longo prazo da infeção e dor, remoção sequencial de sequestro, no caso de envolvimento extenso poderá exigir uma grande área desbridamento para incluir uma mandibulectomia segmentar e maxilectomia parcial, reconstrução mandibular e cobertura das áreas expostas com retalhos teciduais. A terapia com oxigénio hiperbárico (OHB), a ressecção óssea guiada por fluorescência e a laserterapia de baixa intensidade também foram estudadas como ferramentas terapêuticas (Fliefel et al., 2015).

É de extrema importância, termos em conta aquando da decisão terapêutica, que esta dependerá de vários fatores, incluindo a condição geral do paciente, a idade fisiológica, a expectativa de vida e a importância da alteração da qualidade de vida em decorrência da sua doença (Kallel et al., 2015).

2.2.8.1 Objetivos do tratamento

Os principais objetivos do tratamento para pacientes em risco de desenvolver ou que têm MRONJ, são entre muitos, o de preservar a sua qualidade de vida, por intermédio de educação e tranquilização do paciente, bem que através do controlo da dor, do controlo da infeção secundária, prevenção da extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose (Ruggiero et al., 2014).

2.2.8.2 Avaliação oral e outras medidas preventivas

Vários estudos têm vindo a demonstrar, a necessidade de uma triagem ou avaliação dentária prévia, antes e durante o início do tratamento com qualquer medicação relacionados ao MRONJ. Tal atitude, pode reduzir significativamente a ocorrência deste evento adverso (Fede et al., 2018).

Quando em consulta com pacientes, é da responsabilidade do médico dentista avaliar com precisão os fatores de risco que possam levar ao desenvolvimento do MRONJ e sugerir uma estratégia para remover esses fatores (Fede et al., 2018).

Deste modo, torna-se essencial que o médico faça uma breve historia clínica assim bem que um exame oral minucioso, de modo a identificar possíveis infeções dentárias locais, especialmente aquelas que envolvam osso, como a periodontite marginal e a periodontite apical (Otto et al., 2018).

No caso em que uma terapia anti-reabsortiva seja necessária, é benéfico o paciente já ter sido submetido aos tratamentos dentários necessários, de modo a que haja uma menor probabilidade de atraso na terapia anti-reabsortiva, mas também uma menor pressão de tempo para o médico dentista em questão (Otto et al., 2018).

Dimopoulos et al. (2009) sublinharam a importância do tratamento dentário prévio a tratamento com medicamentos relacionados com o MRONJ. Tal medida preventiva primária subsequentemente produziu uma redução de um terço da incidência de MRONJ nos pacientes inscritos.

2.2.8.3 Gestão conservadora

Abordagens de tratamentos conservadores incluem manter uma boa higiene oral, eliminar qualquer tipo de doenças dentárias e periodontais ativas, e aplicação de colutórios orais antibacterianos tópicos e antibioticoterapia sistêmica, conforme indicado (Khan et al., 2015).

Tais estratégias podem ser usadas nos casos em que não há progressão óbvia da doença, dor descontrolada ou descontinuação de terapias como resultado do MRONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2.2.8.4 Tratamento cirúrgico

Evidências recentes sugerem que a cirurgia é eficaz na redução da dor em pacientes com MRONJ, e que dessa forma, conduz à sua resolução. A cirurgia é consequentemente indicada para pacientes com MRONJ cuja doença não responde, ou é inesperável que responda a abordagens conservadoras (Bedogni et al., 2011).

Deveremos abordar estes tratamentos cirúrgicos, seguindo determinados princípios cirúrgicos. Os que se seguem foram propostos numa remoção de osso necrótico num grupo de pacientes, no qual se optou por “um retalho mucoperiosteal de espessura total, alto e estendido para revelar toda a parte óssea exposta, além das margens livres de doença. A ressecção do osso afetado deve ser estendida horizontalmente e inferiormente a fim de alcançar o osso de aparência saudável. Finalmente bordos afiados devem ser suavizados e a cicatrização deve ser feita por primeira intenção através dos tecidos moles, atingindo uma correta mobilização assim que uma sutura adequada para facilitar uma cicatrização sem tensão da mucosa” (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

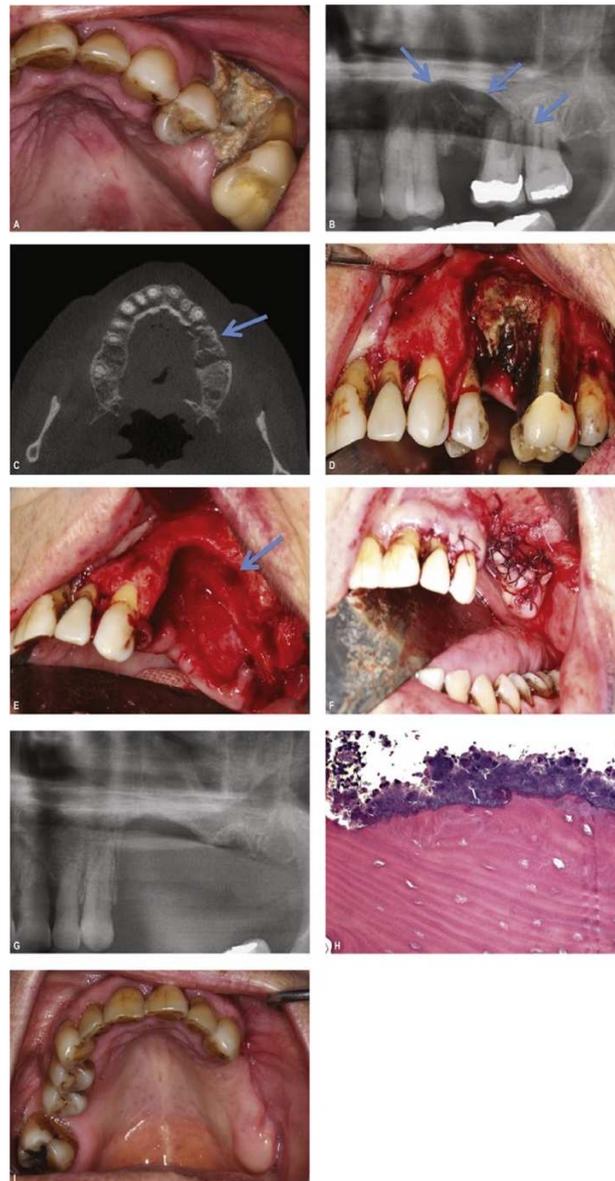


Figura 11: Exemplo de caso bem sucedido de um paciente com osteonecrose da mandíbula. A. Um paciente que recebeu baixa dose de ácido alendrônico por mais de 3 anos apresentou osso clinicamente exposto na região da maxila direita. O dente 25 foi extraído 13 meses antes de esta fotografia ter sido tirada. Os dentes 24 e 26 tinham mobilidade. B. Achados radiológicos. Secção de radiografia panorâmica do paciente mostrando alvéolo não curado do dente 2.5, e lesão radiotransparente envolvendo o processo alveolar de região. C. Tomografia computadorizada por feixe cônico. Um grande sequestro é visto correspondendo ao processo alveolar superior esquerdo. D. Pré-operatório. Exploração mostrando demarcação de sequestro (NICOLATOU-GALITIS, O., SCHIØDT, M., MENDES, R.A., RIPAMONTI, C., HOPE, S., DRUDGE-COATES, L., NIEPEL, D., VAN DEN WYNGAERT, T., 2019)

Durante os procedimentos cirúrgicos, é aconselhável utilizar anestesia local, sem adrenalina, para realizar um retalho de espessura total, e suturar sobre o tecido mole, livre de tensão, de modo a promover uma cicatrização por primeira intenção (Fede et al., 2018).

Quanto ao uso de equipamento cirúrgico, os ultrassons são preferíveis para a manipulação óssea, não obstante que atualmente, os instrumentos convencionais não pareçam aumentar o risco de MRONJ, apesar de sua natureza mais invasiva (Bedogni et al., 2013).

A terapia medicamentosa pós-operatória é acompanhada por um colutório oral de clorhexidina 3 vezes ao dia por 15 dias, e tratamento promotor de crescimento, como gel contendo ácido hialurônico, três vezes ao dia por 15 dias. As suturas podem ser removidas entre o sétimo e o décimo dia após a intervenção. Posteriormente, a avaliação clínica periódica deve continuar com um cronograma preciso aos 3, 6 e 12 meses, durante o primeiro ano de acompanhamento. Quando várias exodontias são necessárias, seria desejável proceder um dente de cada vez, particularmente quando os medicamentos relacionados ao MRONJ não foram suspensos (Fede et al., 2018).

2.2.8.5 Tratamento adjuvante

Além das opções estabelecidas para tratamentos conservadores ou cirúrgicos, vários tratamentos adjuvantes para MRONJ foram investigados. Dos quais, re-incluem, desbridamento cirúrgico assistido por laser, também chamado de laserterapia de baixa intensidade. Este procedimento consiste na remoção de tecido não viável, exsudado e de resíduos estranhos, de forma a minimizar a infecção da ferida a fim de impulsionar a cicatrização (Khan et al., 2015).

Temos também aplicação de óleos de ozônio, óleo com propriedades antioxidantes, oxigenantes e regeneradoras, desenhado especialmente para melhorar o processo de reparo, oferecendo uma máxima atividade regeneradora dos tecidos (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Enfim, os fatores de crescimento ricos em plaquetas ou derivados de plaquetas fazem parte de uma das opções, surgem como uma técnica inovadora e vantajosa que tem apresentado

resultados promissores e significativos na regeneração tecidual e cicatrização de lesões (Fede et al., 2018).

No entanto, estas técnicas têm produzido resultados conflitantes e ainda não foram corretamente avaliadas em ensaios clínicos controlados a fim de podermos utilizá-los sem qualquer adversidade (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2.2.8.6 Tratamento emergente

Recentemente, vários tratamentos inovadores têm surgido. Entre estes, encontramos, os fatores de crescimento tais como o VEGF, responsáveis por induzir a angiogênese e osteoblastogênese no local da lesão, promovendo a cicatrização do tecido mole, e lasers cirúrgicos, usados para ressecções ósseas (Domah et al., 2018).

A ozonoterapia aumenta a concentração de hemoglobina e o número de glóbulos vermelhos na necrose avascular. O oxigênio hiperbárico tem vários benefícios celulares, incluindo a cicatrização de feridas por meio da promoção da angiogênese nas periferias da ferida, formação de colágeno e diminuição da adesão de leucócitos (Gill et al., 2004).

E por fim, o tocoferol e a pentoxifilina usados em conjunto com as tetraciclinas aliviam os sintomas dos pacientes e diminuem as áreas do osso exposto. A pentoxifilina aumenta a distribuição de oxigênio aos tecidos aumentando o fluxo sanguíneo, diminuindo a viscosidade do sangue e aumentando a flexibilidade celular. O tocoferol melhora a função endotelial pela sua potente ação de eliminação dos radicais livres de oxigênio que causam necrose (Domah et al., 2018).

Ainda assim, é fundamental referir que não existe evidência suficiente disponível para apoiar qualquer uma dessas modalidades de tratamento (Fliefel et al., 2015).

2.2.8.7 Estratégias de tratamento específico ao estadió

São considerados pacientes “de risco”, aqueles que poderão vir a desenvolver MRONJ devido a um histórico de exposição com um medicamento anti-reabsortivo ou antiangiogénico.

É fundamental que estes pacientes sejam informados sobre os riscos de desenvolver esta patologia, os seus sinais e sintomas, não esquecendo os tratamentos que se adequam a esta (Gavaldá & Bagan, 2016).

Estratégias específicas para cada estadio desta patologia foram implementadas. Estas poderão ir de estadio 0 a estadio 3 consoante as características patológicas que os pacientes apresentarem (Ramaglia et al., 2018).

No estadio 0, os pacientes não beneficiam de nenhuma terapêutica específica. Deverão ser somente informados acerca de medidas preventivas e educacionais e terão que gerir de forma conservadora fatores locais, como cáries e doença periodontal. Em caso de dor, poderemos incluir o uso de medicamentos para dor crónica e controlo de infeção por intermédio de analgésicos e antibióticos, quando indicados. Estes pacientes necessitarão de ser monitorizados mais rigorosamente, dado o potencial de progressão para um estágio mais elevado da doença. Outro aspeto fundamental neste estadio, será considerar outros diagnósticos diferenciais (Ruggiero et al., 2014).

Pacientes de estadio 1, estão por norma assintomáticos e sem sinais de infeção (Kallel et al., 2015). Estes beneficiarão de tratamentos médicos, incluindo o uso de lavagens antimicrobianas por via oral, como a clorexidina 0,12%. Nenhum tratamento cirúrgico imediato é necessário (Ruggiero et al., 2014).

No caso de pacientes de estadio 2, optamos pelo uso de lavagens antimicrobianas orais em combinação com terapia analgésica e antibiótica. Embora a infeção local dos ossos e partes moles não seja considerada a principal etiologia deste processo, a colonização do osso exposto é uma ocorrência muito comum. A maioria dos microrganismos isolados são sensíveis aos beta-lactâmicos. Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e a eritromicina têm sido usados com sucesso em pacientes que são alérgicos à penicilina. Culturas microbianas devem ser analisadas e o esquema antibiótico deve ser ajustado em conformidade. No entanto, a formação de biofilme na superfície do osso exposto pode ser responsável pela falha das terapias antibióticas sistémicas descritas em alguns casos. Nesses casos, a terapia operatória direcionada a reduzir o volume de osso necrótico pode servir como um complemento benéfico à terapia antibiótica (Ruggiero et al., 2014).

Finalmente, os pacientes em estadio 3, podem apresentar fístulas cutâneas ou mucosas até ao osso, infeções dolorosas com eritema local, mas ainda, extensão do osso necrótico para

alem da região do osso alveolar, fraturas patológicas, fistulas extra-orais, comunicações oral-antral ou oral-nasal e osteólise (Kallel et al., 2015). Nestes casos, os pacientes beneficiarão de desbridamento, incluindo ressecção, em combinação com antibioticoterapia, que pode oferecer palição de longo prazo com resolução de infeção aguda e dor. Poderão também necessitar de ressecção e reconstrução imediata com placas de reconstrução ou obturadores (Ruggiero et al., 2014).

2.2.8.8 Necessidade de trabalho em equipa multidisciplinar

Embora se conheçam os benefícios e limitações de determinados tratamentos, que podem estar na origem do MRONJ, é indispensável que se estabeleça uma importante consideração quanto a sua segurança. De forma a otimizar o uso destes agentes na prática clínica, analisando o seu risco associado de maneira a que alcancemos os melhores resultados para pacientes com esta patologia, torna-se primordial uma abordagem multidisciplinar que envolva médicos dentistas, enfermeiros, médicos mais precisamente oncologistas, cirurgiões maxilofaciais, não esquecendo o paciente (Otto et al., 2018).

O comité especial da AAMOS, defende uma abordagem multidisciplinar para o tratamento de pacientes que beneficiaram de tratamentos com medicações anti-reabsortivas ou anti-angiogénicas (Ruggiero et al., 2014).

Embora seja imprescindível estar consciente da patologia, assim que se entenderem quais os pacientes com maior probabilidade de virem a ser afetados, é crucial que o médico dentista esteja ciente das várias ferramentas educacionais disponíveis, não superestimando o risco desta condição e restringindo determinados cuidados (Nicolatou-Galitis et al., 2018).

A falta de comunicação entre prestadores de cuidados de saúde, pode resultar em mal-entendidos sobre as razões e riscos do tratamento, fazendo com que esses mal entendidos, levem a informações contraditórias dadas ao paciente e que este por sua vez, possa em ultima instância comprometer a confiança depositada no médico dentista acerca do tratamento proposto, levando a resultados de saúde inferiores (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

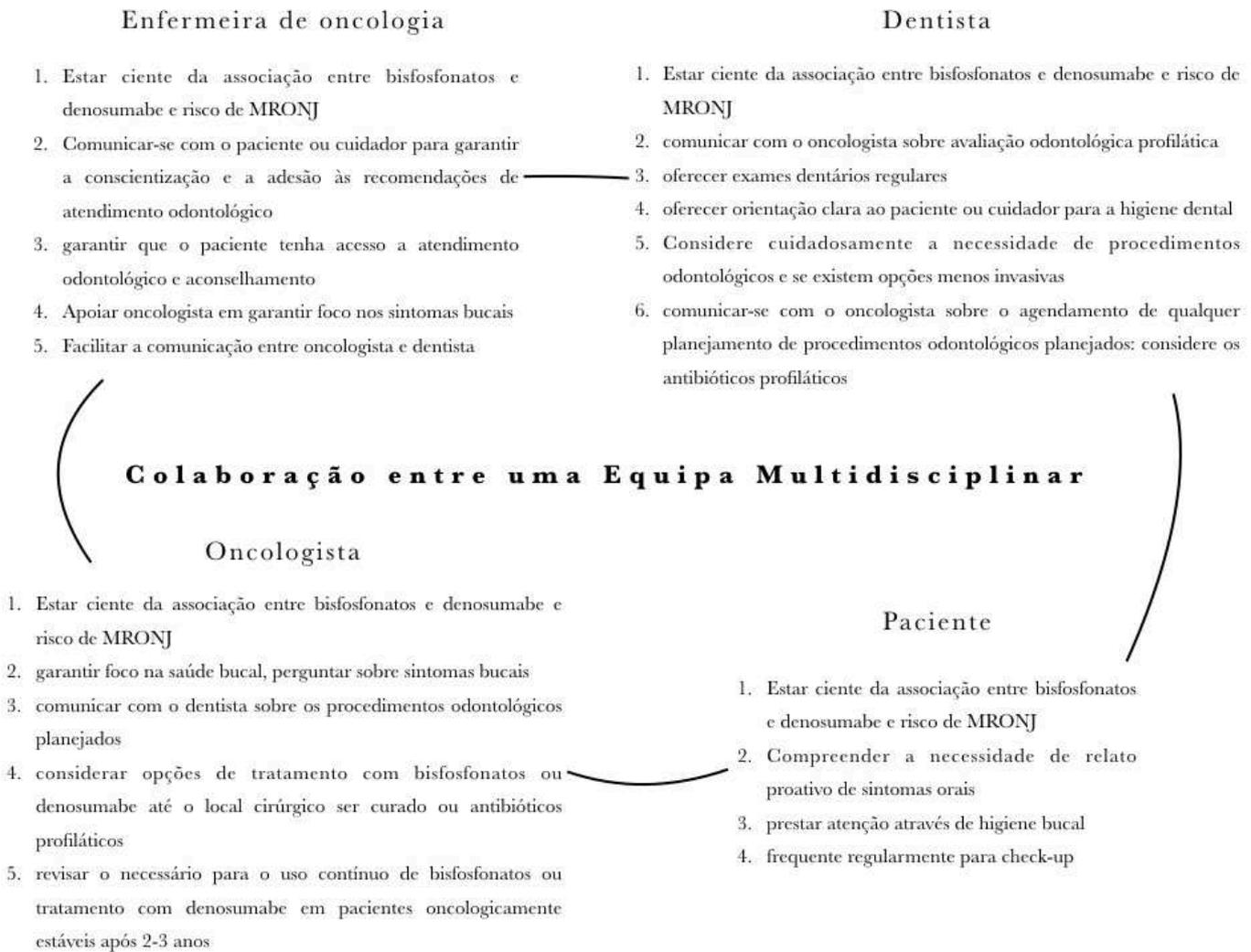


Figura 12: Abordagem multidisciplinar para prevenir o risco de MRONJ. [Adaptado de (OTTO, S., PAUTKE, C., WYNGAERT, T. VAN DEN, NIEPEL, D., & SCHIØDT, M., 2018.)]

2.2.9 Futuro e Prognóstico

O MRONJ continua a ser um tema de pesquisa e debate entre as comunidades médicas e odontológicas. Uma melhor compreensão de como o tratamento com bisfosfonatos, DMAB ou outros medicamentos, interagem com eventos desencadeantes, como infecções orais ou traumas, ajudará a otimizar a prevenção e o tratamento do MRONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

3. CONCLUSÃO

Os fármacos anti-reabsortivos e antiangiogénicos são amplamente utilizados nos dias de hoje, em diversas patologias, tais como osteoporose, doença de Paget ou ainda metástases ósseas resultantes de neoplasias sólidas. Apesar dos excelentes resultados apresentados nos tratamentos destas patologias, estes medicamentos têm efeitos colaterais, nomeadamente a ONJ.

Diante das últimas revisões bibliográficas, verificou-se que a denominação de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BF (BRONJ) foi alterada em 2014, pela AAOMS para osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ). Isto reflete, que atualmente a osteonecrose não é exclusiva a uma terapia com BF, mas bem pelo contrário, já é distintamente associada a outro tipo de medicação tal como o DMAB e medicação antiangiogénica.

Até agora, a sua etiologia não é ainda totalmente conhecida, no entanto, considera-se que a sua origem poderá ser multifatorial, associada a um conjunto de fatores de risco, pelo qual, medidas preventivas serão necessárias de modo a contornar esta patologia. Melhorias na comunicação entre os profissionais de saúde, são necessárias para identificar barreiras à prevenção e à gestão ideal do MRONJ. Estas devem ser feitas por uma equipa multidisciplinar, abrangendo profissionais de saúde, dentistas e os seus pacientes. Priorizando deste modo a qualidade de vida do paciente e o controle da sua doença.

Apesar da crescente consciencialização do MRONJ dentro da comunidade médica, há falta de estudos clínicos prospetivos em grande escala neste campo de rápida evolução. Discutir medidas preventivas com os pacientes e implementá-las, tanto antes como durante o tratamento, torna-se a melhor opção para reduzir o risco de MRONJ.

Futuramente, mais evidência de ensaios clínicos será necessária, pois nos dias de hoje ainda não está claro qual a sequência ideal de tratamento que cada médico deve seguir. Embora a AAOMS tenha proposto guidelines para a abordagem terapêutica do MRONJ, existe ainda muita controvérsia quanto ao seu tratamento, que continua a ser difícil e nem sempre eficaz. Permanece assim a necessidade de dados robustos para orientar os profissionais de saúde numa melhor toma de decisões.

4. BIBLIOGRAFIA

- Abi Najm, S., Lesclous, P., Lombardi, T., Bouzouita, I., Carrel, J. P., & Samson, J. (2008). Ostéonécrose des maxillaires dues aux bisphosphonates : mise au point, *14*(1), 5–18. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1051/mbcb/2008015>
- Accb, F., & Avm, F. (2016). Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica. *Atas de Ciências Da Saúde*, *4*(1), 12–22.
- Aljohani, S., Gaudin, R., Weiser, J., Tr, M., Ehrenfeld, M., Kaeppler, G., Otto, S. (2018). Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, *46*, 1515–1525. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.05.046>
- Aljohani, S., Troeltzsch, M., Hafner, S., Kaeppler, G., Mast, G., & Otto, S. (2019). Surgical treatment of medication - related osteonecrosis of the upper jaw: Case series. *Oral Diseases*, *25*, 497–507. <https://doi.org/10.1111/odi.12992>
- Allen, M.R., 2011. The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology* *99*, 8–17. <http://dx.doi.org/10.1007/s10266-010-0153-0>.
- Antunes, H. S., Caldas, R. J., Caramori, F., Granzotto, N., Mello, W., & Janeiro, R. De. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw. *Brazilian Journal of Dentistry*, *75*, 1–2. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.18363/rbo.v75.2018.e1103>
- Badel T, Pavicin IS, Carek AJ, Rosin-Grget K, Grbesa D. (2013) Pathophysiology of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate. *Coll Antropol*, *37*:645–51.
- Bala Y, Farlay D, Chapurlat R, Boivin G. (2011) Modifications of bone material properties in postmenopausal osteoporotic women long-term treated with alendronate. *Eur J Endocrinol*. *165*, 647-55. <http://doi.org/10.1530/EJE-11-0333>.
- Barba-Recreo, P., Del Castillo Pardo de Vera, J. L., Georgiev-Hristov, T., Ruiz Bravo-Burguillos, E., Abarrategi, A., Burgueno, M., & García-Arranz, M. (2015). Adipose-

- derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 43, 1161–1168. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.04.026>
- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates : Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48, 677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Bast, F., Groß, A., Hecht, L., & Schrom, T. (2013). Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Wspolczesna Onkol*, 17(3), 281–285. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35275>
- Bedogni A, Saia G, Bettini G, et al. (2011) Long-term outcomes of surgical resection of the jaws in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *Oral Oncol*. 47 (5), 420-424. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.02.024>
- Bedogni A., Campisi G., Fusco V., and Agrillo A. (2013) “Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull’osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e sua prevenzione”, SICMF-SIPMO,” SICMF-SIPMO, ISBN 978 88 6787 000.
- Bonacina, R., Mariani, U., Villa, F., & Villa, A. (2011). Preventive Strategies and Clinical Implications for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review of 282 Patients. *J Can Dent Assoc*, 77, 1-7.
- Bramati, A., Girelli, S., Farina, G., Chiara Dazzani, M., Torri, V., Moretti, A., La Verde, N. (2015). Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab*, 33, 119–124. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0566-x>
- Brozoski, M. A., Traina, A. A., Cristina, M., & Deboni, Z. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Rev Bras Reumatol*, 52(2), 260–270.
- Ceponis, P., Keilman, C., Guerry, C., & Freiburger, J. J. (2016). Hyperbaric oxygen therapy and osteonecrosis. *Oral Diseases*, 23(2), 141-151. <https://doi.org/10.1111/odi.12489>

- Chaves R. A. C., Queiroz, T. P., Paula, A., & Faloni, D. S. (2018). Bifosfonatos e Denosumabes : mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, 21(2), 66–79. <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2018.v21i2.483>
- Cincurá, l., santos, s., pereira, r. P., milton, j., gusmão, r., & duarte, o. (2016). Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. *Revista Bahiana de Odontologia*, 7(1), 22–30. <https://doi.org/2238-2720revbahianaodonto.v7i1.706>
- Coelho, A. I., Gomes, P. D. S., & Fernandes, M. H. (2010). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 51(2), 95–101. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70093-5)
- Coelho, A. I., Gomes, P. D. S., Fernandes, M. H., & Fernandes, M. H. (2010). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos . Parte II: Linhas de Orientação na Consulta de Medicina Dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 51(3), 185–191. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70008-X](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70008-X)
- Dahiya N, Khadka A, Sharma AK, Gupta AK, Singh N, Brashier DB. (2015) Denosumab: A bone antireorptive drug. *Med J Armed Forces India*. 71(1), 71-5. <http://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.02.001>.
- Dannemann, C., Grätz, K. W., Zwahlen, R. A. (2008). Ostéonécrose maxillaire associée aux biphosphonates (ONB). *Rev Mens Suisse Odontostomatol*, 118, 119–123.
- Dimopoulos M. A., Kastiris E., Bamia C. et al., Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid,” *Annals of Oncology*, vol. 20, no. 1, pp. 117– 120, 2009. <http://doi.org/10.1093/annonc/mdn554>.
- Dodson, T. B. (2015). The Frequency of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw and Its Associated Risk Factors Thomas. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of NA*. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.003>

- Domah, F., Shah, N., Domah, J. R. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw – a current review pdf.pdf. *Oral Surgery, 11*, 250--258. <https://doi.org/doi:10.1111/ors.12329>
- Endo, Y., Kumamoto, H., Nakamura, M., & Sugawara, S. (2017). Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biol. Pharm. Bull.*, *40*(6), 739–750. <https://doi.org/10.1248/bpb.b16-01020>.
- Fede, O. Di, Panzarella, V., Mauceri, R., Fusco, V., Bedogni, A., Muzio, L. Lo, Campisi, G. (2018). The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Research International*, 2684924. <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/2684924>
- Fliefel, R., Tro, M., Ku, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients : a systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgeons.*, *44*, 568–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>
- Gavaldá, C., & Bagan, J. V. (2016). Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal*, *21*(3), 260–270. <https://doi.org/10.4317/medoral.21001>
- George, E. L., Lin, Y., & Saunders, M. M. (2018). Bone Reports Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a mechanobiology perspective. *Bone Reports*, *8*, 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.03.003>
- Gill A. & Bell CN. (2004) Hyperbaric oxygen: its uses, mechanisms of action and outcomes. *QJM*, *97* (7), 385–95. <http://doi.org/10.1093/gimed/hch074>
- Goytia, R. N.; Salama, A.; Khanuja, H. S. (2009) Bisphosphonates and osteonecrosis: potential treatment or serious complication? *Orthopedic Clinics of North America*, v. 40, n. 2, 223-234. <https://doi.org/10.1016/j.ocl.2008.12.002>
- Grisar, K., Schol, M., Schoenaers, J., Dormaar, T., Coropciuc, R., & Poorten, V. Vander. (2016). Osteoradionecrosis and osteonecrosis of the jaw : similarities and differences. *International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, *45*(12), 1592–1599. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.06.016>

- Gunepin, M., Derache, F., Jaureguibery, J. De, Gisserot, O., Cathelinaud, O., Bédruone, B., & Rivière, D. (2013). Mise au point Ostéonécroses des maxillaires dues aux bisphosphonates administrés par voie intraveineuse : incidence et facteurs de risque. *Med Buccale Chir Buccale*, 19, 21–31. <https://doi.org/10.1051/mbcb/2012049>
- Gupta, S., Gupta, H., Mandhyan, D., & Sanjeev, S. (2013). Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *National Journal of Maxillofacial Surgery*, 4(2), 151–158. <https://doi.org/10.4103/0975-5950.127643>
- Ha Kim, J., & Kim, N. (2014). Regulation of NFATc1 in Osteoclast Differentiation. *J Bone Metab*, 21, 233–241. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2014.21.4.233>
- Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. (2012). Denosumab : mechanism of action and clinical outcomes. *The International Journal of Clinical Practise*, 66(12), 1139–1146. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12022>
- Herlofson, B. B., Kjølle, G. K., Westgaard, K. L., Løndalen, A. M., & Bruland, Ø. S. (2018). Osteonecrosis of the Jaw in a Patient With Bone Metastatic Prostate Cancer After Long-term Bisphosphonate Treatment With Severe Deterioration Following Radium-223. *Clinical Genitourinary Cancer*, 16(5), 328–331. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2018.05.003>
- Ibrahim, H., Najm, M. S., Treister, N. S., & Solomon., D. H. (2012). Resource Utilization in Patients with Bisphosphonate - Associated Osteonecrosis of the Jaw. *MDJ*, 9(2), 218–228.
- Inada, A., Hosohata, A., Oyama, S., Niinomi, I., Mori, Y., Yamaguchi, Y., Iwanaga, K. (2019). Evaluation of medication-related osteonecrosis of the jaw using the Japanese Adverse Drug Event Report database. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 15, 59–64. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.s176620>
- Kallel, A., Briki, S., Feki, J., & Frikha, M. (2015). L ' ostéonécrose des maxillaires sous bipohosphonates : rapport de 15 cas et revue de la littérature L ' ostéonécrose des maxillaires sous bipohosphonates : rapport de 15 cas et revue de la littérature. *J. TUN ORL*, 33.

- Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research*, 94(4), 534–539. <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>
- Khajuria, D. K., Razdan, R., & Mahapatra, D. R. (2011). Drugs for the management of osteoporosis: a review. *Rev Bras Reumatol*, 51(4), 365–382.
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., Mccauley, L. K., Ryan, F. O., Brown, J. P. (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>
- Kim, J., Landayan, M.E.A., Lee, J., Tatad, J.C.I., Kim, S., Kim, M., Cha, I., 2016. Role of microcracks in the pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Clin Oral Investig* 20 (8), 2251–2258. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-016-1718-2>.
- Lamy, O., Gonzalez-rodriguez, E., Stoll, D., & Aubry-Rozier, B. (2017). DénoSumab en routine clinique : précautions à prendre avant, pendant et après. *Rev Med Suisse*, 13, 863–866.
- Magremanne M, Vervaeet C, Dufrasne L et coll. (2006) Bisphosphonates et ostéo(chimio)nécrose maxillo-mandibulaire. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 107, 423-8.
- Malan, J., Ettinger, K., Naumann, E., & Beirne, O. R. (2012). The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *MEDICAL MANAGEMENT AND PHARMACOLOGY UPDATE*, 114(6), 671–676. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.439>
- Manzano-Moreno, F.J., Ramos-Torrecillas, J., De Luna-Bertos, E., Ruiz, C., García- Martínez, O., 2015. High doses of bisphosphonates reduce osteoblast-like cell proliferation by arresting the cell cycle and inducing apoptosis. *J. Craniomaxillofac. Surg.* 43, 396–401. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.12.008>
- Mcleod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw : A historical and contemporary review. *The Surgeon*, 10(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>

- Metab, J. B. M., Bramati, A., Girelli, S., & Farina, G. (2014). Prospective, mono-institutional study of the impact of a systematic prevention program on incidence and outcome of osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonates for bone metastases. *J Bone Miner Metab*, 33(1), 119-124. <https://doi.org/10.1007/s00774-014-0566-x>
- Migliorati, C., Schubert, M., Peterson, D., & Seneda, L. (2005). Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of Mandibular and Maxillary Bone - An Emerging Oral Complication of Supportive Cancer Therapy. *American Cancer Society*, 104(1), 83–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.21130>
- Min Kim, K., Rhee, Y., Kwon, Y., Kwon, T., Lee, J. K., Kim, D., & 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/http://dx.doi.org/10.11005/jbm.2015.22.4.151>
- Miyazaki, T., Tokimura, F., & Tanaka, S. (2014). A review of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Patient Preference and Adherence*, 8, 463–471. <https://doi.org/10.2147/PPA.S46192>
- Nabih, O., & Benyahya, I. (2017). Case Report. *Journal of Medical and Surgical Research*, IV(3), 490–498 (2351-8200)
- Najm, S. A., Lysitsa, S., Lesclous, P., Lombardi, T., & Samson, J. (2005). Ostéonécrose des maxillaires chez. *La Presse Médicale*, 34(15), 1073–1077.
- Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Amaral Mendes, R., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 127(2), 117–135. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>
- Nicolatou-Galitis O & Migliorati C. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive Bone Targeting Agents (BTAs): the power of e-learning. *Ecancermedicalsecience*. 2018;12. ed77. <http://doi.org/10.3332/ecancer.2018.ed77>

- Oteri, G., Bramanti, E., Nigrone, V., & Cicciù, M. (2013). Decayed, Missing, and Filled Teeth Index and Periodontal Health in Osteoporotic Patients Affected by BRONJ: An Observational Study. *Journal Of Osteoporosis Volume*, 231289. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1155/2013/231289>
- Otto, S., Pautke, C., Wyngaert, T. Van Den, Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
- Peddi P, Lopez-Olivo MA, Pratt GF, Suarez-Almazor ME. (2013) Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev.*, 39(1), 97-104. <http://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.07.002>
- Pichardo SE & van Merkesteyn JP. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(3):272-8. <http://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.03.008>.
- Pillon F. & Soueidan A. (2014). Biphosphonates et ostéonécrose des mâchoires. *Actualites Pharmaceutiques*, 47(535), 48–50. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.02.011>
- Pimolbutr, K., Porter, S., & Fedele, S. (2018). Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naive Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *BioMed Research International*, (6), 1-14. <https://doi.org/10.1155/2018/8071579>
- Polymenidi, I., Trombetti, A., Carballo, S., (2014). Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates. *Revue Médicale Suisse*, 10, 1930–1934.
- Ramaglia L, Guida A, Iorio-Siciliano V, Cuozzo A, Blasi A, Sculean A. (2018) Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clin Oral Investig.*, 22, 597-615. <http://doi.org/10.1007/s00784-017-2325-6>.
- Reid, I. R., & Cornish, J. (2011). Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol*, 8(2), 90–96. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.181>

- Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., Grando, L. J., & A. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment, *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 84(1), 102–108. <https://doi.org/10.1016/j.bjorlp.2017.05.056>
- Ristow, O., Gerngroß, C., Schwaiger, M., Hohlweg-majert, B., Kehl, V., Jansen, H., Pautke, C. (2014). Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw : denosumab compared with bisphosphonates. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 52(4), 308–313. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.01.021>
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-majert, B., & 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>
- Rizzoli, R., Burlet, N., Cahall, D., Delmas, P. D., Fink, E., Felsenberg, D., ... Reginster, J. (2008). Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. *Bone*, 42, 841–847. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.01.003>
- Rogers, S. N., Palmer, N. O. A., Lowe, D., & Randall, C. (2015). United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis ☞. *British Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, 53(2), 176–182. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.11.008>
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6(2), 97–104. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.178742>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & Ryan, F. O. (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>

- Sampaio, F. C., Helena, H., Veloso, P., & Barbosa, N. (2010). Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre*, 51(1), 31–38.
- Sarin, J., Derossi, S. S., & Akintoye, S. O. (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Diseases*, 14, 277–285. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x>
- Schmouchkovitch, A., Remaud, M., Simon, H., Herry, H., & Toux, G. Le. (2018). Les médicaments inducteurs d ’ ostéonécroses des maxillaires. *La Presse Medicale*, 47(1), 19–33. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.10.009>
- Schioldt, M., Vadhan-raj, S., Chambers, M. S., Nicolatou-galitis, O., Politis, C., Coropciuc, R., Saunders, D. P. (2018). A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer* (2018), 26, 1905–1915. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00520-017-4003-2>
- Sharma, D., Ivanovski, S., Slevin, M., Hamlet, S., Pop, T.S., Brinzaniuc, K., Petcu, E.B., Miroiu, R., 2013. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc. Cell* 5, 1–8. <http://dx.doi.org/10.1186/2045-824X-5-1>
- Souza, L. N. De, Cristina, A., Antunes, R., Flávia, V., Mari, A., Paula, A., ... Alvarenga, R. L. (2009). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos : Revisão da Literatura e Apresentação de um Caso Clínico . *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 50(4), 229–236. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(09\)70023-8](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(09)70023-8)
- Sturrock, A., Preshaw, P. M., Hayes, C., & Wilkes, S. (2019). Perceptions and attitudes of patients towards medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a qualitative study in England. *BMJ OPEN*, 9, 1–7. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024376>
- Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., & Fizazi, K. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23, 1341–1347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>

- Vinitzky-Brener I, Ibáñez-Mancera NG, Aguilar-Rojas AM, Álvarez - Jardón AP. (2017). Knowledge of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws among Mexican dentists. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 22(1), 84–87. <https://doi.org/10.4317/medoral.21433>
- Wang, Q., Liu, J., Qi, S., Liao, X., Liu, D., & Pan, J. (2018). Clinical analysis of medication related osteonecrosis of the jaws : A growing severe complication in China. *Journal of Dental Sciences*, 13(3), 190–197. <https://doi.org/10.1016/j.jds.2017.12.003>
- Woo, S., Hellstein, J. W., & Kalmar, J. R. (2006). Annals of Internal Medicine Review Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws OF OF. *Annals of Internal Medicine*, 144(10), 753–761. Retrieved from <http://annals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/journals/aim/20115/>
- Zara, S., De Colli, M., di Giacomo, V., Zizzari, V.L., Di Nisio, C., Di Tore, U., Salini, V., Gallorini, M., Tetè, S., Cataldi, A., 2015. Zoledronic acid at subtoxic dose extends osteoblastic stage span of primary human osteoblasts. *Clin Oral Investig* 19, 601–611. <http://doi.org/10.1007/s00784-014-1280-8>