



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADO AO USO  
DE MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Carolina Antunes Thomé**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2015



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA**

**OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADO AO USO  
DE MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por  
**Ana Carolina Antunes Thomé**  
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

novembro de 2015



## **Agradecimentos**

Agradeço a todos as pessoas que de certa forma contribuíram para que este trabalho se realizasse.

Agradeço em especial a minha mãe, que apesar da distância, sempre esteve ao meu lado a dar-me forças nos momentos felizes e tristes. O seu apoio foi crucial para que eu concluísse mais esta etapa da minha vida. Seu amor incondicional e carinho me deixam cada vez mais forte e preparada para lutar pelos meus sonhos.

Ao meu querido pai, com imensa saudade. (*in memoriam*)

Aos meus irmãos, pela amizade e carinho. Obrigada por fazerem parte da minha vida.

A minha família que apoiou-me em tudo.

Ao meu namorado Ricardo Mata e família por todo o apoio e carinho

Aos amigos e colegas, pela amizade verdadeira e acolhimento. A amizade de todos foi muito importante para que eu chegasse até aqui.

A todos o meu profundo agradecimento.



## Resumo

A osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ) é uma doença óssea rara, grave e pode estar relacionada com vários medicamentos incluindo bisfosfonatos, medicamentos anti-angiogénicos e anti-reabsortivos, tal como denosumab. É um estado patológico caracterizado pela presença de uma área de exposição óssea necrótica na região maxilofacial com duração de mais de 8 semanas e que não tenham recebido radioterapia na região craniofacial. A exposição do osso pode ocorrer espontaneamente ou, como na maioria dos casos, até 80%, após um procedimento oral invasivo, extração dentária ou outras intervenções cirúrgicas envolvendo exposição óssea intraoral. O aumento do número de casos nos últimos anos pode ser explicado pelo aumento de pacientes tratados com todas essas drogas para doenças osteometabólicas (ou seja, osteoporose, osteogénese imperfeita) ou doenças neoplásicas (mieloma múltiplo, cancro de mama, próstata e renal). A patogénese não é totalmente compreendida, provavelmente estão envolvidos diferentes mecanismos, tais como inibição da diferenciação e função dos osteoclastos, diminuição da angiogénese e inflamação/infeção dos ossos da mandíbula. É muito importante a anamnese e gestão dos pacientes, devendo ser o mais detalhada e correta possível, não só para evitar a osteonecrose, mas também para programar todos os tratamentos necessários antes do início da terapia com esses medicamentos. Na prevenção da MRONJ os pacientes devem receber instrução de higiene oral, além de uma revisão dentária a cada 4 meses. O tratamento endodôntico, periodontal e de dentisteria são indicados para remover ou prevenir infeções odontogénicas. Procedimentos cirúrgicos são realizados em caso de dentes condenados. O objetivo do tratamento da MRONJ é aliviar os principais sinais e sintomas, bem como prevenir a progressão da exposição óssea por meio de antibioticoterapia e colutórios com clorexidina 0,12%. Existem duas diferentes opções de tratamento, através de medidas conservadoras ou abordagens cirúrgicas avançadas.

**Palavras-chave:** Osteonecrose da mandíbula, bisfosfonatos, denosumab, MRONJ.



## **Abstract**

The osteonecrosis of the jaws associated with the use of medications (MRONJ) is a rare but severe bone disease and may be associated with various medicines including bisphosphonates, antiangiogenic and anti-resorptive drugs, such as denosumab. It is a disease state characterized by the presence of an area of necrotic exposed bone in the maxillofacial region lasting more than eight weeks and who have not received radiation therapy to the craniofacial region. Bone exposure can occur spontaneously or as in most cases, up to 80% after an invasive procedure oral, dental extraction or other surgical procedures involving bone intraoral exposure. The increasing number of cases in recent years can be explained by an increase in all patients treated with these drugs for bone metabolic diseases (ie, osteoporosis, osteogenesis imperfecta) and neoplastic diseases (multiple myeloma, breast cancer, prostate and kidney). The pathogenesis is not fully understood, are most likely involved in various mechanisms, such as inhibition of osteoclast differentiation and function, decreased angiogenesis and inflammation / infection of the jaw bone. It is very important to clinical history and management of patients and must be the most detailed and correct possible not only to prevent osteonecrosis but also for programming all treatments required prior to beginning therapy with these drugs. In the prevention of MRONJ patients should receive oral hygiene instruction, and a dental revision every 4 months. Root canal treatment, periodontal and dentistry are indicated to remove or prevent odontogenic infections. Surgical procedures are performed in the case of convicted teeth. The goal of treatment is to relieve the MRONJ the main signs and symptoms and prevent the progression of bone exposure through antibiotics and mouthwash with chlorhexidine 0.12%. There are two different treatment options, through conservative measures or advanced surgical approaches.

**Keywords:** Osteonecrosis of the jaws, Bisphosphonates, Denosumab, MRONJ



## Índice Geral

Índice de Figuras.....	15
Índice de Tabelas.....	17
Lista de Abreviaturas.....	19
Introdução.....	21
Desenvolvimento.....	27
1) Osteonecrose Maxilar Relacionado ao uso de Medicamentos .....	27
2) Fisiopatologia .....	33
2.1 – Inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica.....	34
2.2 – Inflamação e Infecção.....	35
2.3 – Inibição da Angiogénese.....	38
2.4 – Outras Hipóteses	
2.4.1 – Toxicidade dos Tecidos Moles.....	39
2.4.2 – Disfunção Imune Inata ou Adquirida.....	39
3) Fatores de Risco para MRONJ	
3.1 – Fatores de Risco Relacionado à Medicação.....	41
3.1.1 – Risco de MRONJ em Pacientes com Cancro.....	42
3.1.2 – Risco de MRONJ em Pacientes com Osteoporose.....	46
3.1.2.1 – Risco para MRONJ em Pacientes com Osteoporose expostos a BPs Orais.....	49
3.1.2.2 - Risco para MRONJ em Pacientes com Osteoporose Expostos aos BPs IV ou Inibidores RANK-L.....	49



3.1.3 – Duração da Terapia Medicamentosa como Fator de Risco para MRONJ.....	51
3.2 – Fatores Locais.....	54
3.2.1 – Tratamento Cirúrgico.....	54
3.2.2 – Fatores Anatômicos.....	58
3.2.3 – Doença Oral Concomitante.....	59
3.3 – Fatores Demográficos, Sistêmicos e Outras Medicações.....	60
3.4 – Fatores Genéticos.....	62
4) Manejo de Pacientes Tratados com Medicamentos Anti-reabsortivos ou Anti-angiogênicos	
4.1 – Prevenção da MRONJ.....	63
4.2 - Suspensão da Terapia da Medicação de Risco Anterior à Extração Dentária ou Outros Procedimentos de Envolvem Lesões Ósseas (por exemplo, colocação de implantes, tratamento periodontal ou endodôntico)	
4.2.1 – Terapia Anti-reabsortiva para Osteoporose ou Osteopenia.....	67
4.2.2 – Pacientes Oncológicos em Terapia Mensal com Medicamento Anti-reabsortivo.....	68
5) Estratégias de Manejo	
5.1 – Pacientes Prestes a Iniciar Tratamento Anti-reabsorção IV ou Anti-angiogênico para a Terapia do Câncer.....	68
5.2 - Pacientes Prestes a Iniciar o Tratamento Anti-reabsortivo para a Osteoporose.....	70



5.3 - Pacientes Assintomáticos a Receber BPs IV ou Medicamentos Anti-angiogénicos para o Cancro.....	70
5.4 - Pacientes Assintomáticos a Receber Terapia Anti-reabsortiva para Osteoporose.....	72
5.5 – Pacientes com MRONJ Estabelecido.....	75
6) Estadiamento e Estratégias de Tratamento	
6.1 – Estágio.....	76
6.1.1 – Em Risco.....	79
6.1.2 – Estágio 0.....	79
6.1.3 – Estágio 1.....	80
6.1.4 – Estágio 2.....	81
6.1.5 – Estágio 3.....	81
6.2 – Estratégias de Tratamento Estágio-Específicos.....	81
6.2.1 – Em Risco.....	87
6.2.2 – Estágio 0.....	87
6.2.3 – Estágio 1.....	88
6.2.4 – Estágio 2.....	88
6.2.5 – Estágio 3.....	89
7) Reabilitação Protética.....	90
Conclusão.....	93
Bibliografia.....	94



## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – MRONJ Estabelecida .....	25
<b>Figura 2a e 2b</b> – Complicação MRONJ: osteonecrose da mandíbula com fístula extra-oral .....	25
<b>Figura 3</b> – Reconstrução 3D de lesão de ONJ (maxila e parede anterior do seio maxilar esquerdo) a partir de imagens de TC em um paciente com mieloma intravenoso tratado com bisfosfonatos .....	26
<b>Figura 4</b> – MRONJ que se desenvolveu espontaneamente 38 meses após a colocação de um implante dentário em uma mulher de 65 anos com osteoporose e que estava sendo tratada com alendronato. (A) Severa peri-implantite com secreção purulenta à sondagem ao redor do implante dental distal; não há ossos expostos. (B) Lesão radiolúcida ao redor do implante e fixação do osso distal. (C) A remoção do implante dentário com 26 × 17 milímetros de crista óssea necrótica.....	57
<b>Figura 5</b> – O que acontece no Estágio 0? A lâmina dura vai evitar que as células brancas do sangue infiltrem e o tecido de granulação é formado no alvéolo, resultando na cicatrização retardada e infecção persistente .....	80



## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Medicamentos relacionados MRONJ.....	27
<b>Tabela 2</b> - Prevalência de ONJ vs Duração da Terapia com BPs.....	52



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

BRONJ – Osteonecrose maxilar relacionado ao uso de bisfosfonatos

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

MRONJ – Osteonecrose maxilar relacionado ao uso de medicamentos

RANK-L – Ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B

DKK1 – Dickkopf1

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

SERM – Modulador seletivo do recetor de estrógeno

ATP – Adenosina trifosfato

BPs – Bisfosfonatos

OI – Osteogénese imperfeita

GCs – Glicocorticóides

IMiDs – Imunomoduladores

DMab – Denosumab

FDA - Food and Drug Administration

DMO – Densidade mineral óssea

HBO – Oxigenoterapia hiperbárica

CT – Tomografia computadorizada

SPECT/CT – Single-photon emission computed tomography / computed tomography

CHX - Clorexidina



## **Introdução**

A osteonecrose maxilar relacionada ao uso de bisfosfonatos (BRONJ) foi primeiramente descrita por Marx e Stern em 2002. A primeira grande série de casos de BRONJ foi publicada em 2003 por Marx e em 2004 por Ruggiero et al. (Kühl, Walter, Acham, Pfeffer, & Lambrecht, 2012), expondo alterações importantes associadas a utilização dos bisfosfonatos (Bergmeister, Gasser, & Lang, 2012; Olate, Uribe, Martinez, Almeida, & Unibazo, 2014), ocorrendo principalmente durante ou após o tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa com os agentes mais potentes, pamidronato e zoledronato (Bergmeister et al., 2012). Desde 2003 tem havido um número crescente de publicações sobre a BRONJ (Kühl et al., 2012).

O Comité Especial de medicamentos relacionado a osteonecrose maxilar, criado pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) (Tenore et al., 2014), indica a alteração do termo osteonecrose maxilar relacionado ao uso de bisfosfonatos (BRONJ) pelo termo osteonecrose maxilar relacionado ao uso de medicamentos (MRONJ) (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014). A mudança foi justificada para acomodar o crescimento do número de casos de osteonecrose da maxila e mandíbula associada a outro anti-reabsorativo (denosumab) e a terapias anti-angiogénicas (Ruggiero et al., 2014).

A osteonecrose dos maxilares é uma doença óssea incomum mas severa (Sigua-Rodriguez, Ribeiro, Brito, Alvarez-Pinzon, & Albergaria-Barbosa, 2014; Tenore et al., 2014), podendo estar relacionada a vários medicamentos, incluindo os bisfosfonatos (BPs), drogas anti-angiogénicas e anti-reabsorptivas tal como o denosumab (DMab), e recentemente foi incluído anticorpo monoclonal humano para o ligante do recetor ativador do fator nuclear-  $\kappa$ B (RANK-L) (Tenore et al. 2014). A osteonecrose mandibular (ONJ) é uma reação adversa rara, vista da administração de altas doses de bisfosfonatos endovenosos (Khajuria, Razdan, & Mahapatra, 2011), e o nível de evidência e a previsão de fatores de risco são relativamente baixos (Bernabei, Martone, Ortolani, Landi, & Marzetti, 2014).

O achado clínico mais comum da ONJ é uma área da mucosa ulcerada e com osso desvitalizado exposto (Migliorati, Schubert, Peterson, & Seneda, 2005), envolve possível infecção secundária, inchaço, lesões dolorosas e várias disestesias (Shannon,

Shannon, Modelevsky, & Grippo, 2011). O osso exposto tem uma descoloração amarelo-esbranquiçado, e as áreas ao redor dos tecidos moles muitas vezes ficam inflamados devido à infecção secundária e são dolorosas. A sondagem do osso é assintomática, e não há sangramento. A superfície exposta na fase inicial do processo é lisa, no entanto, com a progressão da osteonecrose, alguns pacientes desenvolvem uma superfície irregular e áspera, provavelmente devido a fratura do osso necrosado durante a mastigação (Migliorati et al., 2005).

A apresentação clínica da ONJ está relacionada com a deficiente higiene oral e, de forma mais grave, com a manipulação de tecidos da cavidade oral, como em extrações dentárias e procedimentos cirúrgicos menores nos maxilares (Olate et al., 2014).

Do ponto de vista patológico, a ONJ consiste de uma osteomielite crônica causada por microrganismos da cavidade oral, em especial *Actinomyces* (Bernabei et al., 2014).

A MRONJ pode realmente afetar a qualidade de vida dos pacientes, por isso é muito importante identificar imediatamente a patologia e os fatores de risco (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Pacientes com cancro e lesões ósseas primárias ou metastáticas, muitas vezes desenvolvem complicações ósseas sequenciais. Os pacientes com doenças ósseas metabólicas, tais como osteoporose e doença de Paget, têm diminuição semelhante da resistência óssea e aumentam a suscetibilidade da dor óssea e fratura. A ativação dos osteoclastos mediada por citocinas e produzidas pelas células tumorais, levam a perturbações do metabolismo normal do osso. As complicações podem incluir dor, fratura patológica, compressão da medula espinhal e hipercalcemia maligna (Ruggiero, Fantasia, & Carlson, 2006).

Desde o final dos anos de 1970, os bisfosfonatos têm sido parte da terapia oncológica, com os benefícios na redução significativa da dor óssea e complicações ósseas em pacientes com doença óssea metastática secundária ao mieloma múltiplo, cancro da mama ou cancro da próstata. Ao longo dos últimos anos, devido a crescente evidência clínica, a utilização dos bisfosfonatos aumentaram drasticamente,

especialmente em casos de osteoporose e, claro, também em doentes com metástases ósseas de todos os tipos de cancro (Bergmeister et al., 2012). Sua ação principal é inibir a reabsorção óssea, o que resulta em um aumento na densidade mineral óssea e uma redução do cálcio sérico (McLeod, Brennan, & Ruggiero, 2012).

A reabsorção óssea dá-se pela ação dos osteoclastos, que reabsorvem a matriz óssea através da secreção de ácido clorídrico, que dissolve o fosfato de cálcio e enzimas, como as colagenases e outras proteases. Após a ação dos osteoclastos no local da reabsorção óssea, os osteoblastos sintetizam osso novo (Khajuria et al., 2011).

O componente orgânico da matriz óssea consiste principalmente de fibras colagêneas tipo I produzidas pelos osteoblastos. A osteonectina, sialoproteína e osteocalcina são as principais proteínas secretadas pelos osteoblastos e incorporadas à matriz óssea (Khajuria et al., 2011).

Seguem-se dois estágios de mineralização mediados pelos osteoblastos, sendo que, no primeiro, ocorre a deposição de cristais de hidroxiapatita entre as fibras colágenas. Nesse processo de mineralização, a fosfatase alcalina localizada na membrana do osteoblasto desempenha um papel muito importante. No segundo estágio, a deposição adicional de minerais ocorre no local de reabsorção óssea. (Khajuria et al., 2011)

As metástases ósseas para o esqueleto axial, pélvis, fêmur e costelas são uma ocorrência comum para muitas doenças malignas. O principal mecanismo responsável pela osteólise nesses pacientes é a excessiva reabsorção do osso por osteoclastos. As células tumorais que metastizam para o osso produzem uma variedade de citocinas, tais como interleucinas, prostaglandinas, péptido relacionado com a hormona paratiróide, e fator de necrose tumoral. Estes agentes podem estimular os osteoclastos a reabsorver o osso de uma maneira descontrolada e resultam na destruição óssea (Ruggiero, 2011).

A doença lítica relacionada ao mieloma está agora a ser entendida como secundária ao aumento da atividade osteoclástica e diminuição da atividade osteoblástica. As células do mieloma são conhecidas por segregar ambos os estimuladores de ativação de osteoclastos tal como o ligante do recetor ativador do fator

nuclear  $\kappa$ B (RANK-L) e as moléculas solúveis, tais como Dickkopf 1 (DKK1) que inibem a atividade osteoblástica (Ruggiero, 2011).

Portanto, não é surpreendente que os bisfosfonatos, que são inibidores potentes da função dos osteoclastos, têm demonstrado eficácia clínica em todas estas doenças (Ruggiero, 2011).

Uma vez depositada sobre a superfície do osso, os bisfosfonatos são internalizados pelos osteoclastos, causando a interrupção da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Os bisfosfonatos têm também propriedades anti-angiogénicas, resultando em diminuição dos níveis de circulação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) (Ruggiero et al., 2006).

Apesar destas vantagens, a osteonecrose da mandíbula emergiu recentemente como uma complicação significativa em um subconjunto de pacientes que recebem esses fármacos (Ruggiero et al., 2006; Ruggiero, 2011). A constatação, com base em um número crescente de relatos de casos e avaliações institucionais, é que a terapia com bisfosfonatos pode causar exposição e necrose óssea isolada para as maxilas (Ruggiero, 2011).

A fim de diagnosticar os pacientes com MRONJ, todas as manifestações devem ser demonstradas: ausência de histórico de radioterapia ou doença metastática proeminente nos maxilares, paciente tratado ou ainda a ser tratado com medicamentos anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, exposição óssea (fig. 1) ou presença de fístula intra-oral ou extra-oral na região maxilofacial que persista por mais de 8 semanas (fig. 2a e 2b). Esta definição é totalmente clínica e a exposição óssea é um sinal tardio da doença (Tenore et al., 2014).

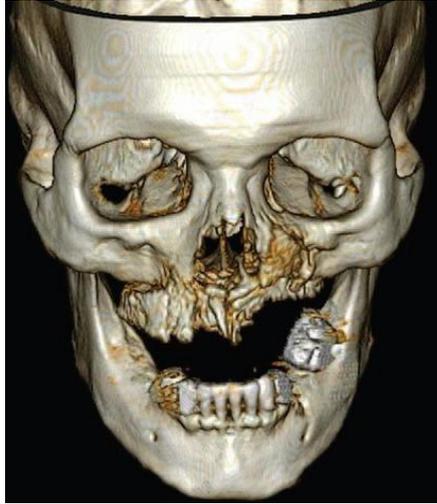


**Figura 1** - MRONJ Estabelecida.



**Figura 2a e 2b** - Complicação MRONJ: osteonecrose da mandíbula com fístula extra-oral

A figura 3 é uma impressionante reconstrução 3D de imagens tomográficas do crânio de um paciente com lesão osteonecrótica na maxila e destruição da parte anterior do seio maxilar esquerdo (Bergmeister et al., 2012).



**Figura 3** - Reconstrução 3D de lesão de ONJ (maxila e parede anterior do seio maxilar esquerdo) a partir de imagens de TC em um paciente com mieloma intravenoso tratado com bifosfonatos (cortesia de M. Cejna, Departamento de Radiologia, Academic Teaching Hospital Feldkirch, 2005).

É importante compreender que os pacientes em risco ou com MRONJ estabelecido também podem apresentar outras condições clínicas comuns que não devem ser confundidas com MRONJ. As condições comumente mal diagnosticadas podem incluir, mas não limitar, osteíte alveolar, sinusite, gengivite e periodontite, cáries, patologia periapical, odontalgia, neuralgias atípicas, lesões fibro-ósseas, sarcoma, osteomielite esclerosante crônica e distúrbios da articulação temporomandibular. Além disso, é importante lembrar que a exposição ou sequestro ósseo pode ocorrer em pacientes não expostos a agentes anti-angiogênicos ou anti-reabsortivos (Ruggiero et al., 2014).

Atualmente, a maioria dos medicamentos comercializados reduzem a perda óssea através da inibição da reabsorção óssea, mas as terapias novas podem aumentar diretamente a massa óssea, como é o caso do paratormônio. As atuais alternativas de tratamento incluem bisfosfonatos, calcitonina, moduladores seletivos do recetor de estrógeno (SERMs) e inibidores da via RANK, sendo que níveis suficientes de cálcio e vitamina D são necessários (Khajuria et al., 2011).

## Desenvolvimento

### 1) Osteonecrose Maxilar Relacionado ao uso de Medicamentos

Os medicamentos que podem causar ONJ dividem-se em duas diferentes categorias: medicamentos anti-reabsortivos (incluindo bisfosfonatos e inibidores RANK-L) e medicamentos anti-angiogênicos (Tenore et al., 2014).

**Tabela 1: Medicamentos relacionados MRONJ**

<b>Categoria</b>	<b>Molécula</b>	<b>Nome Comercial</b>
Bisfosfonato	Alendronato	Fosamax, Merck
Bisfosfonato	Ibandronato	Bonviva, Roche
Bisfosfonato	Neridronato	Nerixia, Abiogen Pharma
Bisfosfonato	Pamidronato	Aredia, Novartis
Bisfosfonato	Risendronato	Actonel, Procter e Gamble
Bisfosfonato	Zoledronato	Zometa, Novartis
Bisfosfonato	Tiludronato	Skelid, Sanofi-Aventis
Inibidor RANK-L	Denosumab	Prolia/Xgeva, Amgen
Medicamento Anti-angiogênico	Bevacizumab	Avastin, Roche/Genentec
Medicamento Anti-angiogênico	Vatalanib	Estado de investigação

#### *Medicamentos Anti-reabsortivos*

Os medicamentos mais vulgarmente utilizados para a osteoporose são os bisfosfonatos (Dinca, Bucur, Bodnar, Vladan, & Bucur, 2014), compostos sintéticos com atividade anti-reabsortiva (Bernabei et al., 2014), que reduzem a reabsorção óssea por ligação ao componente mineral ósseo e interferem com a ação dos osteoclastos (Dinca et al., 2014).

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (Migliorati et al., 2005) não metabolizados que localizam-se no osso e previnem ou melhoram as complicações ósseas (Ruggiero et al., 2006), tem uma elevada afinidade para o cálcio (Migliorati et al., 2005) e são utilizados no tratamento de doenças de reabsorção óssea, tais como osteoporose, hipercalcemia relacionado com malignidades, mieloma múltiplo, metástases ósseas de cancros sólidos (Niibe, Ouchi, Iwasaki, Nakagawa, & Horie, 2015) e doença de Paget, caso em que eles exercem um efeito analgésico adicional (Petcu et al., 2012).

Os diferentes bisfosfonatos, aprovados para uso clínico, diferem de acordo com as alterações estruturais da chamada cadeia lateral R-2. Esta cadeia lateral R-2 é que determina os efeitos celulares e eficiência como inibidor da reabsorção óssea (Ruggiero et al., 2006).

As duas classes de BPs diferenciam-se pela presença ou ausência da cadeia lateral de nitrogénio no grupo pirofosfato. Os BPs que não contêm nitrogénio são absorvidos pelos osteoclastos e antagonizam as vias de energia que conduzem à apoptose celular. Já os que contêm nitrogénio têm um caminho mais complexo de ação onde inibem a via do mevalonato que afeta a osteoclastogénese, apoptose e dinâmica do citoesqueleto (McLeod et al., 2012). Exemplos de BPs não nitrogenados são etidronato, tiludronato e clodronato (Shannon et al., 2011; Sigua-Rodriguez et al., 2014), enquanto o alendronato, zoledronato, pamidronato, risendronato, neridronato e ibandronato são BPs nitrogenados (Shannon et al., 2011; Sigua-Rodriguez et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Os bisfosfonatos de primeira geração não contêm nitrogénio e não têm forte especificidade com o osso como os fármacos de segunda geração. Dentro dos osteoclastos, esses bisfosfonatos são metabolizados em análogos citotóxicos de adenosina trifosfato (ATP), que acumulam intracelularmente e competem com o ATP para os locais de ligação, e eventualmente causam falta de energia, provocando a morte dos osteoclastos por inanição. Como os osteoclastos são responsáveis pela reabsorção óssea, menos osteoclastos resultam em uma velocidade de reabsorção menor. Já os bisfosfonatos de segunda geração são agentes que contêm nitrogénio e afetam a atividade dos osteoclastos por inibição da enzima farnesil-difosfato sintetase na via do

mevalonato, que é essencial para a produção de colesterol e outros esteróides. A inibição dos osteoclastos altera a morfologia, arranjo do citoesqueleto, membrana e tráfico vesicular, reduzindo assim a taxa de reabsorção óssea (Shannon et al., 2011).

O principal mecanismo de ação dos bisfosfonatos é a inibição da reabsorção osteoclástica do osso (Rastogi, Rattan, & Bhadada, 2012), inibem a ativação dos osteoclastos e a reabsorção óssea (Shannon et al., 2011).

Os BPs têm meia-vida curta de 30 minutos a 2 horas no sangue, com 20% a 80% da substância depositada no osso (Holzinger et al., 2014). Uma vez que o bisfosfonato foi incorporado a matriz óssea, esta apresenta biodisponibilidade a longo prazo que pode durar meses ou anos, por isso, os seus benefícios e efeitos colaterais podem ser prolongados (Shannon et al., 2011). A incidência de BRONJ durante a terapia intravenosa com BPs por uma média de 14 meses variou de 1% a 10%. Embora a biodisponibilidade dos BPs seja muito menor quando administrada por via oral, o risco de BRONJ ainda existe com a terapia com BPs a longo prazo. A prevalência de BRONJ neste cenário variou entre 0,01 e 0,06% (Holzinger et al., 2014).

A distribuição para as superfícies ósseas varia conforme a concentração e tempo de retenção de acordo com a atividade das células ósseas, com a droga a ser incorporada na matriz óssea, onde a superfície do osso exhibe inflamação ou reabsorção (Shannon et al., 2011).

Os bisfosfonatos são associados com efeitos colaterais incomuns, como púrpura trombocitopénica trombótica, epitelite pigmentar retiniana aguda, fibrilação atrial e, recentemente, preparações intravenosas têm sido associadas com ONJ (Rastogi et al., 2012). As reações adversas frequentes dos bisfosfonatos incluem sintomas gripais, fadiga, reações gastrointestinais, anemia, dispnéia e edema. A elevação dos níveis de creatinina pode resultar de uma função renal alterada, em especial quando os bisfosfonatos são administrados em doses elevadas e em doentes com insuficiência renal anterior. Os bisfosfonatos podem causar ulceração da mucosa do esôfago e vários estudos descreveram pacientes que desenvolveram ulcerações da mucosa da cavidade oral, enquanto utilizam o alendronato para a osteoporose (Migliorati et al., 2005).

*Bisfosfonatos intravenosos (IVBPs)* são utilizados para o tratamento das complicações relacionadas ao cancro, incluindo hipercalcemia maligna (Ruggiero et al., 2014), complicações ósseas associada com metástases ósseas no contexto de um tumor sólido, como cancro de mama, cancro da próstata, cancro do pulmão e para o tratamento de lesões líticas do mieloma múltiplo. A Food and Drug Administration ampliou as indicações dos bisfosfonatos intravenosos para incluir metástases ósseas de qualquer tumor sólido. Entretanto, os *bisfosfonatos orais (OBPs)* são utilizados para tratar doenças osteometabólicas, como a osteoporose, osteopenia e outras síndromes menos comuns como a doença óssea de Paget e osteogénese imperfeita (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Na doença de Paget, os BPs são utilizados para melhorar a morfologia óssea e reduzir a dor; na hipercalcemia maligna, o seu papel consiste na tentativa de verificar a hipercalcemia, reduzir a dor e prevenir o desenvolvimento de lesões e fraturas osteolíticas; em pacientes com cancro da mama e cancro da próstata com metástases ósseas, é utilizado para aliviar a dor, reduzir fraturas e a hipercalcemia; no mieloma múltiplo, é indicado na redução de patologias ósseas associadas, tais como o colapso vertebral, fraturas e dor (Agarwal & Rao, 2012). Os bisfosfonatos são também utilizados em crianças e adolescentes com osteogénese imperfeita (OI) (Costa et al., 2014).

Os bisfosfonatos intravenosos são aprovados para pacientes com cancro metastático da mama, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, e doença óssea de Paget e para o tratamento de metástases ósseas documentadas de qualquer tumor sólido. Estes bisfosfonatos intravenosos incluem pamidronato (Aredia), um bisfosfonato de segunda geração que é administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas, numa dose típica de 90 mg, e o ácido zoledrónico (Zometa), um bisfosfonato de terceira geração, administrado por via intravenosa a cada 3 a 4 semanas, a uma dose de 4 mg. Em comparação com o pamidronato, o zoledronato é significativamente mais potente e mais eficaz no controlo da hipercalcemia maligna e reduz o número total de complicações esqueléticas. Estima-se que mais de 2,8 milhões de pacientes com cancro de todo o mundo receberam tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa desde que foi introduzido. Um número muito maior de pacientes estão a administrar bisfosfonatos por via oral, tais como o alendronato (fosomax) e residronato (Actonel), para o

tratamento da osteoporose pós-menopausa e a osteoporose induzida por glicocorticóides (GCs). Estes medicamentos são normalmente administradas uma vez por semana: o alendronato 70 mg para o tratamento de osteoporose, ou menos se está a ser prescrito para a prevenção da osteoporose e o risedronato 35 mg (Ruggiero et al., 2006).

O pamidronato (Aredia) e o ácido zoledrónico (Zometa), que tem a administração por via intravenosa, e o alendronato (Fosamax), que tem a administração por via oral, têm sido os fármacos mais administrados (Scansetti et al., 2013).

A Food and Drug Administration aprovou o pamidronato e o ácido zoledrónico para o tratamento de hipercalemia maligna, mieloma múltiplo, e para o tratamento de pacientes com metástases ósseas de tumores sólidos (como cancro da mama, próstata e pulmão) em conjunto com a terapia antineoplásica padrão. Além disso, o ácido zoledrónico está atualmente a ser usado para a prevenção de metástases ósseas de carcinoma da mama ou da próstata. Atualmente, o ácido zoledrónico é considerado um dos mais potentes bisfosfonatos (Migliorati et al., 2005).

A Food and Drug Administration lista o alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato, pamidronato, zoledronato e tiludronato como os fármacos que potencialmente aumentam o risco de ONJ (Shannon et al., 2011).

A incidência de osteonecrose parece estar relacionada com a forma de administração da medicação, onde o alendronato (Fosamax), que tem a administração por via oral, tem menor incidência dos que o pamidronato (Aredia) e o ácido zoledrónico (Zometa), que tem a administração intravenosa (Scansetti et al., 2013).

Geralmente, estes fármacos são bem tolerados, raramente induzem efeitos colaterais clinicamente significativos (Kühl et al., 2012). No caso dos OBPs, os efeitos digestivos são os mais frequentemente descritos: ulcerações gástricas, esofagite e estenose esofágica (Agarwal & Rao, 2012), embora o ajuste das doses parece limitar este problema para algumas drogas (Shannon et al., 2011). Além disso, se a quantidade de bisfosfonatos que é acumulada no osso for suficientemente elevada, pode ser tóxico para o epitélio (Shannon et al., 2011). Casos isolados de uveíte em doentes tratados com alendronato, pamidronato e, recentemente, com o ácido zoledrónico têm sido descrito. A administração contínua de etidronato pode produzir uma imagem de osteomalacia que

regride após a descontinuação da terapia. No entanto, os BPs mais moderno, não apresenta este efeito adverso. Os efeitos adversos gerais dos IVBPs são semelhantes aos orais, e alguns casos de flebite (18%) têm sido descrito. Há também relatos de febre transitória, calafrios (10-41%) e uma síndrome pseudogripal (20%) nos primeiros 2 dias. Há referências de hipocalcemia, geralmente assintomático, após altas doses de BPs. Não obstante, a maioria dos pacientes não afetados ocorrem graças ao aumento compensatório da hormona paratiróide. É preciso ter cuidado quando altas doses de BPs são administrados por via intravenosa, a sua administração rápida pode causar insuficiência renal devido à formação de uma fase sólida no sangue, que é retido no rim (Agarwal & Rao, 2012). A toxicidade renal é observada após 4 dias de ibandronato diário ou zoledronato administrado por via intravenosa por um aumento de creatinina no sangue. Assim, os pacientes com insuficiência renal crónica não são bons candidatos para o tratamento com bisfosfonatos (Shannon et al., 2011).

*Inibidor RANK-L* (Denosumab) é um anticorpo monoclonal que se liga e inibe o ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa-B (RANKL), uma citocina que é o principal mediador final da reabsorção óssea, e leva à perda de osteoclastos a partir da superfície óssea (reduzindo a diferenciação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos) (Dinca et al., 2014). O DMab é utilizado no tratamento da osteoporose aprovado pela FDA e pela Agência Europeia de Medicamentos em 2010 (Dinca et al., 2014; Olate et al., 2014), e é considerado um medicamento anti-reabsortivo que dificulta o desenvolvimento e atividade osteoclástica, diminui a reabsorção óssea e aumenta a densidade óssea, é utilizado efetivamente para o tratamento da osteoporose e doenças ósseas metastáticas (Tenore et al., 2014). Quando administrado por via subcutânea a cada 6 meses, há uma diminuição no risco de fraturas vertebrais e não-vertebrais e fraturas de anca em pacientes osteoporóticos. O DMab também é eficaz na redução das complicações ósseas relacionada a doença óssea metastática de tumores sólidos quando administrado mensalmente. A terapia com DMab não é indicado para o tratamento do mieloma múltiplo (Ruggiero et al., 2014). Curiosamente, em contraste com os bisfosfonatos, o inibidor RANK-L não se liga ao osso e seus efeitos sobre a remodelação óssea são diminuídos na maior parte dentro de 6 meses da interrupção do tratamento (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

O consenso da atual opinião médica é que os benefícios da terapia de anticorpo monoclonal humano superam as desvantagens. Os ensaios clínicos com o DMab têm demonstrado grande eficácia clínica na redução do risco de fraturas em mulheres com osteoporose pós-menopausa em comparação com placebo e o aumento da densidade mineral óssea em comparação com o alendronato, tendo resultado semelhante aos bisfosfonatos (Dinca et al., 2014).

### ***Medicamentos Anti-angiogénicos***

Os inibidores da angiogénese interferem com a formação de novos vasos sanguíneos, ao invés de parar o crescimento de células tumorais (Tenore et al., 2014), através da ligação a várias moléculas de sinalização, interrompendo a cascata de sinalização da angiogénese (Ruggiero et al., 2014). O principal mecanismo de ação desta classe de medicamentos envolve o fator de crescimento angiogénico (Fator de Crescimento Vascular Endotelial, VEGF) e seus recetores (VEGFR) (Tenore et al., 2014). Esses novos medicamentos têm demonstrado eficácia no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos e outros (Ruggiero et al., 2014).

Existem basicamente dois tipos de medicamentos: anticorpos monoclonais (administrados via intravenosa), que bloqueiam o recetor ou fator de crescimento (bevacizumab) e pequenas moléculas, que determinam o bloqueio através da ligação com o recetor de tirosina-quinase (sunitinib e sorafenib) (Tenore et al., 2014).

## **2) Fisiopatologia**

Embora o primeiro caso de MRONJ foi relatado há mais de uma década atrás, a fisiopatologia da doença ainda não foi completamente elucidado (Ruggiero et al., 2014). Pelo que se conhece até à data verifica-se que a patogénese da ONJ é devido a um defeito na remodelação fisiológica e cicatrização de feridas no maxilar (Ficarra & Beninati, 2007). Existem algumas hipóteses que tentam explicar a localização exclusiva para as maxilas incluindo a alteração da remodelação óssea ou a intensa supressão da reabsorção óssea, a inibição da angiogénese, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D (Ruggiero et al., 2014), presença de microtraumas constantes, toxicidade dos tecidos moles por BPs, infeções, biofilme peculiar da cavidade oral, alto

volume ósseo, vascularização terminal da mandíbula, possibilidade de exposição óssea durante tratamentos orais e alterações medicamento-dependente (reabsorção e remodelação óssea, inibição da angiogénese) (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Microlesões podem, eventualmente, levar a microfraturas e resultar numa possível infeção que exige reparos. Se o osso não for reparado de forma adequada e suficiente, pode ocorrer osteonecrose localizada. A infeção secundária irá agravar o problema, com uma infeção secundária comum da ONJ, sendo a actinomicose (Shannon et al., 2011).

O aumento dos casos nos últimos anos é provavelmente devido às drogas mais potentes administradas por via intravenosa, no entanto, há alguns indícios de que os bisfosfonatos orais administrados durante longos períodos de tempo podem produzir efeitos semelhantes. A exposição de osso pode ocorrer espontaneamente ou, como na maioria dos casos, após um procedimento oral invasivo (Jowett, Abdullakutty, & Bailey, 2015), até 80% dos casos estão relacionados à extração dentária ou outras intervenções cirúrgicas envolvendo exposição óssea intraoral (Scoletta et al., 2013).

### ***2.1 - Inibição da reabsorção e remodelação óssea osteoclástica***

Relatórios de necrose mandibular em pacientes que receberam DMab, um anticorpo monoclonal que tem como alvo os osteoclastos por um mecanismo completamente diferente dos bisfosfonatos, apoia a hipótese de que a inibição dos osteoclastos pode ser o evento primário na patogénese dessa complicação (Ruggiero, 2011).

Esta patologia pode ser causada pela inibição da diferenciação e função dos osteoclastos, e pelo aumento da apoptose a fim de limitar o crescimento tumoral. De facto, a medicação permanece ligada à hidroxiapatita por um longo período de tempo, de modo que os seus efeitos permanecem por anos, dependendo da quantidade de medicação administrada e da duração da terapia (Tenore et al., 2014), a concentração da medicação na cavidade oral é muito maior do que nos membros e vértebras (Bergmeister et al., 2012). Durante a reabsorção óssea osteoclástica, o medicamento é liberado a partir do mineral ósseo e internalizado via endocitose pelos osteoclastos. No

entanto, evidências indicam que não só os osteoclastos mas também outros fagócitos são capazes de absorver pequenas quantidades de moléculas. Os medicamentos que utilizam esse mecanismo de ação são: Zoledronato, Pamidronato, Ibandronato, Residronato, Alendronato, Tiludronato, Etidronato (Tenore et al., 2014).

Os bisfosfonatos e outros medicamentos anti-reabsortivos como DMab inibem a diferenciação e função osteoclástica e aumentam a apoptose, o que leva à diminuição da reabsorção e remodelação óssea. A diferenciação e função osteoclástica desempenham um papel importante na cicatrização e remodelação óssea em todos os locais do esqueleto, mas a ONJ só ocorre dentro do osso alveolar da maxila e da mandíbula. Um aumento na taxa de remodelação nas maxilas pode explicar a predisposição diferencial para ONJ ocorrer nas maxilas em comparação com outros ossos do esqueleto axial ou apendicular. O papel central da inibição da remodelação óssea foi ainda confirmado pela incidência de ONJ, semelhante ao observado, com outros medicamentos anti-reabsortivos como o DMab. Evidências preliminares demonstram melhora na cicatrização da extração dentária em animais que receberam ácido zoledrónico sistêmico e tratados com o hormônio paratireoide. Isto pode ser devido ao seu efeito sobre os osteoclastos para aumentar a remodelação óssea (Ruggiero et al., 2014).

## ***2.2 - Inflamação e Infecção***

Fatores de risco orais sistêmicos ou locais têm sido implicados na patogênese da ONJ. Vários estudos em humanos têm relacionado a doença dentária ou a infecção bacteriana na patogênese. Embora a extração dentária seja realizada na maioria dos casos relatados com ONJ, esses dentes comumente apresentavam doença periodontal ou periapical. A partir desses estudos clínicos, vários animais demonstraram o desenvolvimento de inflamações ou infecções bacterianas e os medicamentos anti-reabsortivos foram suficientes para induzir a ONJ (Ruggiero et al., 2014).

As infecções locais e os valores de pH ácido consecutivos podem desempenhar um papel chave no desenvolvimento de BRONJ. Os bisfosfonatos libertados e ativados, nestas circunstâncias, em seguida, inibem não apenas a atividade dos osteoclastos, mas também de todos os outros componentes celulares do osso maxilar, incluindo células estaminais mesenquimais, osteoblastos, fibroblastos, células imunocompetentes e angiogénicas. As medidas profiláticas, antes e durante o tratamento com bisfosfonatos,

visam evitar infecções locais, podendo reduzir significativamente o risco de desenvolvimento da ONJ (Otto et al., 2015).

A etiologia infecciosa associada a lesões de MRONJ não deve ser ignorada. Os autores recomendam a obtenção de coloração H&E, PAS, e Gram (todos tipicamente positivos na presença de colônias de *Actinomyces*), juntamente com a exigência de uma reação do tecido (isto é, a resposta inflamatória ou fibrose) na proximidade imediata para diferenciar a colonização da infecção quando a biópsia do tecido da MRONJ é obtido e / ou relatado. Casos refratários sem resposta aos antibióticos podem beneficiar-se de um medicamento antifúngico (Hinson, Smith, Siegel, & Stack, 2014).

A inflamação ou infecção tem sido considerado um importante componente da ONJ (Ruggiero et al., 2014). A infecção estende-se em células ósseas e as células não são mais capazes de reagir e limitar o processo (Tenore et al., 2014). A infecção pode aumentar a reabsorção óssea normalmente encontrada na ONJ. Algumas bactérias produzem lipopolissacarídeos que estimulam a produção local de citocinas, resultando no aumento da reabsorção óssea. Outras bactérias têm demonstrado regular diretamente a produção do RANK-L em células do ligamento periodontal humano, fibroblastos gengivais e as células B, resultando no aumento da reabsorção óssea. (Katsarelis, Shah, Dhariwal, & Pazianas, 2015). Os primeiros estudos identificaram bactérias, especialmente espécies de *Actinomyces*, em amostras de osso necrosado retirado de pacientes com ONJ (Ruggiero et al., 2014), muitas destas espécies são patógenos oportunistas (Bergmeister et al., 2012). A presença de bactérias possibilitou o estudo do biofilme complexo do osso exposto. Estes estudos identificaram bactérias combinadas com fungos e vírus, o que pode requerer tratamentos mais sofisticados para combater os multi-organismos do biofilme associado a ONJ (Ruggiero et al., 2014).

Dados histológicos e microbiológicos confirmam fortemente que os *Actinomyces* desempenham um papel crítico na patogênese desta doença. Os *Actinomyces spp.* não causam doença enquanto permanecem na superfície da mucosa, no entanto, se a integridade da barreira mucosa está em perigo e as bactérias têm acesso aos tecidos orais, pode-se dar início a um processo inflamatório crônico prolongado, criando uma massa tumoral, destruindo tecidos, osteólise e múltiplos tratos sinusais. Durante a invasão tecidual, os *Actinomyces* formam aglomerados chamados grânulos de enxofre.

Estes agregados bacterianos de *Actinomyces* também foram identificados na análise microscópica da biópsia do paciente (Miranda-Rius, Brunet-Llobet, Lahor-Soler, & Giménez-Rubio, 2014).

Em amostras do local da BRONJ, a colonização bacteriana e a presença de espécies de *Actinomyces* são comuns. Embora fatores como microtraumas, alteração na remodelação óssea e toxicidade dos tecidos moles e duros possam contribuir para a patogênese da BRONJ, a infecção bacteriana e a resposta imune inadequada contribuem significativamente para o desenvolvimento da BRONJ (Favot, Forster, & Glogauer, 2013).

O uso de bisfosfonatos facilita a infecção por actinomicóticos resultando na osteonecrose. A osteonecrose unicamente devido à bisfosfonatos não foi descrito em animais ou seres humanos com osso normal e a ocorrência concomitante de infecção por *Actinomyces* na ONJ relacionado com bisfosfonatos foi visto num número crescente de casos (Miranda-Rius et al., 2014).

Foi reconhecida a importância do componente infeccioso no desenvolvimento da ONJ. Além disso, o procedimento cirúrgico abre uma solução de continuidade permitindo a penetração e colonização bacteriana a nível oral. Em todos os casos que forneceram dados para estudo microbiológico, este fator estava presente. Estes agentes patógenos, particularmente em destaque os *Actinomyces* (detetado em todos os casos, exceto um), normalmente fazem parte da flora oral e não produzem patologia enquanto permanecem na superfície da mucosa. Alguns autores defendem a teoria de que a presença de BPs ao nível ósseo em ambos os maxilares favorece o assentamento de *Actinomyces*. Uma vez estabelecida a infecção, esta requer tratamentos antimicrobianos prolongados para a sua resolução (entre 3-12 meses) (Outeiriño-Fernández, 2013).

Vários autores têm encontrado uma elevada presença marcante de *Actinomyces* em áreas ósseas necróticas e considerou que esses patógenos estão envolvidos no processo crônico, não-cicatrizante da ONJ. Deve notar-se que os *Actinomyces* estão comumente presentes na cavidade oral como comensais, assim, a sua presença no interior das lesões necróticas não é um provável fator etiológico na patogênese da ONJ, mas sim uma infecção secundária dos tecidos necróticos (Ficarra & Beninati, 2007).

Tanto por via oral e sistêmica infecções/inflamações são implicados na patogênese da ONJ. Na verdade, os pacientes com periodontite e presença de abscesso tem maior risco de desenvolver ONJ porque a infecção provoca necrose (Tenore et al., 2014).

### **2.3 - Inibição da Angiogénese**

A angiogénese é um processo que envolve o crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos. A angiogénese influencia favoravelmente o crescimento do tumor e também influencia a invasão do tumor dos vasos, resultando em metástases. A angiogénese exige ligação de moléculas de sinalização, tais como fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a recetores nas células endoteliais. Essa sinalização promove o crescimento de novos vasos sanguíneos. (Ruggiero et al., 2014)

O ácido zoledrónico demonstra exercer um efeito inibidor sobre os níveis de fator de crescimento endotelial vascular em circulação (um potente estimulador da angiogénese). Estas propriedades podem afetar o suprimento local de sangue do osso que contribui para as alterações isquémicas aparentes observadas no osso da mandíbula ou operam em conjunto com as alterações metabólicas mediadas pela supressão dos osteoclastos para produzir necrose maxilar local (Ruggiero, 2011).

A inibição da angiogénese é um possível mecanismo causador de ONJ. Este mecanismo é útil para interferir com o crescimento tumoral, mas ele também pode causar isquemia e, em seguida, necrose. Se esse processo ocorre na maxila do paciente, este pode apresentar níveis de VEGF na circulação, redução da vascularização e eventual necrose (Tenore et al., 2014).

Os bisfosfonatos têm a capacidade de inibir a função das células endoteliais *in vitro* e *in vivo* e também demonstram propriedades anti-angiogénicas por causa da sua capacidade em diminuir os níveis de circulação do VEGF, potente fator angiogénico, suprimindo a proliferação de células endoteliais e reduzindo o surgimento de novos vasos sanguíneos (Ficarra & Beninati, 2007).

Na osteonecrose é classicamente considerado a interrupção do fornecimento vascular ou necrose avascular, portanto, não é de estranhar que a inibição da

angiogénese é uma das grandes hipóteses da fisiopatologia da ONJ. Em experiências *in vitro* têm-se verificado um decréscimo na angiogénese em resposta ao ácido zoledrónico. Estudos em pacientes com cancro tratados com ácido zoledrónico confirmaram os dados por relato da diminuição nos níveis de VEGF circulante. Além disso, há um crescente aumento de casos na literatura que liga a ONJ e osteonecrose de outros ossos em pacientes que receberam novos medicamentos anti-angiogénicos. No entanto, a inibição da angiogénese não foi relatada com o DMab (Ruggiero et al., 2014).

## **2.4 - Outras Hipóteses**

### *2.4.1 - Toxicidade dos Tecidos Moles*

Embora o principal alvo dos BPs sejam os osteoclastos e a ligação da hidroxiapatita ao osso, foi relatado toxicidade nos tecidos moles. Vários tipos de células têm mostrado aumento da apoptose ou proliferação diminuída após a exposição aos BPs *in vitro*, incluindo colo do útero, próstata e células epiteliais orais. Como os BPs são excretados por via renal, depois de apenas algumas horas na circulação, a sua concentração fora dos tecidos ósseos é mínima (Ruggiero et al., 2014). Em contraste com os BPs, nenhuma toxicidade dos tecidos moles tem sido relatada com o DMab (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Outros estudos focaram-se na resposta do tecido mole e demonstraram que os bisfosfonatos podem ser diretamente tóxicos para a mucosa oral, o que pode resultar em fenestração da mucosa e exposição óssea (Ruggiero, 2011).

### *2.4.2 - Disfunção Imune Inata ou Adquirida*

O primeiro estudo com modelo animal não pode induzir ONJ após a extração dentária a menos que fossem combinados BPs com esteroides (Ruggiero et al., 2014). Desde então, muitos outros estudos têm mostrado que a disfunção imunológica pode causar ulceração da mucosa, atraso da cicatrização do osso exposto, necrose histológica e inflamação quando BPs e quimioterapia são administrados em roedores submetidos a extrações dentárias (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Os neutrófilos são os mais numerosos e importantes elementos celulares do sistema imunitário inato. Eles são importantes agrimensores na cavidade oral e protegem contra a invasão de bactérias e fungos, e ajudam a manter um equilíbrio

saudável, reconhecendo, fagocitando e matando microrganismos. Alguns doentes que estejam a tomar bisfosfonatos podem ter neutrófilos alterados pelo medicamento. Esta alteração na função dos neutrófilos pode ajudar a explicar por que um subgrupo de pacientes que administram bisfosfonatos têm defeitos crónicos nos tecidos moles que podem evoluir para BRONJ. A função dos neutrófilos pode ser um importante preditor e / ou biomarcador para a suscetibilidade da BRONJ (Favot et al., 2013).

Entre os pacientes expostos aos bisfosfonatos, alguns podem desenvolver uma deficiência de neutrófilos, que podem predispor o desenvolvimento da ONJ (Favot et al., 2013).

A quimioterapia e a imunossupressão subsequente são fatores de risco potencial, embora seja muito difícil estimar a sua influência devido à aplicação simultânea na maior parte dos bisfosfonatos (Bergmeister et al., 2012). Frequentemente, os pacientes recebem a longo prazo tratamentos como a quimioterapia e muitos corticosteroides intermitentemente a curto prazo como uma terapia concomitante com bisfosfonatos para a gestão do cancro e seus sintomas (Miranda-Rius et al., 2014).

A terapia concomitante com BPs, corticosteróides, imunomoduladores (IMiDs) e agentes quimioterápicos tem sido implicado no desenvolvimento da MRONJ uma vez que a maioria dos pacientes que desenvolveram MRONJ foi tratada com um ou ambos medicamentos. Por exemplo, a talidomida, um agente anti-mieloma eficiente, não tem apenas efeitos IMiDs, mas também atividade anti-angiogénica que contribui para a falha na cicatrização de feridas. No geral, os efeitos IMiDs da quimioterapia e radioterapia, a remodelação óssea prejudicada devido à corticoterapia e a redução de vascularização devido IMiDs são condições que favorecem a MRONJ (Mondello et al., 2014).

Como descrito anteriormente, várias hipóteses existem, e muitos dos animais modelos acima citados mostraram evidências de que a doença pode ser multifatorial. Para começar a desenvolver terapias eficazes para pacientes com ONJ, animais modelos clinicamente relevantes são primordiais. Se o diagnóstico, prevenção ou terapia for precoce, estratégias terapêuticas não podem ser desenvolvidas ou testadas sem esses modelos. À medida que mais estudos revelem os mecanismos da doença, animais modelos de grande porte serão fundamentais na replicação da MRONJ humana com exposição óssea ou doença no estágio 0 (Ruggiero et al., 2014).

### 3) Fatores de Risco para MRONJ

#### 3.1 - Fatores de Risco Relacionados à Medicação

A incidência geral da MRONJ é difícil de determinar devido a variáveis como o tipo, a dosagem, duração do tratamento, doença e estado da doença, idade, outras doenças e medicamentos (Kühl et al., 2012).

Geralmente, a incidência da MRONJ é menor para a administração oral comparada com a intravenosa. Bisfosfonatos orais são utilizados principalmente para o tratamento de osteoporose ou doença de Paget. Em contraste com isto, a aplicação intravenosa de BPs é utilizado para o tratamento de tumores malignos, sendo assim, relacionado com um estado completamente diferente da saúde e medicação concomitante dos pacientes (Kühl et al., 2012).

O risco de MRONJ pode aumentar à medida que se estende o tratamento para além de 3 anos. A interrupção por um ano da administração medicamentosa após tratamentos de 5 anos tem sido recomendada (Y. H. Kim, Lee, Song, & Lee, 2014).

Para interpretar a estimativa de frequência da MRONJ, dois parâmetros precisam ser considerados: indicações terapêuticas e tipo de medicação. As indicações terapêuticas são agrupadas em duas categorias: osteoporose e osteopenia ou malignidade. A medicação é agrupada em duas categorias: BP e não-BP (outro medicamento anti-reabsortivo ou anti-angiogênico). A frequência da doença é relatada como incidência (número de casos novos por amostra [ou população] por unidade de tempo) ou prevalência (número de casos na amostra [ou população] relatado como uma percentagem) (Ruggiero et al., 2014).

Entre os BPs, aqueles mais propensos a induzir BRONJ são os BPs nitrogenados, possivelmente porque eles são mais fortes do que os BPs não nitrogenados. Pamidronato, alendronato, e zoledronato são 10, 100, e 1000 vezes mais forte do que o clodronato, respectivamente (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

A prevalência de MRONJ é estimada em 2 - 4% entre pacientes com cancro e substancialmente mais baixos (0,1-0,5%) em pacientes a tomar bisfosfonatos orais apenas (Lerman et al., 2013).

Os pacientes que recebem tratamento com bisfosfonatos orais correm um risco consideravelmente menor de BRONJ do que pacientes com cancro tratados com IVBPs mensalmente (Blus, Szmukler-Moncler, Giannelli, Denotti, & Orrù, 2013).

BPs intravenosos são geralmente considerados mais fortes do que aqueles administrados por via oral. Portanto, o uso de IVBPs é um dos principais fatores de risco para induzir BRONJ, como evidenciado pelas estimativas maiores de incidência (0-10%) em doentes tratados com medicamentos IV, em comparação com a terapia oral (<1%) (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

A incidência de MRONJ relatado nos EUA foi de 0,8-12% com IVBPs e 0,7 / 100.000 (0,0007%) pessoas-ano de exposição ao OBP. Na Europa, a incidência foi de 95 / 100.000 (0,095%) pessoas-ano de exposição com administração intravenosa e 1 / 100.000 (0,001%) pessoas-ano de exposição com a administração oral. A MRONJ ocorreu em 1,15% dos pacientes administrados por via intravenosa e em 0,04% dos pacientes administrados via oral na Austrália. Outro relatório dos EUA indicou que a incidência de MRONJ foi de 0,1% com administração de OBPs. Tomados em conjunto, estes estudos sugerem que a incidência de MRONJ com OBP é de 0,01-0,1% (Ikebe, 2013).

Pelo menos 5% das pessoas que recebem IVBPs desenvolvem ONJ. De todas as pessoas diagnosticadas com ONJ, 94% estavam a tomar uma dose elevada de terapia IVBPs, principalmente pamidronato ou ácido zoledrónico, 7% a 10% dos pacientes tinham mieloma múltiplo e 4% tinham cancro de mama e relataram ONJ (Shannon et al., 2011).

### 3.1.1 - *Risco de MRONJ em Pacientes com Cancro*

Os bisfosfonatos administrados por via intravenosa, como zoledronato e pamidronato, para tratamento do mieloma múltiplo e metástases ósseas reduzem e previnem a hipercalcemia, impedem a fratura e controlam a dor óssea (Shannon et al., 2011).

Para os pacientes com cancro de mama, o pamidronato e o ácido zoledrónico ou o ibandronato por via oral, diminuem a dor óssea e as complicações ósseas. O ácido zoledrónico é o mais recomendado e eficaz no tratamento de pacientes com metástases

ósseas a partir do cancro da mama, pulmão e da próstata; reduz o risco de complicações ósseas em 31% a 58% e diminui o risco relativo de morte em 35% dos pacientes tratados. Estudos recentes em animais sugerem que variados agentes quimioterápicos direcionados para o cancro da mama e sarcoma de Ewing podem ser eficazes em doses mais baixas quando coordenados com ácido zoledrónico (Shannon et al., 2011).

O uso de IVBPs, em particular o ácido zoledrónico e o pamidronato, em doentes com cancro tem sido associado com um risco aumentado de desenvolver ONJ e tem sido observada em cerca de 5% dos pacientes que administram altas doses (Ulmner, Jarnbring, & Törring, 2014).

O risco para ONJ entre pacientes com cancro incluídos em estudos clínicos e atribuídos a grupos placebo variam de 0 a 0,019% (de 0 a 1,9 casos por 10.000 pacientes com cancro) (Ruggiero et al., 2014).

Em pacientes com cancro e expostos ao zoledronato, a incidência cumulativa de MRONJ está na casa de um dígito (variação de 0,7 a 6,7%). Quando limitado a estudos com evidência de Nível 1 (ou seja, revisões sistemáticas ou RCTs), o risco de MRONJ em pacientes expostos ao zoledronato aproxima-se de 1% (100 casos por 10.000 pacientes) (Ruggiero et al., 2014). O risco de ONJ em pacientes com cancro e expostos ao zoledronato varia entre 50 a 100 vezes mais do que em pacientes com cancro tratados com placebo (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

O risco de ONJ para os doentes tratados com IVBPs associado a doenças neoplásicas, é significativamente maior do que em pacientes tratados por via oral. De um modo geral, a administração oral é utilizada para o tratamento da osteoporose preservando assim os casos mais graves para a administração intravenosa, e para pacientes com fraca adesão a terapia oral ou que administram vários medicamentos (Outeiriño-Fernández, 2013).

Pacientes com mieloma múltiplo que recebem pamidronato podem desenvolver necrose avascular dos ossos da mandíbula. Várias publicações recentes relatam pacientes que procuraram tratamento para necrose óssea intraoral, que ocorreu espontaneamente ou após extrações dentárias ou trauma oral. Estes doentes apresentaram um histórico de cancro maligno primário, incluindo mieloma múltiplo,

carcinoma da mama, ou carcinoma da próstata, e todos foram tratados com pamidronato ou ácido zoledrónico via intravenosa para controlar as complicações ósseas do cancro em estágio avançado. Na maioria dos pacientes, havia também um histórico de tratamento com uma variedade de protocolos quimioterápicos para o cancro. Estes pacientes nunca tinham recebido radioterapia de cabeça e pescoço, que foi identificada como uma das causas de osteonecrose da mandíbula, e raramente, na maxila nenhum fator etiológico comum para osteonecrose pode ser identificado (Migliorati et al., 2005).

Em diferentes casos, indivíduos com mieloma múltiplo tem uma prevalência de ONJ quase o dobro (55,9%) do que aquele com cancro de mama (33,4%) ou cancro da próstata (4,6%), apesar de em todos os três casos o protocolo de tratamento seja idêntico ao fornecido para o controlo de lesões ósseas metastáticas com zoledronato ou pamidronato (Longato et al., 2013).

Um estudo recente de 1.086 pacientes oncológicos 3,8% dos doentes com mieloma múltiplo, 2,5% dos pacientes com cancro de mama e 2,9% com cancro da próstata desenvolveram ONJ (Ficarra & Beninati, 2007).

MRONJ está associada com a terapia em altas doses de BPs principalmente na população de pacientes oncológicos. A MRONJ é normalmente precipitada por extração dentária em pacientes com tratamentos a longo prazo, com fármacos potentes, e com doses elevadas de bisfosfonatos por via intravenosa para o tratamento do mieloma, cancro da próstata ou da mama. Além da extração dentária, a doença periodontal, adicionalmente, parece representar um gatilho para o desenvolvimento da MRONJ (Kühl et al., 2012).

Entre pacientes com cancro expostos ao DMab, o risco de MRONJ varia de 0,7% a 1,9% (70-90 casos por 10.000 pacientes) (Ruggiero et al., 2014). O risco de ONJ entre pacientes com cancro expostos a DMab é comparável ao risco de ONJ em pacientes expostos ao zoledronato (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014).

Geralmente, a frequência global de ONJ relacionados com o DMab pode ser semelhante ou superior (40% de excesso de risco) do que a estimativa da taxa de ocorrência de ONJ relacionado com o uso de bisfosfonatos em doentes com cancro (Katsarelis et al., 2015).

Uma recente meta-análise avaliou um total de 8.963 pacientes de ambos os sexos, com uma variedade de tumores sólidos em pacientes tratados com DMab, bisfosfonatos e placebo, a partir de sete estudos (isto é, a maioria destes doentes tinham cancro da próstata ou cancro da mama) e revelaram uma incidência global de ONJ em doentes oncológicos tratados com DMab de 1,7%. Este estudo concluiu que, em tais pacientes, o uso do DMab está associada com um risco aumentado de desenvolver ONJ, quando comparado com o tratamento com BPs ou placebo, embora o aumento do risco não seja estatisticamente significativa entre os tratamentos com DMab e BPs. Esta situação faz com que seja possível esclarecer o potencial do DMab na génese da ONJ (Neuprez, Coste, Rompen, Crielaard, & Reginster, 2014; Olate et al., 2014).

O uso de DMab injetado por via subcutânea está associado com mais casos de osteonecrose da mandíbula em comparação com bisfosfonatos administrados por via intravenosa em pacientes com cancro avançado. Uma meta-análise de sete estudos aleatórios controlados revelou uma incidência global de osteonecrose da mandíbula de 1,7% em doentes oncológicos a utilizar o DMab. Este estudo não revelou uma diferença estatisticamente significativa entre o risco de desenvolvimento de osteonecrose quando comparado com bisfosfonatos ou tratamentos com DMab (Dinca et al., 2014).

O risco para ONJ entre pacientes com cancro expostos ao bevacizumab, um agente anti-angiogénico, é de 0,2% (20 casos por 10.000 pacientes). O risco pode ser maior entre os pacientes expostos a bevacizumab e zoledronato (0,9%; 90 casos por 10.000 pacientes) (Ruggiero et al., 2014).

Há vários relatos de casos que descrevem a osteonecrose da mandíbula em pacientes com cancro que receberam terapias alvo, especificamente inibidores de tirosina quinase (TKIs) e anticorpo monoclonal direcionado ao VEGF. Em 2009, Brunello et al relataram episódios consecutivos de ONJ, caracterizada por fístula cutânea e sequestros ósseos, em um paciente com carcinoma de células renais tratados com BPs e com TKI, sunitinib. A doença melhorou após a descontinuação do sunitinib e depois agravou-se rapidamente com a retoma do sunitinib. A hipótese dos investigadores é de que “ a atividade anti-angiogénica do sunitinib pode amplificar a inibição da remodelação óssea exercida pelos bisfosfonatos aprisionado dentro da matriz osteonecrótica, opondo-se a cicatrização da mucosa e expondo a infeção durante

o tratamento. Os estudos subsequentes destacaram o potencial efeito tóxico aditivo dos medicamentos anti-angiogênicos (TKIs e anticorpos monoclonais direcionado ao VEGF) em pacientes que receberam ou tem um histórico do uso de bisfosfonatos. Beuselinck et al relataram uma incidência global de ONJ em 10% dos pacientes com carcinoma de células ranais com metástases ósseas tratadas com TKIs orais concomitante com bisfosfonatos e concluíram que o uso combinado de bisfosfonatos e TKIs provavelmente melhora a eficácia do tratamento, mas é associado com uma alta incidência de ONJ. Smidt-Hansen et al, em um estudo retrospectivo os pacientes com carcinoma de células renais receberam tratamento com ácido zoledrónico e sirolimus, os que desenvolveram ONJ tiveram uma sobrevida mediana significativamente melhorada de 31,6 meses comparados a 14,5 meses em pacientes sem ONJ (Ruggiero et al., 2014).

Este nível preliminar das provas que sustentam a associação de medicamentos anti-angiogênicos com o desenvolvimento de ONJ é baseado principalmente em relatos de casos (nível de evidência V). Embora a FDA tenha emitido um comunicado que ONJ ocorre apenas para bevacizumab e sunitinib, o comitê continua preocupado com o risco potencial semelhante, associado a vários outros medicamentos dentro da mesma classe que têm um mecanismo de ação semelhante. Além disso estudos prospectivos controlados serão necessários para caracterizar o risco de osteonecrose da mandíbula associada a esses agentes (Ruggiero et al., 2014).

### *3.1.2 - Risco de MRONJ em Pacientes com Osteoporose*

A osteopenia e a osteoporose são doenças que resultam de um nível desequilibrado de remodelação óssea. A função e atividade dos osteoblastos e os osteócitos são modulados por hormonas sexuais, uma variedade de citocinas, e estresse mecânico fisiológica. Mudanças relacionadas à idade, nos níveis de atividade física e hormonas sexuais resultam em um aumento no número de osteoclastos e locais de reabsorção óssea. Isso supera a produção de novo osso pelos osteoblastos. O resultado final é uma diminuição geral da massa óssea e resistência dos ossos (Ruggiero, 2011).

Várias famílias de fármacos têm sido disponibilizados para reduzir o risco de fraturas osteoporóticas. Agentes anti-reabsortivos incluem bisfosfonatos, DMab e SERMs tais como o raloxifeno e bazedoxifeno. Dois agentes anabólicos têm sido comercializados até agora, incluindo teriparatida e do paratormônio intacto em alguns

países. O ranelato de estrôncio é um composto que melhora a resistência óssea por incorporação na matriz óssea. Todas estas drogas têm mostrado redução do risco relativo de fratura vertebral, variando de 40 a 65%, ao passo que o efeito sobre a fratura não vertebral é inferior, em cerca de 20%, ou mesmo não aparente com SERMs. A redução do risco relativo de fratura de quadril chegou a 40% com ácido zoledrónico e DMab, mas foram menores ou nulo com outros agentes (Chapurlat, 2015).

O uso de drogas anti-osteoporose tem sido associado com eventos adversos, incluindo tromboembolismo com SERMs e ranelato de estrôncio, fratura subtrocantérica atípica rara, e ONJ com bisfosfonatos e DMab. A questão da ONJ foi amplamente divulgada e provavelmente contribuiu para o declínio na prescrição de drogas anti-osteoporose que tem sido observado nos últimos anos em diversos países, mesmo que a sua relação risco-benefício se mantém favorável (Chapurlat, 2015).

A droga mais comumente prescrita para a osteoporose é o alendronato. Outros OBPs como risedronato e ibandronato, e o ácido zoledrónico por via intravenosa, ajudam na diminuição das fraturas e complicações da osteoporose (Shannon et al., 2011).

A incidência em pacientes com administração de OBPs, predominantemente para osteopenia, são menos claros pois geralmente são prescritos e não há acompanhamento específico do paciente, além do que o tempo para desenvolvimento de MRONJ pode ser de 10 ou mais anos. Dados divulgados têm variado de 0,7 por 100.000 doentes/ano prescritos para 0,34% em pacientes que tenham sido submetidos a cirurgia dentária. Ainda que esta seja claramente uma complicação rara da administração de OBPs, a quantidade de prescrições de BPs em todo o mundo significa que muitos casos vão aparecer (McLeod et al., 2012).

Em comparação com doentes oncológicos tratados com medicamentos antireabsortivos, o risco de ONJ para os pacientes com osteoporose expostos a medicamentos antireabsortivos é cerca de 100 vezes menor (Ruggiero et al., 2014).

O estrógeno é um outro hormônio sistémico que tem efeitos diretos no osso e desempenha um papel importante na osteoporose. Após a menopausa, a deficiência de estrógeno leva a uma regulação positiva de RANK-L nas células da medula óssea, que é

um importante determinante do aumento da reabsorção óssea, enquanto o próprio estrógeno estimula a produção de osteoprognerina (OPG) nos osteoblastos, exercendo, em consequência, efeitos anti-reabsortivos no osso (Khajuria et al., 2011).

A maioria dos médicos-dentistas e cirurgiões bucomaxilofaciais, em suas práticas, têm visto pacientes expostos a terapia antireabsortiva (por exemplo, OBPs) para o tratamento da osteoporose. Um estudo estimou que a prevalência da exposição a BPs é de 7 para cada 100 pacientes norte-americanos que recebem uma prescrição para o tratamento da osteoporose. Ironicamente, os estudos que estimam o risco de MRONJ nesta população de pacientes têm os mais fracos níveis de evidência nos vários grupos de estudo (por exemplo, pesquisa ou estudos de coorte retrospectivo), com apuração da doença com base em uma combinação de exame ou revisão de prontuários médicos (Ruggiero et al., 2014).

Nos Estados Unidos, quatro bisfosfonatos são aprovados para a prevenção e/ou tratamento da osteoporose pós-menopausa, osteoporose nos homens e osteoporose devido ao uso a longo prazo da terapia com GCs. O alendronato e risedronato podem ser administrados por via oral diariamente, semanalmente ou mensalmente, o zoledronato é administrado por via intravenosa, uma vez por ano e o ibandronato pode ser administrado oralmente (mensal) ou por via intravenosa (a cada três meses). Os bisfosfonatos ligam-se fortemente aos cristais de hidroxiapatita do osso (zoledronato mais fortemente, risedronato menos fortemente; e o alendronato e ibandronato têm uma afinidade intermédia para o osso). Drogas que não se ligam com o osso são rapidamente excretadas pelos rins. No processo de reabsorção óssea, os bisfosfonatos são libertados a partir do osso e entram nos osteoclastos, causando perda da função de reabsorção e aceleram a apoptose (Watts, 2014).

Em relação à droga utilizada, o alendronato tem sido a droga implicada na maior parte dos casos. Parece ser a droga mais comumente prescrita, e há diretrizes que recomendam sua eleição como primeira escolha de tratamento, de modo que, além das características da droga em si, tais como a força, a dosagem ou via de administração, podem influenciar outros parâmetros derivados a prescrição (Outeiriño-Fernández, 2013).

### 3.1.2.1 - *Risco para MRONJ em Pacientes com Osteoporose expostos a BPs Oraís*

Em pacientes com osteoporose (principalmente mulheres) tratados com bisfosfonatos orais o risco varia entre 1 em 10.000 a 1 em 100.000. O risco aumenta com os fatores desencadeantes, principalmente extração dentária, variando de 1 em 300 para 1 em 1.000 (Bergmeister et al., 2012).

Em um grupo de pacientes com um perfil de risco mais baixo, ou seja, pacientes com osteoporose tratados exclusivamente com OBPs, Mozzati et al. relatou uma taxa de sucesso de 100% em exodontias atraumáticas combinadas com profilaxia antibiótica nos subgrupos com e sem o fechamento da ferida (Otto et al., 2015).

Atualmente, a incidência de MRONJ em doentes a ser tratados com ácido alendrónico para a osteoporose é de 1: 1000 - 1: 1700, no entanto, esta incidência aumenta com a duração do tratamento (Jowett et al., 2015).

No relato de caso clínico, Longato (2013) observou que a ONJ ocorreu como um efeito adverso da terapia de 3 anos com um bisfosfonatos nitrogenado administrado via oral semanalmente. O fator crucial no aparecimento e desenvolvimento de osteonecrose ocorre de uma infecção com estirpes bacterianas de actinomicóticos do quadro de uma doença periodontal anterior. No caso descrito, a osteonecrose já estava presente antes da extração dentária que só destacou a área osteonecrótica (Longato et al., 2013).

O uso de BPs aumentou de forma constante, mas as prescrições dos BPs não foram influenciados pela comunicação do risco de ONJ. Os BPs estão entre os tipos de drogas mais bem estabelecidas para o tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa, e o aumento gradual no uso de BPs ao longo dos anos, antes e após a divulgação da informação sobre a segurança, foi razoável considerando a relação risco-benefício (Sumi et al., 2014).

### 3.1.2.2 - *Risco MRONJ em Pacientes com Osteoporose Expostos ao BP IV ou Inibidores RANK-L*

Um estudo analisou pacientes com osteoporose expostos à terapia com zoledronato por 3 anos e relatou um risco para MRONJ de 0,017% (1,7 casos por

10.000 pacientes). Uma extensão deste estudo com 6 anos de terapia não mostrou mudança na frequência de MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

Outro estudo relata que com o tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa 1 a 10% dos pacientes que tiveram uma extração dentária desenvolveram ONJ (Bergmeister et al., 2012).

É sabido que as drogas administradas por via intravenosa, têm maior peso no risco de desenvolver ONJ em relação as formulações orais. Isto pode ser devido às drogas com maior potência serem usualmente administrados por esta via (ácido zoledrónico) e estima-se que mais de 50% da dose intravenosa de BPs está biodisponível para a incorporação na matriz óssea, em comparação com menos de 1% nas doses de OBPs. Neste sentido, outros fatores devem ser considerados como a frequência de administração e a potência do fármaco. Fármacos intravenosos estão a ser utilizados em doses mais baixas e com uma menor frequência do que a utilizada normalmente no tratamento de pacientes com cancro, e no contexto da osteoporose iguala-se ao risco de ONJ com preparações orais de menor potência (Outeiriño-Fernández, 2013).

Embora não haja nenhuma cura definitiva para a OI, esta doença pode ser tratada com bisfosfonatos, em associação com terapias adjuvantes ortopédicas e físicas. Bisfosfonatos administrados em crianças com OI visam o aumento da densidade mineral óssea e reduzir a incidência de fratura osteoporótica. Geralmente, a droga de escolha é o pamidronato (0,5- 1,5 mg / kg) que é administrado via intravenosa durante 3 dias a intervalos de 4 meses ao longo de um período de 3-4 anos (Costa et al., 2014).

Em relatórios recentes que estudam pacientes expostos ao DMab, o risco de MRONJ foi de 0,04% (4 casos por 10.000 pacientes). Curiosamente, em pacientes com osteoporose expostos a medicamentos placebo, o risco de ONJ variou de 0 a 0,02% (0-2 casos por 10.000 pacientes). O risco para ONJ em pacientes tratados com zoledronato anual ou DMab (0,017 a 0,04%) aproximou do risco de ONJ nos pacientes envolvidos nos grupos placebo (0 a 0,02%) (Ruggiero et al., 2014).

Uma grande revisão de pesquisas sobre uso do DMab em mulheres pós-menopausa em risco de osteoporose mostra os seguintes efeitos adversos relatados com

o uso do DMab: dor músculo-esquelética, inflamação da bexiga e condições dermatológicas, mas também relatou hipocalcemia e infecção severa, incluindo casos de osteonecrose da mandíbula (Dinca et al., 2014).

Na sua avaliação de 4.550 mulheres na pós-menopausa com osteoporose tratados por administração de DMab a longo prazo, Papapoulos et al relatou dois casos de osteonecrose da mandíbula. Um relatório recente descreve o desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula após a extração dentária, em um paciente do sexo masculino tratados para a osteoporose idiopática com DMab (Dinca et al., 2014).

Os pesquisadores descobriram que as mulheres com osteopenia ou osteoporose tratados com DMab tiveram risco moderadamente aumentado de infecção grave. Este fato poderia estar ligado com o aumento da vulnerabilidade a infecções sempre que se submetem a um procedimento dentário invasivo. Além disso, a utilização do DMab refere aos seus possíveis efeitos sobre o sistema imune, uma vez que a RANK-L é expresso, não só em células do osso, mas também nas células imunitárias. Ambos pré-osteoclastos e precursores de células imunitárias compartilham da exigência da ativação por RANK-L, o que lhes permite desenvolver em células ativas, maduras (Dinca et al., 2014).

Dado o efeito anti-reabsorção mais potente do DMab em comparação com bisfosfonatos orais e intravenosos, as taxas de incidência de osteonecrose da mandíbula e fratura femoral atípica pode ser maior com o DMab. Os baixos números atualmente relatados pode, de fato, serem atribuídos a limitação clínica da exposição, em comparação com os bisfosfonatos (Reginster et al., 2014).

### 3.1.3 - *Duração da Terapia Medicamentosa como Fator de Risco para MRONJ*

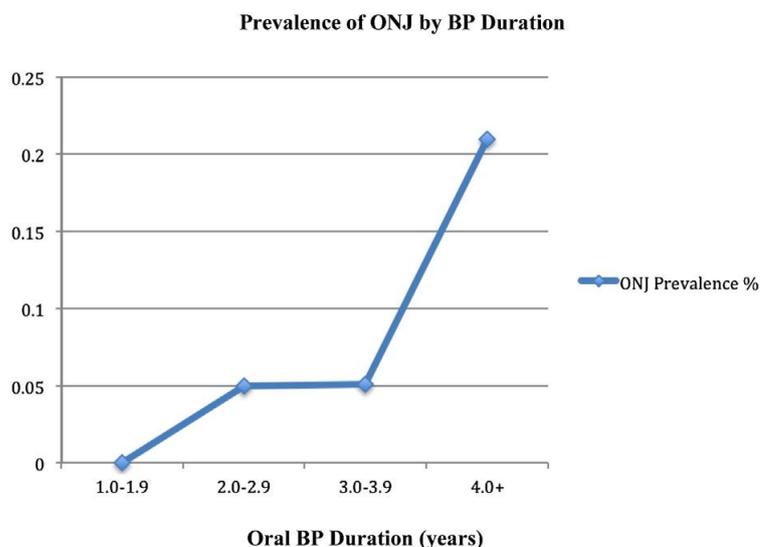
Independentemente da indicação, a duração da terapia com BPs ou medicamentos anti-reabsortivos continuam a ser um fator de risco para o desenvolvimento da ONJ. Entre pacientes com cancro expostos ao zoledronato ou DMab, a incidência de desenvolvimento da ONJ foi, respectivamente, 0,6% e 0,5% em 1 ano, 0,9% e 1,1% em dois anos, e 1,3% e 1,1% em 3 anos, com o risco de ONJ em pacientes expostos ao DMab com platô entre 2 e 3 anos (Ruggiero et al., 2014).

A duração da administração é conhecida por ser um fator de prognóstico, e a ocorrência de BRONJ pode aumentar em pacientes que recebem bisfosfonatos por mais de 3 anos. Em geral, um ano de férias da droga é recomendado após 5 anos de tratamento com bisfosfonatos. Um recente estudo recomenda que os clínicos podem considerar a descontinuação dos bisfosfonatos orais por um período de 2 meses para os pacientes que tomaram OBPs por mais de 4 anos ou tomaram corticosteróides ou medicamentos anti-angiogênicos. Normalmente, 3 meses de férias da droga é recomendada antes da tomada de decisão cirúrgica para pacientes em tratamento com bisfosfonatos no Hospital Universitário Ajou (Kim et al., 2014).

Para pacientes que receberam terapia com OBPs para tratar a osteoporose, a prevalência de ONJ aumenta com o tempo, de quase 0% no início para 0,21% depois de pelo menos 4 anos de exposição aos BPs (Tabela 2). A duração média de exposição aos BPs para pacientes com ONJ e características semelhantes à ONJ foi de 4,4 anos. Para pacientes sem ONJ, a exposição média aos BPs orais foi de 3,5 anos (Ruggiero et al., 2014).

A literatura fornece evidências a respeito de uma correlação positiva da duração e dosagem da terapia com bisfosfonatos com a incidência de MRONJ. Verificou-se a incidência de 0% - 11,5% em terapias de até um ano e 0% - 27,5%, de 1 a 4 anos de administração do fármaco, confirmando os resultados de outros estudos (Kühl et al., 2012).

**Tabela 2: Prevalência de ONJ vs Duração da Terapia com BPs**



As lesões orais podem desenvolver-se logo aos quatro meses após a terapia com bisfosfonatos. No entanto, a duração média do uso da droga oscila entre 22 a 39 meses. O risco cumulativo para o desenvolvimento de ONJ é de 1% no primeiro ano e 21% em 3 anos de tratamento com ácido zoledrónico. O risco para ONJ é substancialmente mais elevada para os pacientes com terapia com ácido zoledrónico e aumenta ao longo do tempo, provavelmente devido à longa semi-vida deste medicamento. No entanto, o clodronato, um bisfosfonato não-nitrogenado, não tem sido implicado no desenvolvimento da osteonecrose (Rastogi et al., 2012).

No que diz respeito à via de administração, a AAOMS reconhece que o risco de ONJ associado com o uso de OBPs, parece aumentar quando a duração do tratamento excede os três anos. O documento publicado pela Sociedade Espanhola de Cirurgia Oral e Maxilofacial, afirma que o tempo médio de tratamento antes do início da doença é geralmente em torno de 67,2 meses (5,6 anos). Outros estudos relatam o fato de que este período pode ser mais curto, sendo mais frequente a sua aparição ao longo dos 48 meses de tratamento. Na amostra dos casos analisados, a duração média do tratamento foi menor (48,25 meses). No entanto, por outro lado, existem estudos que suportam a ideia de que, depois de cinco anos de tratamento com o alendronato, a suspensão do fármaco não aumenta o risco de fraturas, e esta medida poderia ser considerada para reduzir as complicações da ONJ nestes pacientes (Outeiriño-Fernández, 2013).

O tempo de exposição é um fator crucial para o desenvolvimento de ONJ. Sugere-se que o desenvolvimento de ONJ relacionado com bisfosfonatos requer um longo período de exposição. Bamias et al observaram que nenhum paciente que recebeu menos de 13 tratamentos intravenosos com bisfosfonatos desenvolveu osteonecrose. Os autores observaram que os pacientes que desenvolveram ONJ receberam em média de 35 infusões e o risco cumulativo aumentou acima de 1% após 12 meses de tratamento com bisfosfonatos e até 11% aos 4 anos. Observações semelhantes foram relatadas por Durie et al. (2005) no caso clínico descrito por Miranda-Rius (2014), e é importante notar que, quando a extração dentária foi realizada com apenas 2 doses de bisfosfonatos administrado é pouco provável uma causa-efeito primário com esta droga. Além disso, o alvéolo após extração cicatrizou com sucesso. Embora 18 meses mais tarde um novo processo iniciou por uma lesão traumática menor nesta área, quando o paciente tinha recebido apenas seis infusões de bisfosfonatos. A maioria dos casos de ONJ descritos na

literatura destaca que a lesão ocorre devido a um processo de cicatrização do alvéolo insatisfatória após a extração dentária (Miranda-Rius et al., 2014).

### **3.2 - Fatores Locais**

Entre os vários fatores de risco, incluindo GCs, drogas anti-tumorais, álcool, tabagismo e desnutrição, tornam os pacientes suscetíveis a MRONJ, a extração dentária e outros procedimentos cirúrgicos são mais problemáticos para médicos-dentistas e cirurgiões bucomaxilofaciais (Ikebe, 2013). Aqueles pacientes com lúpus eritematoso, pancreatite ou anemia falciforme também estão em risco de desenvolver ONJ (Shannon et al., 2011). Além disso, a idade avançada, diabetes mellitus, hipertensão, hipotireoidismo e distúrbios vasculares têm sido responsáveis por aumentar o risco de ONJ (Shannon et al., 2011).

A maioria dos casos de ONJ se desenvolve em pacientes que foram submetidos a extração dentária ou outras formas de procedimentos cirúrgicos; no entanto, um certo número de ambos os pacientes, desdentados e dentados, desenvolveram necrose óssea espontaneamente. O fenômeno de aparecimento espontâneo da ONJ pode ser explicado pelo fato de que, uma vez “metabolicamente danificado” por tratamento com bisfosfonatos, por exemplo, os ossos da mandíbula continuam a ser sensíveis a fatores causadores mesmo menores, tais como trauma protético (Ficarra & Beninati, 2007).

Em casos espontâneos, o sintoma inicial mais frequente é uma sensação de desconforto na cavidade oral (parestesia ou sensação de ardor), com mudanças graduais na mucosa, progredindo para retardar a cura das úlceras. A dor pode ser intensa e é geralmente causada por uma infecção óssea necrótica pela flora bacteriana oral. Estes sinais e sintomas podem preceder a evidência clínica de osteonecrose e é essencial para reconhecê-los, a fim de tomar todas as medidas de prevenção possíveis, uma vez que a osteonecrose é uma doença progressiva que causa grande exposição de ossos da mandíbula que podem resultar em sequestro ósseo (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

O risco ONJ aumenta com a manipulação e falta de higiene dentária, pois o osso é exposto à microflora oral, e mais tarde, causa infecção com dor, tumefação, supuração e necrose óssea progressiva, o que é difícil de controlar (Agarwal & Rao, 2012).

#### **3.2.1 - Tratamento Cirúrgico**

A cirurgia dentoalveolar é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ. Vários estudos relataram que em pacientes com MRONJ, a extração dentária é um evento predisponente comum, em 52 a 61% dos pacientes a extração dentária é um evento desencadeante (Ruggiero et al., 2014). Na maioria dos casos descritos na literatura a ONJ ocorreu após um precedente, assim chamado, eventos de disparo, que eram principalmente exodontias (Otto et al., 2015).

A extração dentária aumenta a incidência de MRONJ cerca de 8 vezes, de 0,04% a 0,34% nos pacientes com terapia com OBPs e de 1,15% para 9,1% nos pacientes tratados com IVBPs na Austrália. Danos cirúrgicos na mandíbula, especialmente no osso alveolar, provavelmente seja o gatilho mais potente para MRONJ enquanto os agentes imunossupressores, tais como os GCs e drogas anti-tumorais, poderiam baixar o limiar para a sua ocorrência (Ikebe, 2013).

Em um estudo com pacientes de caso-controle com cancro expostos ao zoledronato, a extração dentária foi associada a um risco 16 vezes maior para ONJ comparado com aqueles sem ONJ. Em um estudo de coorte longitudinal de uma amostra de pacientes com cancro expostos a IVBPs (predominantemente zoledronato), a extração dentária foi associada com um risco aumentado de 33 vezes para a ONJ (Ruggiero et al., 2014).

A melhor estimativa atual para o risco de osteonecrose em pacientes expostos a OBPs após a extração é de 0,5%. A estimativa foi devido a uma avaliação prospectiva de 194 pacientes expostos a OBPs que foram submetidos a extração de pelo menos um dente, e neste caso, um paciente desenvolveu ONJ após a extração do dente (Ruggiero et al., 2014).

A estimativa para o desenvolvimento de ONJ após a extração dentária em pacientes com cancro, e expostos a IVBPs, varia de 1,6% - 14,8%. Em um estudo de coorte retrospectivo composto por uma amostra de pacientes com cancro expostos a zoledronato (n = 27), quatro pacientes (14,8%) desenvolveram ONJ após a extração do dente. Em um estudo prospectivo de coorte composta por 176 pacientes com cancro, que foram expostos a zoledronato, 5 (2,8%) desenvolveram ONJ. Em um estudo prospectivo de coorte, 63 pacientes com histórico de cancro e exposição ao IVBPs submetidos à extração de pelo menos um dente, um paciente (1,6%) desenvolveram

ONJ. Entre esses estudos, os estudos prospectivos devem ser mais ponderados devido às amostras maiores e os potenciais, não retrospectivos, dos modelos de estudo (Ruggiero et al., 2014).

O risco de desenvolver ONJ em pacientes que tenham sido expostos a medicamentos anti-reabsortivos para os outros procedimentos dentoalveolares, como a colocação de implante dentário e procedimentos endodônticos ou periodontais, é desconhecido. Com a ausência de dados, a comissão considera que o risco para ONJ após a colocação do implante dentário e procedimentos endodônticos ou periodontais que exigem exposição e manipulação óssea é comparável ao risco associado com a extração dentária (Ruggiero et al., 2014).

Relatórios de BRONJ após a inserção de implantes dentários têm vindo a aumentar a partir de 2004. De acordo com as diretrizes da AAOMS, os implantes dentários não devem ser inseridos durante o tratamento intravenoso com BPs. A AAOMS sugeriu que, em caso de administração de OBPs, os implantes dentários podem ser inseridos com segurança em pacientes submetidos a tratamento com OBPs há menos de 3 anos (Holzinger et al., 2014).

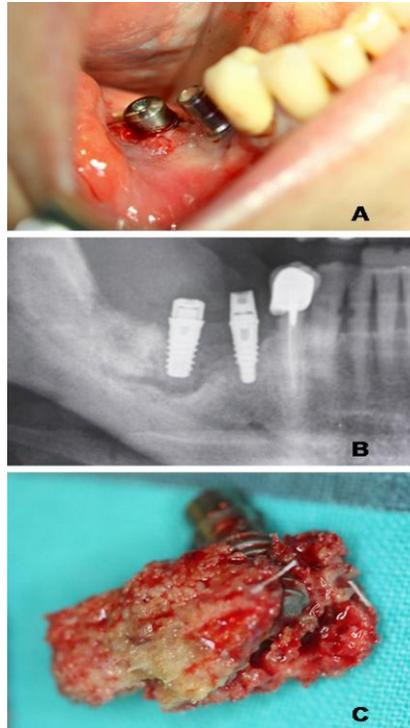
O primeiro estudo sobre o efeito dos BPs sobre implantes dentários foi relatado por Starck e Epker em 1995. Eles descreveram em um estudo o caso de um paciente que tinha sido tratado com 5 implantes interforaminal e administrava etidronato para tratar a osteoporose. Uma lesão peri-implante foi desenvolvida depois de 5 meses de tratamento com BPs orais e, eventualmente, levou à perda dos implantes dentários (Holzinger et al., 2014).

Atualmente a opinião de especialistas e os resultados de estudos observacionais sugerem que os implantes dentários devem ser evitados em pacientes com cancro que estão a ser tratados com IVBPs. No entanto, algumas conclusões conflitantes sobre BRONJ associado com implantes dentários foram publicadas, embora a maioria dos autores concorde que o risco está intimamente relacionado com a condição do paciente e da duração do tratamento (López-Cedrún et al., 2013).

Um grande levantamento de 46 médicos-dentistas no sul da Austrália recolheu informações sobre cerca de 28.000 implantes em 16.000 pacientes durante um período

de 10 anos. A prevalência estimada de BRONJ em doentes tratados com bisfosfonatos orais foi de 0,89% (López-Cedrún et al., 2013).

A BRONJ associada aos implantes dentários afetam preferencialmente o sector posterior da mandíbula (Fig. 4), tal como foi descrito por outros autores. Tem sido afirmado que, geralmente é uma complicação tardia relacionada com a cirurgia. Usando a definição de complicações precoces, como aquelas que ocorrem durante o primeiro ano após a intervenção, e complicações tardias, a ser aquelas que ocorrem após um ano, no presente estudo, a BRONJ teve uma complicação precoce em 4 pacientes e uma complicação tardia nos restantes 5 doentes. Da mesma forma, usando o mesmo critério, 7 dos 11 pacientes com BRONJ incluídos no estudo por Lazarovici et al. apresentaram complicação precoce após a intervenção. A dor foi o principal sintoma apresentado na maioria dos pacientes, como tem sido relatado em estudos anteriores, e foi tipicamente associada com sinais de infeção, tais como inchaço e secreção purulenta. Tal como em relatórios anteriores, a maioria dos pacientes com MRONJ apresentavam doença em estágio 2 (exposição do osso necrosado com dor ou sinais de infeção, ou ambos) (López-Cedrún et al., 2013).



**Figura 4** - MRONJ que se desenvolveu espontaneamente 38 meses após a colocação de um implante dentário em uma mulher de 65 anos com osteoporose e que estava sendo tratada com alendronato. (A) Severa peri-implantite com secreção purulenta à sondagem ao redor do implante dental distal; não há

ossos expostos. (B) Lesão radiolúcida ao redor do implante e fixação do osso distal. (C) A remoção do implante dentário com 26 × 17 milímetros de crista óssea necrótica.

### 3.2.2 - Fatores anatômicos

Pensa-se que a mandíbula é mais predisposta a MRONJ porque a taxa de rotatividade, especialmente do osso alveolar, é muito rápida e as maxilas têm dentes e gengiva que podem tornar-se uma entrada fácil para a infecção bacteriana (Ikebe, 2013)

As taxas de remodelação do osso cortical na mandíbula são 10-20 vezes maior do que no córtex da crista ilíaca em seres humanos. O nível de remodelação do osso intra-cortical da mandíbula foi 10 vezes mais elevada do que no córtex da tíbia em cães, especialmente, a parte alveolar da mandíbula, tendo 8 vezes mais elevada a taxa de rotação do que nas outras porções da mandíbula. Em contrapartida, alguns artigos mostram que o volume ósseo da mandíbula não é a mais alta entre os ossos. Hujia e Beck relataram que a taxa de formação óssea do fêmur é maior do que o da mandíbula e maxila em cães (Ikebe, 2013).

A maxila e a mandíbula estão perto do ambiente externo e são revestidos por epitélio escamoso estratificado com apenas uma camada subjacente estreita. Assim, a lesão da fina mucosa oral expõe os ossos subjacentes à cavidade oral. Além disso, tecidos orais são frequentemente expostos à infecção bacteriana através da doença periodontal e periapical. A resposta imunitária é essencial na defesa destes processos infecciosos e o tratamento com BPs tem sido associado com alterações na função das células imunitárias (Cheong et al., 2014).

A osteonecrose da mandíbula geralmente começa no osso alveolar e depois se espalha para as mandíbulas. Com uma relação aproximada de 2 para 1, as lesões osteonecróticas aparecem mais comumente na mandíbula do que na maxila (Bergmeister et al., 2012).

A localização anatômica pode ser unilateral ou bilateral com 63-68% a afetar apenas a mandíbula, 24-28% dos casos a envolver apenas a maxila, e 4,2% ambas as maxilas (Ficarra & Beninati, 2007). A maxila, que consiste principalmente em osso esponjoso, tem um melhor fornecimento de sangue do que na mandíbula, o que poderia

explicar a maior incidência de ONJ na mandíbula e também os cursos da doença muitas vezes mais complicados (Bergmeister et al., 2012).

O volume ósseo é relatado como sendo de até 10 vezes maior no osso alveolar que em outros ossos. Além disso, a maior vascularização das mandíbulas pode ter um impacto na acumulação da medicação. Outra particularidade é que os ossos alveolares têm apenas uma ligeira camada mucoperiostal, enquanto outros ossos estão protegidos por uma profunda camada de tecido mole. As células ósseas em outras localizações são diferentes das do osso alveolar, por exemplo, os osteoblastos localizados na região alveolar são significativamente mais rápidos do que os odontoblastos em outros ossos (Bergmeister et al., 2012).

A região lingual do alvéolo da mandíbula é o local com predisposição para MRONJ espontânea, provavelmente desencadeada por uma lesão na mucosa (Ikebe, 2013).

O uso de prótese tem sido associada a um risco aumentado para ONJ em pacientes com cancro expostos a zoledronato (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014). Em um estudo realizado por Vahtsevanos et al, uma amostra de 1.621 pacientes com cancro e tratados com zoledronato IV, ibandronato, ou pamidronato, apresentaram um risco duas vezes maior para ONJ em usuários de prótese total (Ruggiero et al., 2014).

Em um estudo clínico observou-se que as próteses dentárias, tais como prótese removível e prótese parcial fixa, são um possível fator de risco para MRONJ em pacientes tratados por via intravenosa com bisfosfonatos ou DMab (Niibe et al., 2015).

### 3.2.3 - Doença Oral Concomitante

Doença dentária inflamatória pré-existente, como a doença periodontal ou patologia periapical, é um fator de risco bem reconhecido. Em pacientes com cancro e MRONJ, a doença dentária inflamatória pré-existente foi um fator de risco em 50% dos casos (Ruggiero et al., 2014; Tenore et al., 2014). Dado que um tratamento comum de doença dentária inflamatória é a extração do dente, a doença pré-existente pode confundir a relação entre a extração dentária e o risco de MRONJ observado anteriormente (Ruggiero et al., 2014).

Tórus são exostoses ósseas localizadas e circunscritas na superfície do osso cortical, coberto por uma mucosa fina e pouco vascularizada. São geralmente assintomáticos, mas ulcerações frequentes, dificuldade na mastigação e na fala podem ocorrer. Casos de osteonecrose do tórus palatino raramente têm sido relatados. A presença do tórus palatino é o principal fator desencadeante que causa a osteonecrose, e a fragilidade da mucosa que cobre o tórus palatino pode permitir que um menor trauma possa tornar o osso suscetível (Godinho, Barbosa, Andrade, Cuzzi, & Ramos-e-Silva, 2013).

Um relato de caso, Godinho (2013), descreve a osteonecrose causada por BPs em um paciente do sexo feminino com mais de 60 anos de idade e que recebia tratamento oral para osteoporose durante 6 anos, que acarreta uma incidência menor do que a medicação intravenosa. Além disso, foi associada com a utilização de alendronato, o principal BP via oral relacionado com osteonecrose, a uma dosagem de 70 mg/semana que também foi referida na literatura. Não havia história de intervenção odontológica anterior, comorbidades associadas ou o uso de outros medicamentos, como corticoides. O evento ocorreu espontaneamente ou após algum trauma menor, uma vez que o paciente relatou trauma constante de garfos e colheres para o tórus palatino que era muito proeminente na cavidade oral. A descontinuação do tratamento com BPs é o procedimento recomendado de imediato, embora não houvesse dados que indiquem a melhoria do processo com esta medida (Godinho et al., 2013).

### ***3.3 - Fatores Demográficos, Sistêmicos e Outras Medicções***

Idade e sexo são variavelmente relatados como fatores de risco para MRONJ. A maior prevalência desta complicação na população feminina provavelmente é uma reflexão de doenças para as quais os agentes estão a ser prescritos (isto é, osteoporose e cancro da mama) (Outeiriño-Fernández, 2013; Ruggiero, 2011; Ruggiero et al., 2014).

Existem dados muito limitados que descrevem a ocorrência de MRONJ na população pediátrica. Em um estudo observacional, Brown et al analisou 42 pacientes pediátricos que receberam terapia com IVBPs (duração média da terapia de 6,5 anos) para diferentes doenças ósseas metabólicas. Nenhum caso de ONJ foi relatado, apesar do tratamento odontológico invasivo em 11 pacientes. O risco de desenvolver MRONJ

na população pediátrica, certamente, requer uma investigação mais completa (Ruggiero et al., 2014).

A maioria dos pacientes que desenvolvem ONJ é maior de 60 anos e predominantemente mulheres com doenças e tratamentos concomitantes. (Carmona, Flores, Santamaría, Olea, & Lozano, 2013). A média de idade dos pacientes incluídos nos estudos é alta (71,94 anos). No contexto da osteoporose, a idade desempenha um papel importante, uma vez que está associado a uma perda progressiva de massa óssea em mulheres depois dos 50 anos de idade, assim, a prevalência desta doença aumenta progressivamente (Outeiriño-Fernández, 2013).

Os corticosteróides, uma co-medicação comum em doentes oncológicos e um dos fatores de risco significativos para a osteoporose, quando utilizado como uma terapia a longo prazo, conduz a um aumento da suscetibilidade à infecção e cicatrização retardada de feridas (Bergmeister et al., 2012), por isso estão associados a um risco aumentado para MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

A utilização de GCs com BPs é conhecida por aumentar o risco de MRONJ porque os GCs suprimem a atividade de células inflamatórias e de células do sistema imunológico tornando os doentes imunocomprometidos. Uma vez que os GCs não só ativam os osteoclastos, mas também inibem os osteoblastos, a utilização a longo prazo dos GCs induzem a osteoporose. É por isso que os pacientes submetidos à terapia com GCs também são administrados com BPs para prevenir a osteoporose. A artrite reumatóide (AR) é uma doença típica tratada com ambos, BPs e GCs, e alguns dos pacientes com AR também são tratados com metotrexato (MTX), em conjunto com BP e GC. O MTX é um antagonista do ácido fólico e utilizado como um fármaco anti-tumoral, bem como drogas anti-reumáticas através da inibição das células inflamatórias e diminuição das várias produções de citocina, que são suscetíveis de aumentar o risco de MRONJ. Pacientes com AR devem ter atenção especial para a prevenção de MRONJ (Ikebe, 2013).

Comorbidades em pacientes com cancro são relatados para a associação ao risco aumentado de MRONJ incluindo anemia (hemoglobina <10 g / dL) e diabetes (Ruggiero et al., 2014).

O histórico de diabetes mellitus parece aumentar levemente o risco de MRONJ (Janovská, 2012). Doentes diabéticos tratados com medicamentos anti-reabsortivos são desafiados tanto pelo distúrbio metabólico como pelo potencial de complicações da remodelação óssea causados pelo tratamento. A diabetes mellitus, especificamente, tem um profundo efeito sobre o metabolismo ósseo através da redução na renovação óssea, na remodelação, e na formação de osso alveolar. A alteração da densidade óssea mineral (DMO) em pacientes diabéticos, em conjunto com a deterioração da qualidade do osso, pode ser associada a um risco aumentado de fraturas (Peer & Khamaisi, 2015).

Vários fatores podem afetar o metabolismo ósseo na diabetes mellitus e pode explicar a deterioração da qualidade do osso, entre eles alteração nos níveis de insulina, níveis elevados dos produtos de glicação avançada (AGEs) no colagénio, que acredita-se contribuir para o desenvolvimento e progressão das complicações crônicas que incluem a diminuição da qualidade do osso, aumento da excreção urinária associada com a absorção intestinal de cálcio diminuída, inadequada resposta homeostática da secreção do hormônio da paratiróide, alterações complexas da regulamentação de vitamina D, função renal reduzida, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) diminuída, microangiopatia e inflamação (Peer & Khamaisi, 2015).

O uso do tabaco tem sido relatado de forma inconsistente como um fator de risco para MRONJ. Em um estudo caso-controle, o uso do tabaco se aproximou da estatística significativa como fator de risco para ONJ em pacientes com cancro. Em um estudo caso-controle mais recente, o uso do tabaco não foi associada com ONJ em uma amostra de pacientes com cancro expostos a zoledronato. Vahtsevanos et al não relatou uma associação entre o uso do tabaco e MRONJ (Ruggiero et al., 2014).

### **3.4 - Fatores Genéticos**

Como apenas uma minoria dos usuários de BPs desenvolvem necrose óssea, também é possível que variações genéticas individuais no metabolismo da droga ou homeostase esquelética podem conferir suscetibilidade ou resistência a desenvolver ONJ (Ruggiero, 2011).

Vários relatos descrevem polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associados com o desenvolvimento MRONJ. A maioria desses SNPs foram localizados dentro das

regiões do gene associado com a renovação óssea, formação de colagénio, ou certas doenças ósseas metabólicas. Katz et al relataram uma taxa de ONJ de 57% quando SNPs estavam presentes em cinco genes que foram responsáveis pela renovação óssea. Num estudo de genoma, Nicoletti et al relatou que pacientes com um SNPs no gene RBMS3 (associados com a densidade óssea e a formação de colagénio) foram 5,8 vezes mais propensas a desenvolver ONJ. Num estudo que analisou polimorfismos relacionados com a atividade da farnesil-difosfato-sintase (a enzima especificamente inibida pelos BPs), uma correlação positiva foi estabelecida com o estado do portador e ONJ. Coletivamente, esses estudos sugerem que a sensibilidade da linha germinal para BPs pode existir (Ruggiero et al., 2014).

Em resumo, a literatura reafirma que o risco de MRONJ é significativamente maior em pacientes com cancro a receber terapia anti-reabsorção em comparação com os regimes de tratamento para a osteoporose. Além disso, o risco de MRONJ em pacientes com osteoporose que recebem terapia anti-reabsorção continua a ser muito baixo independentemente do tipo de medicamento (BPs, DMab) ou dosagem do tratamento. Terapias direcionadas (VEGF e TKI) também estão associados a necrose mandibular, mas estudos adicionais destes medicamentos são necessários (Ruggiero et al., 2014).

#### **4) Manejo de Pacientes Tratados com Medicamentos Anti-reabsorção ou Anti-angiogénicos**

##### **4.1 - Prevenção da MRONJ**

A AAOMS apoia uma abordagem multidisciplinar para o tratamento de pacientes com MRONJ que se beneficiam de medicamentos anti-reabsorção ou anti-angiogénicos. Esta abordagem deverá incluir uma consulta com um profissional da área da medicina dentária adequada quando é determinado ao paciente o tratamento com um medicamento anti-reabsorção ou anti-angiogénico. Há um apoio considerável para o rastreio precoce e o início do tratamento dentário adequado, que não só irá diminuir a incidência de ONJ, mas também acumular os benefícios que todos os pacientes tem com uma ótima saúde oral (Ruggiero et al., 2014).

Médicos que tratam de idosos com osteoporose e pacientes com cancro devem trabalhar em conjunto com os médicos-dentistas, farmacêuticos e outros profissionais da saúde para informar as pessoas que administram bisfosfonatos dos possíveis efeitos colaterais e sugerir medidas de precaução que podem minimizar o risco de osteonecrose, particularmente da mandíbula. Estas medidas incluem a prática de uma boa higiene oral, agendando exames dentários regulares e limpezas (Shannon et al., 2011).

Na instrução de higiene oral devem estar incluídos a revisão dentária para minimizar o risco de uma futura patologia oral. Além disso, os pacientes devem ser instruídos sobre os sinais e sintomas clínicos da MRONJ e instruídos a procurar aconselhamento profissional antecipadamente. Quando os problemas dentários são identificados em pacientes antes de iniciar a terapêutica com BPs, todo esforço deve ser feito para realizar todos os tratamentos necessários, particularmente extrações, antes do início do tratamento medicamentoso (McLeod et al., 2012).

Em pacientes que usaram BPs e não experimentaram a osteonecrose, devem ser tomadas medidas de prevenção, uma vez que a osteonecrose pode aparecer até uma década após o início do tratamento com bisfosfonatos. Os doentes devem ser aconselhados a passar por exame oral completo à cada 3 meses (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

Visitas regulares ao médico-dentista e manutenção de uma boa higiene oral, incluindo a profilaxia dentária de rotina e procedimentos restauradores necessários são importantes. Idealmente, os pacientes que necessitam de procedimentos dentários invasivos devem fazê-lo para que a cicatrização completa ocorra antes de iniciar a terapia com bisfosfonatos, se as circunstâncias o permitam (Watts, 2014).

Uma boa higiene oral é essencial para minimizar o risco de ONJ, porque a maioria dos casos são relatados após procedimentos odontológicos que traumatizam o osso, e uma boa higiene oral e a sua manutenção são necessárias para prevenir problemas dentários de antemão, que automaticamente irão diminuir o risco de ONJ. As pessoas devem ser aconselhadas a escovar pelo menos duas vezes por dia, utilizar cuidadosamente o fio dentário diariamente e usar um colutório bucal (Shannon et al., 2011).

De facto, a extração dentária e procedimentos cirúrgicos dento-alveolares que visam o tratamento e a cura de infeções locais (por exemplo, periodontite apical ou marginal) realmente podem levar a uma diminuição do risco para o desenvolvimento de ONJ (Otto et al., 2015).

O planeamento do tratamento para os pacientes que vão receber a terapia anti-reabsortiva ou anti-angiogénica devem incluir a análise aprofundada da cavidade oral e uma avaliação radiográfica, quando indicado. É importante identificar uma infeção aguda e locais de potencial infeção para evitar sequelas futuras que podem ser exacerbadas uma vez que as terapias medicamentosas iniciarão. Considerações durante as avaliações clínicas e radiográficas incluem instrução e motivação a respeito do cuidado oral, aplicação de flúor, bochecho com clorexidina, mobilidade dentária, doença periodontal, presença de fragmentos radiculares, lesões de cárie, patologia periapical, edentulismo e a estabilidade da prótese (Ruggiero et al., 2014).

Devido à possibilidade de desenvolvimento de ONJ, os indivíduos com vários fatores de risco, incluindo o tratamento com bisfosfonatos, podem exigir atenção especial se um extenso tratamento dentário seja necessário, incluindo a extração dentária, a colocação de implantes, e cirurgia periapical, porque a maioria dos casos de ONJ (60%) surgem após a extração dentária (Shannon et al., 2011).

Um benefício adicional da consulta dentária precoce, quando do uso da terapia anti-reabsortiva ou anti-angiogénica está sendo considerado, pois o paciente é informado do baixo risco associado a estas terapias medicamentosas e do risco incorrido por não ser submetido as medidas preventivas recomendadas antes de consentir o tratamento (Ruggiero et al., 2014).

Atualmente, não existe um protocolo clínico estabelecido para crianças com osteogénese imperfeita submetidos a erupção da dentição permanente, que necessitam de extração do dente decíduo e terapia ortodôntica/ortopédica. Nestas situações, alguns autores têm recomendado a interrupção do tratamento com bisfosfonatos quatro meses antes da cirurgia dental em intervenções envolvendo osteotomia, enquanto 8-15 dias de interrupção seria suficiente para extrações dentárias simples. Em ambos os casos, a profilaxia antibacteriana é necessária. Deve também ser notado que embora retirada a terapia com bisfosfonatos, pode não haver interferência com os bisfosfonatos

previamente incorporado ao osso, o que pode facilitar o processo de cicatrização dos tecidos lesados, impedindo o efeito anti-angiogénico dos bisfosfonatos. Idealmente, a terapia com bisfosfonatos só deve ser iniciada após o tratamento médico dentário finalizado; no entanto, na maioria das situações clínicas, a terapia medicamentosa foi anteriormente instituído. Nestas circunstâncias, a AAOMS e a japonesa "Allied Task Force Committee of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw" sugerem que os procedimentos dentários devem ser realizados antes da dose de bisfosfonatos atingirem um nível elevado. Eles também recomendam tratamentos dentários conservadores não-cirúrgicos e o estabelecimento de medidas preventivas proporcionando higiene oral adequada para reduzir o risco de necrose óssea e obter o consentimento informado do paciente/responsável legal antes das intervenções dentárias. Atualmente, a intervenção cirúrgica foi adotada para (1) melhorar a higiene oral, (2) evitar mais desconforto, e (3) permitir a erupção dentária adequada (Costa et al., 2014).

Odanacatib é um inibidor seletivo e reversível da catepsina K e está atualmente a ser desenvolvido como um tratamento para a osteoporose uma vez por semana. A inibição da reabsorção óssea pela catepsina K deixa outras funções osteoclásticas afetada, e alguns resultados preliminares sugerem que um inibidor da catepsina K poderia prevenir a perda óssea ao mesmo tempo que permite a formação óssea contínua. Hoje, o odanacatib é o único inibidor de catepsina K que ainda está em um estágio importante de desenvolvimento para a osteoporose (Reginster et al., 2014).

Estes novos inibidores da reabsorção óssea, administrados uma vez a cada 6 meses por via subcutânea ou por via oral a cada semana, têm a vantagem potencial de melhorar a adesão a longo prazo. Para o odanacatib, o desacoplamento entre a formação e reabsorção óssea pode fornecer um benefício clínico adicional, em comparação com agentes anti-reabsorção puros, e também podem constituir obstáculos ao desenvolvimento de reações adversas esqueléticas a longo prazo, incluindo a osteonecrose da mandíbula e fratura femoral atípica, que têm sido relatados com bisfosfonatos e DMab (Reginster et al., 2014).

***4.2 - Suspensão da Terapia da Medicação de Risco Anterior à Extração Dentária ou Outros Procedimentos de Envolvem Lesões Ósseas (por exemplo, colocação de implantes, tratamento periodontal ou endodôntico)***

#### *4.2.1 - Terapia Anti-reabsortiva para Osteoporose ou Osteopenia*

O conceito de interrupção dos medicamentos em pacientes que recebem OBPs ou DMab e que requerem extrações dentárias tem sido uma área de contínuas controvérsias, com dados esparsos para apoiar as recomendações atuais (Ruggiero et al., 2014).

O documento de posição da AAOMS sobre a MRONJ, revisto em 2009, recomendou a suspensão dos OBPs durante 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia dentária invasiva (Flichy-Fernández et al., 2012; Ruggiero et al., 2014), se as condições sistêmicas permitirem. No entanto, não há atualmente nenhuma evidência de que a interrupção da terapia altere o risco da ONJ após a extração dentária (Ruggiero et al., 2014).

Em 2011, a American Dental Association Council on Scientific reuiu a sua recomendação anterior e sugeriu que os pacientes que receberam doses mais baixas de BPs (< 2 anos) ou DMab poderiam continuar a terapia anti-reabsortiva durante o tratamento dentário invasivo. Um grupo internacional recomendou a suspensão dos medicamentos em pacientes com maior risco para desenvolver ONJ, incluindo aqueles com maior exposição de BPs (> 4 anos) e aqueles com fatores de risco como comorbidade, artrite reumatoide, exposição prévia ou atual à GCs, diabetes e tabagismo, até que o local esteja cicatrizado (Ruggiero et al., 2014).

Damm e Jones propuseram várias alternativas para a suspensão dos medicamentos em pacientes expostos aos BPs e que necessitam de tratamento dentário invasivo. Eles observaram que 50% do BP sérico sofre excreção renal, o principal reservatório de BPs são a osteoclastos cujo tempo de vida é de 2 semanas. Assim, a maioria do BP sérico seria extremamente baixa após 2 meses da última dose de BP oral e um período de suspensão do fármaco de 2 meses deve ser adequada antes de um procedimento dentário invasivo (Ruggiero et al., 2014).

A suspensão do DMab pode diminuir o risco de osteonecrose, uma vez que em mulheres na pós-menopausa os efeitos do tratamento com DMab por 24 meses são reversíveis com a descontinuação (Dinca et al., 2014).

#### 4.2.2 - *Pacientes Oncológicos em Terapia Mensal com Medicamento Anti-reabsortivo*

Os pacientes que recebem mensalmente IVBPs ou DMab para o tratamento de doenças oncológicas têm um risco aumentado de desenvolver ONJ após a extração dentária e, assim, estes processos devem ser evitados, se possível. O aumento da sensibilização, revisão dentária preventiva, e o reconhecimento precoce dos sinais e sintomas de ONJ resultaram na detecção precoce. São poucos os dados, sobre o efeito da interrupção do IVBPs antes dos tratamentos dentários invasivos, porém devem estes ser necessários. No entanto, se desenvolver ONJ, o oncologista pode considerar a interrupção da terapia anti-reabsortiva até o encerramento dos tecidos moles ocorrer, dependendo do estado da doença (Ruggiero et al., 2014).

A suspensão do tratamento com bisfosfonatos por via intravenosa não oferece ao paciente com cancro nenhum benefício a curto prazo dado o facto de estes agentes permanecerem incorporados dentro do osso durante um período de tempo prolongado. O benefício da suspensão a longo prazo pode ter algum valor no controlo da necrose mandibular desde que não comprometa a gestão oncológica (Ruggiero, 2011).

Como não existem dados para apoiar ou contestar a suspensão da terapia anti-angiogénica na prevenção ou manejo da MRONJ, a pesquisa continuada na área é indicada (Ruggiero et al., 2014).

### **5) Estratégias de Manejo**

#### **5.1 - *Pacientes Prestes a Iniciar Tratamento Anti-reabsorção IV ou Anti-angiogénico para a Terapia do Cancro***

O objetivo do tratamento para este grupo de pacientes é o de minimizar o risco de desenvolvimento de MRONJ. Apesar de uma pequena percentagem de pacientes que recebem medicamentos anti-reabsortivos desenvolvem espontaneamente ONJ, a maioria dos pacientes afetados desenvolvem essa complicação após a cirurgia dentoalveolar. Portanto, se as condições sistêmicas permitirem, o início da terapia anti-reabsortiva deve ser adiada até que a saúde oral seja otimizada. Esta decisão deve ser tomada em

conjunto, médico e médico dentista, e outros especialistas envolvidos no cuidado do paciente (Ruggiero et al., 2014).

Antes do tratamento com IVBPs, o paciente deve submeter-se a exame intraoral seguido de tratamento dentário completo. Além disso, a saúde periodontal ótima deve ser recuperada se não estiver presente. Não parece haver nenhuma contra indicação para cirurgia oral eletiva em pacientes em OBPs sem sinais de exposição óssea e menos de três anos de uso de drogas. Quando a terapia é inferior a três anos e combinado com corticosteróides, o clínico deve considerar "férias da droga" de três meses antes da cirurgia eletiva oral, estendido para os três meses seguintes, sempre que as condições sistêmicas do paciente permitir. Tais considerações devem também ser tomadas se o uso de BPs for superior a três anos, independentemente do uso concomitante de esteroides (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

O tratamento oral visa eliminar infecções e a necessidade de procedimentos dentários invasivos em um futuro próximo. Assim, a terapia preventiva deve ser agressiva e deve incluir a extração dentária, cirurgia periodontal, tratamento endodôntico, controle de cárie dentária, restaurações dentárias e próteses, se necessário. Esses pacientes não são candidatos para implantes dentários por causa dos elementos de risco envolvidos (Agarwal & Rao, 2012). Evitar a colocação de implantes em pacientes imunocomprometidos, com doença maligna e terapia com BPs altamente potentes é, em princípio, aceito por unanimidade (Mondello et al., 2014). Um mês antes de iniciar a terapia com BPs, a remoção de um grande tórus palatino ou mandibular com mucosa sobrejacente fina é recomendado para evitar o risco de ulcerações (Agarwal & Rao, 2012).

Dentes não restauráveis e aqueles com um mau prognóstico devem ser extraídos. Outras cirurgias eletivas necessárias também devem ser concluídas neste momento (Ruggiero et al., 2014). Se o paciente requer apenas cuidados dentários não-invasivos, a terapia com BP não será atrasado (Agarwal & Rao, 2012). Com base na experiência com osteorradionecrose, parece aconselhável que a terapia anti-reabsortiva ou anti-angiogénica deve ser adiada, se as condições sistêmicas permitirem, até o local de extração ter cicatrizado (14 a 21 dias), ou até que haja cicatrização óssea adequada (Agarwal & Rao, 2012; Ruggiero et al., 2014). Profilaxia dentária, controle de cárie, e

dentisteria restauradora conservadora são essenciais para manter os dentes funcionalmente sadios. Este nível de cuidado deve ser mantido indefinidamente (Ruggiero et al., 2014). Um cronograma de vigilância a cada 4 meses com controlo de placa bacteriana e medidas de higiene oral estritas é recomendado (Agarwal & Rao, 2012).

Os pacientes com próteses totais ou parciais devem ser examinados nas áreas de trauma da mucosa, especialmente ao longo da região lingual. É fundamental que os doentes sejam educados sobre a importância da higiene oral e avaliações da cavidade oral regulares, e especificamente instruídos a relatar qualquer dor, inchaço ou osso exposto (Ruggiero et al., 2014, 2006).

Médicos oncologistas devem avaliar e controlar os doentes programados para receber a terapia antireabsortiva IV ou antiangiogénica semelhante aos pacientes agendados para iniciar a terapia de radiação para a cabeça e o pescoço. Os protocolos de prevenção de osteorradioneecrose são diretrizes familiares para a maioria dos oncologistas e médicos dentistas (Ruggiero et al., 2014).

### ***5.2 - Pacientes Prestes a Iniciar o Tratamento Antireabsortivo para a Osteoporose***

No início do tratamento, os pacientes devem ser educados sobre os riscos potenciais de MRONJ porque a terapia anti-reabsorção é suscetível de ultrapassar para além de 4 anos. Deve-se salientar a importância de otimizar a saúde oral durante todo período de tratamento e mais além (Ruggiero et al., 2014).

### ***5.3 - Pacientes Assintomáticos a Receber BPs IV ou Medicamentos Antiangiogénicos para o Cancro***

A profilaxia dentária e uso preventivo de flúor e clorexidina devem ser considerados, bem como medidas de higiene estritas deve ser praticadas. Todos os procedimentos necessários para a conservação dentária e para evitar o aparecimento de infeções devem ser realizados o mais rapidamente possível. Em relação à doença periodontal, dentes só serão removidos quando eles apresentarem mobilidade grau três ou mais, ou um abscesso periodontal associado. Nestas situações, o tratamento antibiótico adequado é imperativo (Agarwal & Rao, 2012).

Manter uma boa higiene oral e consultas regulares é de extrema importância na prevenção de doenças dentárias que podem exigir cirurgia dentoalveolar (Ruggiero et al., 2014). Procedimentos que envolvem lesão óssea direta devem ser evitados e dentes não restauráveis podem ser tratados por remoção da coroa e endodontia do remanescente radicular (Ficarra & Beninati, 2007; Ruggiero et al., 2014). O tratamento endodôntico deve ser feito com o máximo cuidado, com trauma mínimo para os tecidos periodontais marginais e apicais (Agarwal & Rao, 2012). A colocação de implantes dentários deve ser evitada no paciente recetor da terapia anti-oncológica IV ou medicamentos anti-angiogénicos. Não existem dados sobre o risco de ONJ associado com a colocação de implante em pacientes que receberam medicamentos anti-angiogénicos (Ruggiero et al., 2014).

Em pacientes que necessitam de cirurgia, a suspensão dos BPs é recomendado no caso de uma má recuperação. No entanto, não é certo que a suspensão dos BPs vão prevenir o aparecimento de ONJ, devido à sua semi-vida. Quando é necessário um procedimento de cirurgia oral em um paciente com terapia com BPs, devem ser tomadas algumas precauções especiais, como por exemplo, procedimentos absolutamente assépticos, cirurgia atraumática e alcançar uma cicatrização de primeira intenção, se possível (Agarwal & Rao, 2012).

A combinação da profilaxia antibiótica perioperatória, cirurgia atraumática, alisamento de bordas ósseas cortantes e fechamento da ferida, oferece uma estratégia segura e confiável para a extração do dente em pacientes recebendo tratamento com bisfosfonatos oral e intravenosa (Otto et al., 2015).

Um relatório sugere a retirada de bisfosfonatos 4-12 semanas antes da cirurgia dentária invasiva, a fim de permitir a restauração da função osteoclástica; no entanto, considerando a sua meia-vida longa a recuperação dos osteoclastos permanece bastante irrealista. Nenhuma evidência científica está disponível até agora para apoiar essa recomendação (Ficarra & Beninati, 2007).

Se for necessário prótese, deve ser de preferência fixa e bem realizada para evitar, se possível, o aparecimento de úlceras traumáticas secundárias (Agarwal & Rao, 2012).

#### **5.4 - Pacientes Assintomáticos a Receber Terapia Antireabsortiva para Osteoporose**

Ainda faltam boas recomendações com base em fortes projetos de pesquisa clínica para pacientes que tomam OBPs. O risco de desenvolver MRONJ associada com OBPs aumenta quando a duração do tratamento excede os 4 anos. O atual nível de evidência não é forte, a comissão continua a considerar estas estratégias para pacientes que recebem OBPs como um conjunto prudente de diretrizes que não irá comprometer a gestão a longo prazo da osteoporose. À medida que mais dados tornam-se disponíveis e um melhor nível de evidência é obtido, estas estratégias serão atualizadas e modificados conforme necessário (Ruggiero et al., 2014).

Os pacientes que receberam terapia anti-reabsortiva para a osteoporose também estão em risco de desenvolver MRONJ, mas a um grau muito menor do que os doentes tratados com terapia anti-reabsortiva IV (Ficarra & Beninati, 2007; Ruggiero et al., 2014). A MRONJ pode desenvolver-se espontaneamente ou após um trauma mínimo (Ruggiero et al., 2014). Em geral, estes pacientes parecem ter manifestações menos graves de osteonecrose e respondem mais prontamente a esquemas de tratamento estágio-específico. A cirurgia eletiva dentoalveolar não parece ser contra indicação neste grupo (Ficarra & Beninati, 2007; Ruggiero et al., 2014). Recomenda-se que os doentes sejam devidamente informados do risco, muito pequeno (<1%), de cicatrização óssea comprometida. O risco de desenvolver MRONJ associada com OBPs, embora extremamente pequena, parece aumentar quando a duração do tratamento excede 4 anos. Este prazo pode ser reduzido na presença de determinadas comorbidades, como o uso de corticosteróides crônicos ou uso de anti-angiogênicos. Se as condições sistêmicas permitirem, o médico pode considerar a interrupção dos OBPs por um período de dois meses antes e 3 meses após a cirurgia eletiva dentoalveolar invasiva para diminuir o risco de MRONJ. A razão para esta abordagem baseia-se em dados extrapolados que mostraram variações da função dos osteoclastos, relacionada com a terapia dos BPs, e resultados de estudos recentes demonstraram melhor resposta para a MRONJ com a interrupção do tratamento (Ruggiero et al., 2014).

Monitorar os níveis dos marcadores de remodelação óssea, tais como N-telopeptídeo (NTx) e C-telopeptídeo (CTx) no sangue ou na urina têm sido defendidos

como úteis para prever a evolução futura da ONJ. NTx e CTx são fragmentos de colágeno que são liberados durante a remodelação óssea. Em particular, tem sido sugerido que os níveis séricos de CTx são indicadores do risco de desenvolver ONJ (Ficarra e Beninati, 2007). O teste com os marcadores não é válido em pacientes com doenças malignas subjacentes e metástases ósseas, este só pode ser utilizado para o grupo de pacientes com osteoporose que raramente causa problemas no que diz respeito ao desenvolvimento BRONJ (Otto et al., 2015).

Os níveis anormais de biomarcadores ósseos OC, DPD, CTx, NTx, B-AP, e PTH podem representar a gravidade da supressão excessiva da remodelação óssea e, portanto, poderiam ser utilizados para a avaliação do risco de ONJ (Kim et al., 2013).

No estudo, Kim (2013), relatou que o único biomarcador que mostrou uma significância estatística para o desenvolvimento ONJ foi o PTH sérico. Ardine et al sugeriu o envolvimento de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundário no período que precede o desenvolvimento da ONJ. Embora novos biomarcadores estejam relacionados com a remodelação óssea, tais como o VEGF e TRACP 5b, estes foram propostos como indicadores de risco, porém não têm rendido pesquisa contínua (Kim et al., 2013)

Marx e col propuseram o uso de CTx, como um indicador de risco de ocorrência de ONJ, aconselhando a sua utilização como uma ferramenta para a decisão da realização de procedimentos cirúrgicos orais. Assim, valores inferiores a 100 pg/ml são considerados de alto risco, entre 100-150 pg/ml o risco é moderado e valores acima de 150 pg/ml foram identificados como de baixo risco. Outros autores propõem aumentar o valor proposto por Marx a 200 pg/ml a considerar como baixo risco de desenvolver ONJ. Além disso levantou-se a hipótese da suspensão dos BPs para recuperar valores que superem 150-200 pg/ml, considerando que se produz um aumento de aproximadamente 2,5 pg/ml por mês de suspensão (Outeiriño-Fernández, 2013).

Vários relatos na literatura ainda recomendam que o nível CTx sérico deve ser > 150 pg/mL antes da cirurgia dentária. No entanto, não é incomum para os pacientes que tomam BPs terem níveis séricos de CTx <150 pg/ml. Além disso, mesmo entre as pessoas com níveis <150 pg/mL, os pacientes que desenvolveram ONJ são muito raros (Kim et al. 2013).

Para MRONJ, a saliva é um excelente candidato potencial para a investigação dos biomarcadores específicos associados com a remodelação óssea. A saliva é prontamente disponível, recolhida de forma não invasiva, e seus componentes, incluindo ADN, ARN, proteínas micro-ARN, têm sido associados a processos de doenças orais e sistêmicas. Em um primeiro relatório sobre o uso da saliva para a detecção de biomarcadores relacionados com a remodelação óssea, ou seja, NTx e B-AP, foi introduzido a alternativa de utilizar a saliva, ao invés do sangue ou urina, para futuros estudos da MRONJ. O pequeno número de casos neste estudo limita qualquer conclusão a respeito da superioridade de um sobre o outro para o diagnóstico de MRONJ ou resposta ao tratamento, apesar de uma importante tendência observada com o ensaio salivar para o NTX (Kolokythas et al., 2015).

Pacientes que tomaram BP via oral por menos de 4 anos e não têm fatores de risco clínicos, nenhuma alteração ou atraso na cirurgia planejada é necessária. Isto inclui todos e quaisquer procedimentos comuns na cavidade oral e maxilofacial por cirurgiões, periodontistas, e outros prestadores da área da medicina dentária (Ruggiero et al., 2014).

Sugere-se que se os implantes dentários são colocados, é necessário fornecer o consentimento informado relacionado a possível falha do implante a longo prazo e o baixo risco de desenvolver ONJ se o paciente continuar a ter terapia com medicamentos antireabsortivos. Essas preocupações são relacionadas com estudos recentes em animais que demonstraram que a cicatrização do implante a longo prazo fica prejudicada. Tais pacientes devem ser monitorados regularmente. Além disso, é aconselhável o contacto com o médico que prescreveu o OBPs e sugerir acompanhar esses pacientes e considerar uma dosagem alternativa do BPs, interromper estrategicamente o tratamento, ou uma alternativa para a terapia com BPs (Ruggiero et al., 2014).

Para aqueles pacientes que tomaram OBPs por menos de 4 anos e tomaram corticosteróides ou medicamentos anti-angiogénicos concomitantemente, o médico que prescreveu deve ser contactado para considerar a interrupção do BPs (interromper estrategicamente o tratamento) via oral por pelo menos 2 meses antes da cirurgia oral, se as condições sistêmicas permitirem. O medicamento anti-reabsortivo não deve ser reiniciado até que a cicatrização óssea ocorra. Estas estratégias são baseadas em relatos de que os agentes corticosteróides e anti-angiogénicos, em combinação com a terapia

anti-reabsortiva, podem aumentar o risco de desenvolver MRONJ e que a interrupção estratégica do tratamento pode mitigar este risco. Estudos prospectivos de longo prazo ainda são necessários para estabelecer a eficácia da interrupção estratégica do tratamento na diminuição do risco de MRONJ para estes pacientes (Ruggiero et al., 2014).

Os pacientes que tomaram OBPs para mais de 4 anos, com ou sem qualquer terapia médica concomitante, o médico prescritor deve ser contactado para considerar a interrupção do medicamento anti-reabsortivo por 2 meses antes da cirurgia oral, se as condições sistêmicas permitirem. Os BPs não devem ser reiniciados até que a cicatrização óssea ocorra. O risco da terapia com OBPs a longo prazo requer uma análise e pesquisa contínua (Ruggiero et al., 2014).

### ***5.5 - Pacientes com MRONJ Estabelecido***

Imagens panorâmicas e tomográficas podem ser realizadas se houver suspeita de osteonecrose. Radiografias intra-orais, também podem ser utilizadas para demonstrar de forma mais precisa as alterações ósseas subtis. No entanto, uma história completa e exame clínico intra-oral, juntamente com radiografias, é a maneira mais eficaz para estabelecer o diagnóstico. As culturas microbianas podem definir comorbidades de infecções orais e facilitam a seleção de um regime antibiótico apropriado. A biópsia de tecidos devem ser realizadas somente se a doença metastática for fortemente suspeita ou se a detecção de tal iria alterar as decisões do tratamento clínico. O exame microscópico de amostras de MRONJ demonstra osso necrosado com detritos bacterianos associados e tecido de granulação, é também notável a ausência de osteoclastos. Advertimos contra o diagnóstico específico de actinomicose baseado puramente no exame histológico, na ausência de dados presentes na cultura microbiana (Ruggiero et al., 2006).

A osteonecrose pode se manter assintomática por semanas ou meses e só ser reconhecida após exposição óssea na cavidade oral, pois nas fases iniciais não se detectam manifestações radiográficas e normalmente os pacientes não apresentam sintomas (Scansetti et al., 2013).

Os sinais e sintomas que podem ocorrer antes do desenvolvimento da osteonecrose clinicamente detectável incluem a dor, mobilidade do dente, inchaço da

mucosa, eritema, e ulceração. A maioria dos casos têm descrito esta complicação em regiões de cirurgia dentária anterior (ou seja, locais da extração), osso exposto no entanto, também tem sido relatada em pacientes sem história de trauma ou em regiões desdentadas da mandíbula (Ruggiero, 2011).

Os objetivos do tratamento para pacientes com diagnóstico estabelecido de MRONJ são para eliminar a dor, controlar a infecção dos tecidos moles e duros, e minimizar a progressão ou a ocorrência da necrose óssea. Pacientes com MRONJ estabelecida devem evitar procedimentos cirúrgicos eletivos dentoalveolares, porque esses locais cirúrgicos podem resultar em áreas adicionais de osso necrosado exposto (Ruggiero et al., 2014).

Recomendações para a gestão de pacientes com ONJ incluem o uso de colutório bucal, como a clorexidina, e antibióticos (Shannon et al., 2011).

Em um relato de caso, Olate et al, descreveu o desenvolvimento de uma lesão óssea mandibular associada a uma extração dentária realizada após 4 meses do início da terapia com injeções subcutâneas de 60 mg de DMab para o tratamento de cancro de mama. Após diagnóstico, suspendeu-se a medicação e iniciou-se o protocolo de tratamento para ONJ, com terapia local com clorexidina (CHX) 0,12% diariamente e acompanhamento do caso (Olate et al., 2014).

Um estudo controlado aleatório de terapia com oxigênio hiperbárico (HBO) como um complemento ao tratamento não-cirúrgico e cirúrgico de MRONJ mostrou alguma melhora na cicatrização, níveis de dor a longo prazo e índice de qualidade de vida. No entanto, dada a pequena amostra, não houve diferença estatística significativa entre os grupos controle e HBO, que diz respeito a cicatrização de cobertura gengival. Portanto, o uso de HBO como a modalidade de tratamento único para MRONJ não pode ser suportado no momento (Ruggiero et al., 2014).

## **6) Estadiamento e Estratégias de Tratamento**

### **6.1 - Estágio**

O diagnóstico de ONJ deve ser dirigido por anamnese, história da patologia oncológica, e/ou administração de BPs (Sigua-Rodriguez et al., 2014), baseado principalmente em critérios clínicos e radiográficos (Ficarra & Beninati, 2007; Miranda-

Rius et al., 2014). Clinicamente as lesões evidentes são confirmadas através de radiografias convencionais mostrando sequestros radiopacos, que são geralmente redondos e com radiolucência periférica irregulares (Sigua-Rodriguez et al., 2014). Biópsia do tecido nem sempre é necessário e deve ser realizada somente se houver suspeita de doença metastática (Ficarra & Beninati, 2007; Miranda-Rius et al., 2014). No exame microscópico, a amostra identifica áreas de osso parcialmente ou completamente necrótico e restos de exsudados fibrinosos acompanhados por um infiltrado inflamatório formado por neutrófilos, eosinófilos, histiócitos e células plasmáticas. O osso não vital apresenta perda de osteócitos, reabsorção periférica e colonização bacteriana (Ficarra & Beninati, 2007).

Características histológicas de ONJ incluem osso necrosado com colônias de bactérias e tecido de granulação, bem como diminuição da vascularização e número de osteoblastos. Algumas amostras de biópsia mostraram fungos e colônias bacterianas. Pacientes em tratamento de malignidade com BPs, essas lesões ocorrem independentemente da existência de metástases na mandíbula (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

Imagens panorâmicas e tomográficas podem ser realizadas para descartar outras alterações, como cistos, dentes impactados, ou doença metastática. Os sinais radiográficos sugestivos de ONJ envolvem osteólise consistente com a perda de osso, proporcionando uma aparência radiográfica semelhante ao observado em metástases ósseas. Inicialmente, as alterações radiográficas mínimas são detectáveis (Miranda-Rius et al., 2014).

A medicina nuclear e radiológica pode ser valiosa no reconhecimento e na definição de lesões ósseas em pacientes submetidos a terapia com BPs. Nas fases iniciais da BRONJ, manifestações radiográficas não são detectadas; no entanto, como a doença progride, a osteonecrose da mandíbula pode se tornar facilmente identificável em raios-X. Quando BRONJ é estabelecida, uma área osteolítica mal definida é vista junto da destruição cortical, com perda de trabeculação esponjosa e diminuição na densidade óssea (similar aos achados radiológicos de osteomielite). A osteonecrose recente é restrita a pequenas áreas de exposição óssea (<1 cm) e pode ser indetectável em radiografias panorâmicas; no entanto, sinais de destruição óssea decorrente deste

processo podem ser reconhecidos em tomografia computadorizada (CT). A CT pode permitir uma maior definição dos focos de necrose e sua relação com estruturas anatômicas vizinhas, tornando-se possível quantificar o status de esclerose óssea. No entanto, CT pode não ser útil na realização de pacientes assintomáticos (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

A biópsia de uma lesão de ONJ demonstra necrose extensiva e inflamação com células gigantes. É amplamente aceite que os níveis CD105-positivo nos vasos sugerem angiogênese ativa. No entanto, estudos recentes realizados em tecidos humanos demonstraram uma redução significativa de CD105-positivo nos vasos na área mucoperióstico perto da zona de ONJ sugerindo a inibição da angiogênese (Petcu et al., 2012).

Para identificar ONJ, radiografias panorâmicas, tomografia computadorizada de feixe cônico ou tomografia computadorizada espiral são úteis. Marcadores radiológicos identificam osso necrosado causado tanto por efeito direto dos BPs ou por infecção secundária e incluem osteosclerose, osteólise, espessamento da lâmina dura, alargamento do espaço periodontal, espessamento do periósteo, formação óssea subperiostal, sequestro, fraturas e evidência radiológica de sinusite. A cintilografia óssea, PET scan ou ressonância magnética podem ajudar na identificação de áreas de primeiro envolvimento ósseo, onde não há osso exposto clinicamente. No entanto, a especificidade destes métodos radiológicos é baixa e resultados semelhantes podem ser causadas por infecções odontogênicas ou envolvimento ósseo no mieloma múltiplo (Janovská, 2012).

A cintilografia (Tc99-scan) é a estratégia de diagnóstico mais sensível para identificar edema e alterações vasculares e para localizar necrose óssea, mesmo nas fases iniciais da doença. No entanto, esta técnica de diagnóstico tem limitações pois a cintilografia, Tc99-scan, é incapaz de distinguir ONJ de processos metastáticos (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

A fusão da imagem 3D com SPECT/CT desempenha um papel significativo no tratamento de MRONJ. Esta técnica de imagem permite uma fácil avaliação da extensão da MRONJ, define a região para a remoção cirúrgica e correlaciona a área de captação com a peça cirúrgica (Miyashita, Shiba, Kawana, & Nakahara, 2015).

Para orientar as diretrizes de tratamento e coletar dados para avaliar o prognóstico em pacientes que usaram medicamentos anti-reabsortivos IV ou oral e terapia anti-angiogénica, a comissão propõe a utilização do sistema de estadiamento. (Ruggiero et al., 2014).

#### *6.1.1 - Em Risco*

Sem osso necrótico aparente em pacientes assintomáticos, que foram tratados com medicamentos anti-reabsortivos IV ou oral ou terapia anti-angiogénica (Ruggiero et al., 2014).

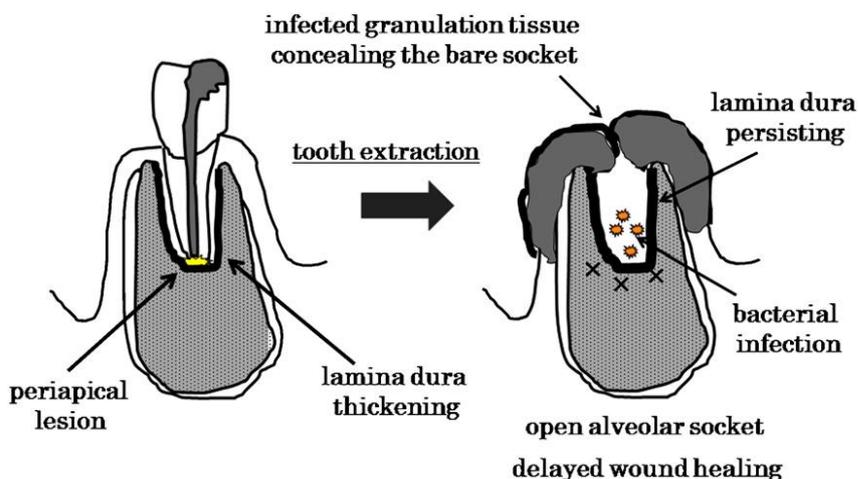
#### *6.1.2 - Estágio 0 (variante de osso não exposto)*

O Estágio 0 foi acrescentado a fim de incluir pacientes de alto risco, sem evidências clínicas de osso necrosado (Sigua-Rodriguez et al., 2014), com sintomas inespecíficos presente ou achados clínicos e radiográficos (Ruggiero et al., 2014).

Os sintomas presentes são odontalgia não explicadas por uma causa odontogénica, dor óssea maxilar maçante que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular, dor no seio maxilar que pode estar associada com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar e função neurosensorial alterada. Dentre os achados clínicos estão a mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crônica e fístula periapical ou periodontal não associada com necrose pulpar causada por cáries, trauma ou restaurações. Radiograficamente são encontradas imagens de perda óssea alveolar ou reabsorção não atribuíveis a doença periodontal crônica, alterações no trabeculado ósseo padrão denso e sem osso novo em cavidades de extrações, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar ou osso circundante basilar e espessamento ou obscurecimento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose, e diminuição do espaço do ligamento periodontal) (Ruggiero et al., 2014).

A figura 5 mostra uma explicação plausível sobre o desenvolvimento do Estágio 0. No Estágio 0, um alvéolo aberto pode persistir após a extração dentária, onde a superfície do alvéolo está oculta por tecidos de granulação, mas a maior parte do alvéolo é deixado com uma superfície óssea nua, presumivelmente porque a lâmina dura espessa não pode ser reabsorvida, que impede as células inflamatórias de infiltração, e

prejudica o processo de cicatrização do alvéolo, e permite que a infecção persista (Ikebe, 2013).



**Figura 5** - O que acontece no Estágio 0? A lâmina dura vai evitar que as células brancas do sangue infiltrarem e o tecido de granulação é formado no alvéolo, resultando na cicatrização retardada e infecção persistente.

Médicos-dentistas ou cirurgiões bucomaxilofaciais podem diagnosticar os pacientes com Estágio 0 simplesmente como periostite supurativa ou osteomielite da mandíbula, sendo desconhecido a administração de BP. Se no Estágio 0 a lesão é um precursor da MRONJ, a infecção bacteriana pode desempenhar um papel crítico na iniciação da MRONJ (Ikebe, 2013).

Independentemente da infecção bacteriana provocar ou não MRONJ, é importante descobrir os casos de Estágio 0 o mais cedo possível e impedi-los de progredir para fases posteriores. Hutchinson et al encontrou características radiográficas através da ortopantomografia e CT, incluindo osteoesclerose difusa, espessamento da lâmina dura, proeminência do canal alveolar inferior e ruptura cortical, em 10 casos entre 30 pacientes com estágio 0. Por esse motivo, CT ou CT cone beam parecem ser úteis para detectar essas alterações iniciais no osso para o diagnóstico precoce do Estágio 0 (Ikebe, 2013).

### 6.1.3 - Estágio 1

O Estágio 1 é definido pelo osso exposto e necrótico ou uma fístula para o osso em doentes assintomáticos e que não apresentam nenhuma evidência de infecção (Ruggiero et al., 2014; Shannon et al., 2011). Esses pacientes também podem apresentar

resultados radiográficos mencionados para o estágio 0, localizado na região do osso alveolar (Ruggiero et al., 2014).

#### *6.1.4 - Estágio 2*

Estágio 2 é definido pelo osso exposto e necrótico ou uma fístula, com evidência de infecção (Ruggiero et al., 2014). Possui edema inflamatório dos tecidos moles adjacentes ou regional ou infecção secundária (Ruggiero et al., 2006). Estes pacientes são tipicamente sintomáticos (Ruggiero et al., 2014; Shannon et al., 2011). Também podem apresentar resultados radiográficos mencionados para o estágio 0, que estão localizados na região do osso alveolar (Ruggiero et al., 2014).

#### *6.1.5 - Estágio 3*

Estágio 3 é o mais grave dos estágios (Shannon et al., 2011), definido como osso exposto e necrótico ou fístulas, com evidência de infecção e, pelo menos, um dos seguintes sinais: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático), fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oro-antral ou buco-sinusal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar (Ruggiero et al., 2014).

A probabilidade de um paciente em Estágio 1 ou Estágio 2 da doença progredir para uma fase mais avançada não foi determinada, mas pode ser dependente de várias variáveis, tais como a duração da exposição e continuidade a receber a terapia (Ruggiero, 2011).

Nos casos mais severos, os indivíduos podem apresentar grandes quantidades de perda de dentes e dano ósseo, com osso saudável insuficiente para implantes bem-sucedidos ou próteses. A osteonecrose também pode se espalhar para o seio e ossos faciais. Médicos-dentistas devem utilizar a inspeção visual e o aspecto radiográfico para o diagnóstico da condição e estágio (Shannon et al., 2011).

### ***6.2 - Estratégias de Tratamento Estágio-Específicos***

A comunidade de cirurgiões bucomaxilofaciais ainda não chegou a um acordo sobre uma estratégia terapêutica universalmente aceitável da MRONJ (Ristow, Otto,

Troeltzsch, Hohlweg-Majert, & Pautke, 2015). Basicamente existem duas diferentes opções, medidas conservadoras e abordagens cirúrgicas avançadas (Rugani et al., 2014).

A opção de tratamento para pacientes com ONJ é limitado e predominantemente paliativo, com o objetivo de aliviar os principais sinais e sintomas. Marx et al recomenda que o tratamento deve eliminar e controlar a dor, bem como prevenir a progressão da exposição óssea por meio de antibioticoterapia e bochechos com clorexidina 0,12% (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

Embora orientações específicas têm sido desenvolvidas para o tratamento e prevenção da ONJ, eles estão limitados a tratamentos sintomáticos ou prevenção de infecção, em vez de prevenção fundamental (Niibe et al., 2015).

Dependendo da extensão da doença e da gravidade dos sintomas, infecções e dor os pacientes podem ser tratados de forma conservadora, ou por desbridamento cirúrgico minimamente invasivo ou ressecção de osso necrótico agressivo, ou ambos. Os resultados, que normalmente variam e são imprevisíveis, muitas vezes são pobres quando a doença é extensa (Fedele et al., 2015).

No início o sucesso do tratamento cirúrgico da MRONJ era pobre. A recorrência de osso exposto, infecção e dor eram comuns. O método baseou-se principalmente na experiência adquirida no tratamento da osteorradionecrose. O facto de os bisfosfonatos depositarem-se em todo o osso da mandíbula, torna impossível posicionar as margens de ressecção do osso afetado. Consequentemente, Marx propõe-se em centrar a terapia não na cura, mas em controlar os sintomas da MRONJ e evitar a progressão da doença por meios conservadores. Esta recomendação foi amplamente adotada (Rugani et al., 2014).

Diferentes estratégias de tratamentos dependem do estágio da osteonecrose e a carga da doença, e vão desde a educação do paciente e utilização de um colutório antibacteriano, até a utilização sistêmica de medicação incluindo antibióticos orais e medicação para a dor. Em um estado avançado da doença, o desbridamento cirúrgico ou ressecção de lesões necróticas é útil no controle a longo prazo (Bergmeister et al., 2012).

Em relação ao tratamento de ONJ, se o paciente não apresentar nenhuma dor, apenas o bochecho com clorexidina 0,12% deve ser utilizado até a cura completa da ONJ. No entanto, se o paciente relatar dor a terapia com antibióticos é necessário, penicilina ou levofloxacina, metronidazol, doxiciclina, eritromicina em casos de alergia à penicilina. Neste relato de caso, amoxicilina/Clavulanato 3 vezes/dia/7 dias foi prescrito após a cirurgia para evitar uma possível complicação (Flichy-Fernández et al., 2012).

Independentemente do estágio, colutório com clorexidina foram prescritos para a maioria dos doentes e os fragmentos de osso móveis foram controlados com sequestrectomia não cirúrgico, normalmente sem a necessidade de anestesia local (Miranda-Rius et al., 2014).

Em alguns estudos foram analisadas a eficácia do tratamento não cirúrgico em pacientes com ONJ usando esquemas antibióticos e de higiene oral. A probabilidade de cura em estágios inferiores, 0 e 1, foi significativamente maior em comparação com estágios avançados, 2 e 3. Os resultados relataram que estágios avançados de ONJ estão associados a taxas de cura reduzidas quando tratadas por terapia não-cirúrgica (Bodem, Kargus, Engel, Hoffmann, & Freudlsperger, 2015).

O tratamento para MRONJ em pequenos estudos inclui intervenção não-cirúrgica e/ou cirúrgica, os doentes com tratamentos não-cirúrgicos mostraram re-epitelização em 15-53% dos casos, com os casos melhores resolvidos no estudo de Van den Wyngaert et al com um seguimento médio de 23 meses. Os pacientes tratados com uma combinação de antibióticos, colutórios antimicrobianos e cirurgia (desbridamento local, sequestrectomia, ou ressecção) mostrou cicatrização da lesão em 18-85% dos casos (Lerman et al., 2013).

A preservação da função e minimização de morbidade são as questões mais importantes para lidar com MRONJ. Portanto, a prevenção por estabelecimento pré-terapêutico das condições de saúde dentária e oral ótimas e supervisão dental em curso após o início da terapia anti-reabsortiva são cruciais. Se a MRONJ desenvolve, o início precoce de medidas terapêuticas é essencial porque a condição é susceptível de ser gerenciável com meios conservadores ou minimamente invasivos. A terapia deve visar uma cobertura da mucosa estável. Se as medidas conservadoras não forem bem-

sucedidas após 8 semanas, a cirurgia é indicada. A ressecção deve ser tão limitada quanto possível, mas deve incluir todos os ossos necrosados. Em casos avançados de MRONJ, a cirurgia ressectiva é indicada, mas apenas se a melhoria da qualidade de vida dos pacientes for concebível (Rugani et al., 2014).

Vários métodos têm sido implementados para tentar regular a cicatrização de tecidos moles e ósseo, entre eles estão a medicação, a ressecção cirúrgica, terapia com HBO, bioestimulação a laser e plasma rico em plaquetas autólogo, no entanto, a sua eficácia não pôde ser comprovada (Blus et al., 2013).

Em um estudo, a terapia com HBO foi administrado em um paciente na tentativa de tratar a osteonecrose, mas semelhante a relatos na literatura, nenhum benefício foi visto. Porém, a antibioticoterapia sistêmica para controlar a infecção secundária e a dor tem sido útil e deve ser administrado sempre que a infecção ativa estiver presente. No entanto, como o osso afetado é avascular, antibióticos sistêmicos só irão controlar a infecção nos tecidos moles e osso vital (Migliorati et al., 2005).

Vários antibióticos para tratamento foram testados em vários estudos, penicilina, doxiciclina, quinolonas, metronidazol e clindamicina, porém, nenhum dos estudos sugeriu o mais eficaz (Janovská, 2012).

A terapia com teriparatide foi recentemente utilizado para ONJ com a cicatrização satisfatória da osteonecrose. O mecanismo proposto aumenta o número de unidades de remodelação óssea e aumenta a formação óssea no interior de cada unidade, o que pode promover a cicatrização e a remoção de osso danificado (Rastogi et al., 2012).

É geralmente aceite que a terapia cirúrgica é necessária quando tecido necrosado crônico é encontrado, uma vez que o tecido morto não pode ser ressuscitado e interferir com a cicatrização da ferida (Ristow et al., 2015). O senso comum diz que é melhor ressecar, tanto quanto necessário, mas tão pouco quanto possível (Borm et al., 2013; Ristow et al., 2015). Portanto duas abordagens cirúrgicas têm surgido, nomeadamente (i) desbridamento e (ii) ressecção que são caracterizados pela diferença de taxas de sucesso. O desbridamento faz uso de uma curetagem cautelosa e empírica para reduzir, mas não eliminar completamente o osso necrosado. Em contraste, na ressecção aplica-se

uma remoção do osso necrótico com uma subsequente margem óssea normal (Ristow et al., 2015).

O desafio e limitação de ambas as técnicas cirúrgicas é a determinação das margens exatas da osteonecrose, ou seja, uma demarcação clara do osso necrótico é difícil, se não impossível. Enquanto a remoção completa do osso necrosado é de importância crucial, uma remoção não intencional ou excessiva do osso saudável deve ser evitada para assegurar que o osso maxilar não fique enfraquecido e para maximizar as possibilidades de uma reabilitação dentária ou protética (Ristow et al., 2015).

Indiscutivelmente o parâmetro mais confiável é a experiência e sensibilidade intra-operatória do cirurgião. A terapia da MRONJ implica no desbridamento cirúrgico até que o osso pareça ser "normal" em termos de estrutura óssea, cor e textura. A exposição óssea em lesões MRONJ é tipicamente mais escura e de cor amarelada (em comparação com os locais não afetados). Devido ao aumento da porosidade, o osso necrótico é frequentemente mais suave e rodeado por áreas escleróticas, que por sua vez é mais duro e menos vascularizado. O sangramento ósseo é considerado como indicador de osso viável na terapia cirúrgica de osteonecrose e em particular MRONJ. No entanto, sangramento ósseo não se correlaciona bem com achados histológicos de osso vital. Portanto, o sangramento não pode ser considerado o parâmetro mais confiável na determinação da extensão ou das margens de osteonecrose (Ristow et al., 2015).

A fluorescência do osso pode ser utilizado para distinguir o osso viável do necrótico. Por exemplo, a tetraciclina e seus derivados possuem propriedades de fluorescência, sob a luz apropriada fluorescente verde com cerca de 525 e 540 nm. Devido à sua afinidade para o cálcio, a tetraciclina é incorporada ao osso predominantemente em áreas de remodelação óssea e aposição óssea. O osso viável é marcado por fluorescência verde que pode ser visualizado no intra-operatório com uma lâmpada fluorescente Visually Enhanced Lesion Scope (VELScope), um dispositivo médico certificado e aprovado pela American Dental Association para a detecção de anormalidades do tecido da mucosa. Em contraste, o osso necrosado mostra nenhuma ou apenas uma fluorescência pálida. Relatos recentes sugerem que, mesmo na ausência de tetraciclina, o osso vital (mas não necrótico) fluoresce devido à auto-fluorescência. (Ristow et al., 2015).

O tratamento cirúrgico para remoção do osso necrosado e cobertura do defeito ósseo com retalho é utilizado para o tratamento da MRONJ. Ensaios que utilizam retalhos da mucosa local exibiram elevadas taxas de insucesso devido a má vascularização. Além disso, o tamanho do retalho da mucosa local é limitado. Portanto, em grandes defeitos não é possível a cobertura com retalhos da mucosa local. Retalhos microvasculares podem ser mais confiáveis em regiões mal vascularizadas do que os retalhos da mucosa local. Grandes defeitos dos tecidos moles também podem ser cobertos com retalhos microvasculares obtendo sucesso no tratamento. No entanto, a morbidade do local doador e o tempo operatório estendido são desvantagens do uso de retalhos microvasculares, além da desvantagem estética (a cor não coincide com a da mucosa oral) (Rotaru, Kim, Kim, & Park, 2015).

O tecido adiposo é altamente vascularizado. Alguns relatórios técnicos descobriram que retalhos adiposos bucais pediculados (PBFPs) podem ser aplicados a muitos tipos de defeitos da mucosa intra-oral. Enxertos autógenos de gordura têm sido utilizados para melhorar a qualidade do tecido destinatário. Além disso, os enxertos de gordura autógena podem acelerar a revascularização em queimaduras. Como os pacientes com MRONJ têm má vascularização, PBFPs podem representar uma boa opção de tratamento para cobrir áreas ósseas expostas. Além disso, o tecido adiposo contém também células-tronco que podem diferenciar-se em muitos tipos de células. As células-tronco derivadas de gordura agem como células progenitoras endoteliais e promovem a angiogênese. De facto, os pacientes com pequenos defeitos maxilares foram tratados com sucesso com PBFPs. No entanto, não há estudos sobre a área de cobertura PBFP, complicações associadas ou acompanhamento a longo prazo do tratamento da MRONJ (Rotaru et al., 2015).

Independentemente da técnica cirúrgica a ser realizada, deve-se ter em consideração as seguintes recomendações: no caso de a osteonecrose atingir ou envolver os dentes, eles têm de ser extraídos de modo a remover completamente a osteonecrose; após a eliminação cirúrgica da osteonecrose, é de extrema importância suavizar cristas ósseas cortantes, tais como a crista óssea alveolar da extração dentária pois as saliências pontiagudas podem dificultar a cicatrização ou ferir a mucosa de cobertura da ferida e aumentar o risco de recorrência do osso exposto; em conformidade com a teoria da patogênese MRONJ dependente do pH, procedimentos cirúrgicos como as ressecções

de raízes ou extração dentária são recomendados eliminar infecções crônicas e, assim, prevenir o aparecimento da doença (Ristow et al., 2015).

#### 6.2.1 - Em Risco

Estes doentes estão em risco de desenvolver MRONJ devido a um histórico de exposição por um anti-reabsortivo ou um fármaco anti-angiogénico. Eles não têm exposição óssea e não requerem nenhum tratamento. No entanto, esses pacientes devem ser informados sobre os riscos de desenvolver MRONJ e dos sinais e sintomas desta doença (Ruggiero et al., 2014).

#### 6.2.2 - Estágio 0

Kos et al relataram que, quando os doentes com osteomielite da mandíbula foram divididos em dois grupos, os submetidos a tratamento com BPs e os outros que não foram tratados com BPs, os *Actinomyces* foram detectados significativamente nos ossos necróticos expostos nos pacientes que administraram BPs, sugerindo o envolvimento de *Actinomyces* na MRONJ. Ganguli et al sugerem a afinidade das bactérias aos BPs, mostrando aumento da adesão de *Staphylococcus aureus* a hidroxiapatita em próteses articulares revestidas com pamidronato. Por outro lado, Hansen et al também detectaram *Actinomyces* nos ossos necróticos da MRONJ bem como osteorradiocreses numa frequência igualmente elevada. Ambos os ossos necróticos de MRONJ e osteomielite supurativa das mandíbulas foram encontrados na superfície biofilmes bacterianos, mas, *Actinomyces* predominaram no biofilme de osteomielite supurativa enquanto o biofilme de MRONJ incluíram diversos organismos bacterianos, além de organismos fúngicos não observados na osteomielite supurativa. Embora não se saiba se as infecções bacterianas, incluindo *Actinomyces* ocorrem de forma primária ou secundária no processo de MRONJ, a infecção é suscetível de agravar os sintomas da MRONJ. Assim, MRONJ no Estágio 0 deve ser tratada inicialmente com colutório antibacteriano e antibióticos (Ikebe, 2013).

Estes pacientes devem receber tratamento sintomático e acompanhamento conservador de outros fatores locais, como a cárie e a doença periodontal. O controle sistêmico pode incluir o uso de medicação para a dor crônica e controle da infecção com antibióticos, quando indicado. Esses pacientes necessitam de acompanhamento de perto

dado o potencial de progressão para um estágio superior da doença (Ruggiero et al., 2014).

Em pacientes com sinais radiográficos apenas sugerindo o estágio 0, a comissão recomenda a monitoração da progressão da doença para um estágio superior. Outros diagnósticos (por exemplo, doença fibro-óssea, osteomielite crônica esclerosante), também devem ser considerados (Ruggiero et al., 2014).

### *6.2.3 - Estágio 1*

Estes pacientes devem ser tratados utilizando uma abordagem conservadora, com o objetivo de impedir a progressão de lesões, limitando as complicações relacionadas com a infecção crônica (Ficarra & Beninati, 2007). Beneficiam-se de tratamento médico, incluindo o uso de colutórios antimicrobianos, como a clorexidina 0,12% (Ruggiero et al., 2014; Shannon et al., 2011), para controlar a infecção do osso exposto, e melhorar e manter a higiene oral (Rupel et al., 2014). Nenhum tratamento operatório imediato é necessário (Ruggiero et al., 2014).

Em um estudo o tratamento não-cirúrgico, que consiste na utilização de colutório com CHX 0,12% três vezes ao dia e aplicar diariamente gel de CHX, conduziu a cura completa da área da superfície do osso exposto em 45,8% dos casos de BRONJ no estágio I. Além disso, em 29,2%, o tratamento não cirúrgico reduziu a área do osso exposto por uma média de 64,7%. Por outro lado, em 25,0%, o tamanho da área do osso exposto não diminuiu. A duração média do tratamento não cirúrgico foi maior naqueles pacientes que apresentaram cura completa (8 meses) em comparação com aqueles pacientes que apresentaram cura aparente ou nenhuma cura (6 meses e 4 meses, respectivamente). Em geral, nenhum paciente apresentou um aumento no tamanho da área de exposição óssea ou agravamento da BRONJ da fase I para a fase II ou III (Bodem et al., 2015).

### *6.2.4 - Estágio 2*

Estes pacientes se beneficiam com o uso de colutórios antimicrobianos em combinação com terapia antibiótica (Ruggiero et al., 2014; Rupel et al., 2014; Shannon et al., 2011). Embora a infecção óssea local e dos tecidos moles não seja considerada etiologia primária para esta doença, a colonização do osso exposto é uma ocorrência

muito comum. Microorganismos mais isolados têm sido sensíveis ao grupo de antibióticos da penicilina. As quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, têm sido utilizadas com sucesso em pacientes alérgicos à penicilina. Culturas microbianas também devem ser analisadas e o regime de antibióticos deve ser ajustado em conformidade. A formação do biofilme sobre a superfície do osso exposto tem sido relatada e podem ser responsáveis pela falha de terapias antibióticas sistêmicas que são descritos em alguns casos refractários (Ruggiero et al., 2014).

Em tais casos, a terapia cirúrgica é destinada a reduzir o volume de osso necrótico colonizado (Ruggiero et al., 2014), o desbridamento superficial alivia a irritação dos tecidos moles (Shannon et al., 2011) e pode servir como um benéfico auxiliar à terapia com antibióticos (Ruggiero et al., 2014).

Alguns pacientes podem ser tratados com combinação com antibióticos ou terapia com antibióticos IV (Shannon et al., 2011).

### *6.2.5 - Estágio 3*

Estes pacientes beneficiam-se do desbridamento (Ruggiero et al., 2014; Rupel et al., 2014), para alisar a superfície do osso exposto a minimizar ulceração traumática do tecido mole adjacente (Rupel et al., 2014), ou a ressecção em combinação com terapia antibiótica, que pode oferecer cuidados paliativos a longo prazo com a resolução da infecção aguda e dor (Ruggiero et al., 2014; Rupel et al., 2014). Pacientes sintomáticos no estágio 3 da doença pode exigir a ressecção e reconstrução imediata com placa reconstrutiva ou um obturador. O potencial de falha da placa reconstrutiva por causa dos efeitos generalizados da exposição aos BPs necessita de ser reconhecido pelo médico e pelo paciente. Relatos de casos com pequenas amostras têm descrito com sucesso a reconstrução imediata com o osso vascularizado (Ruggiero et al., 2014).

Independentemente do estágio da doença, o sequestro ósseo móvel deve ser removido para facilitar a cicatrização dos tecidos moles. A extração de dentes sintomáticos dentro do osso necrótico exposto deve ser considerado, porque é improvável que a extração irá exacerbar o processo necrótico estabelecido. A análise histológica minuciosa é indicada para todas as amostras de ossos ressecados

(especialmente para pacientes com histórico de doença maligna) porque o câncer metastático tem sido relatado em tais espécimes (Ruggiero et al., 2014).

Embora o tratamento cirúrgico seja recomendado apenas para pacientes no Estágio 3, tem sido relatado que os sintomas podem tornar-se graves apesar da administração de antibióticos, em pacientes no Estágio 2 (Kim et al. 2014).

A eficácia da terapia com HBO permanece incerta. Alguns autores não consideram a terapia eficaz e, portanto, não recomendam; outros autores, em vez disso, tem encontrado alguma utilidade com a HBO. Terapia de ozônio e terapia a laser também têm sido utilizados seguindo a lógica de que eles têm algum tipo de propriedade antimicrobiana, neoangiogénica e de bioestimulação; no entanto, o papel terapêutico definitivo dessas modalidades de tratamento continua a ser estudado (Ficarra & Beninati, 2007).

A cirurgia conservadora forneceu cura para mais da metade dos pacientes tratados em quase todos os estudos incluídos. Uma extensa cirurgia e a cirurgia a laser parecem fornecer os melhores resultados de cura (Rupel et al., 2014).

Estudos demonstraram resultados favoráveis na utilização da combinação de colutórios de clorexidina, antibióticos, sequestrectomia não-cirúrgica, e desbridamento local; 71-80% de todos os pacientes a ser seguido obtiveram melhora ou permaneceram assintomáticos e estável e 23% apresentaram completa re-epitalização (Lerman et al., 2013).

## **7) Reabilitação Protética**

Estágios avançados de MRONJ, especialmente aqueles classificados como Estágio 3 pela AAOMS, têm sido descritos por provocar lesões extensas, dolorosas do tecido mole e duro e fístulas oroantral. A doença apresenta novos desafios para protésicos e cirurgias maxilofaciais. Após desbridamento cirúrgico bem-sucedido, do osso necrosado, com alívio da dor e eliminação de sinais inflamatórios, os pacientes muitas vezes são deixados com defeitos maxilares que são demasiado grandes para o fechamento primário do defeito. Um plano de tratamento sob medida deve ser projetado com respeito a geometria, anatomia das estruturas circundantes e comorbidades dos

pacientes. Uma abordagem protética com um obturador pode ser o tratamento de escolha para defeitos maxilares com anatomia favorável e fístulas oroantral (Troeltzsch, Probst, Troeltzsch, Ehrenfeld, & Otto, 2015).

As comunicações oroantrais podem ocorrer após ressecção da MRONJ em situações de grande destruição óssea e dos tecidos moles ou após distúrbios de cicatrização após o fechamento da ferida primária. A saúde geral debilitada, alterações anatômicas após ressecção óssea, falta de tecido mole, e cicatrização complicada frequente após abordagens cirúrgicas para a reconstrução do defeito, aumentam o risco de fracasso e pode causar hospitalização prolongada em doentes terminais. Portanto, a utilização de obturadores para a reconstrução de defeitos maxilares após a ressecção da MRONJ foi sugerida por Marx e Ruggiero. Quando utilizados em situações adequadas, os obturadores podem reduzir a intervenção cirúrgica e limitar o tempo de hospitalização, proporcionando resultados funcionais e estéticos aceitáveis (Troeltzsch et al., 2015).

A retenção do obturador pode ser reforçada com grampos de retenção, ajuste preciso nos limites dos defeitos, ou através de implantes. Retalhos livres microvasculares são recomendados para grandes defeitos com uma geometria mais complexa (Troeltzsch et al., 2015).

Embora o tratamento obturador seja um tratamento bem documentado após o tratamento cirúrgico ablativo do cancro da maxila, uma busca na literatura não revela estudos clínicos que analisem o desempenho a longo prazo da prótese obturadora para estes defeitos nos pacientes com MRONJ. A reabilitação protética removível de pacientes com MRONJ está sob debate científico porque o trauma causado por uma prótese tem sido mencionada como um fator de risco para o desenvolvimento MRONJ, e poucos relatos estão disponíveis sobre o projeto base da prótese ideal para este grupo de pacientes (Troeltzsch et al., 2015).

A recorrência da MRONJ não foi relatada em qualquer um dos pacientes descritos, embora todas as próteses obturadoras foram parcialmente suportadas pela mucosa oral. O período de seguimento clínico variou entre 7 meses e quase 4 anos. No entanto, os pacientes com MRONJ com dentaduras muco-suportadas têm de ser acompanhados de perto, e o rebase da base da prótese deve ser feita com frequência

para evitar desequilíbrio na distribuição da força oclusal, o que pode induzir ao trauma e reativar a MRONJ (Troeltsch et al., 2015).

A geometria do defeito e a anatomia das estruturas adjacentes devem ser respeitados. Os obturadores podem ser considerados como uma alternativa de tratamento conservador para fístulas oroantrais posteriores do maxilar de diâmetro limitado (amplamente classificados como defeitos classe Ib ou II), tal como sugerido por vários investigadores. A presença de dentes adjacentes é favorável para o aumento da retenção de obturador. Se não houver nenhuma dentição remanescente, o uso de implantes dentários para ancoragem do obturador pode ser considerado. No entanto, esta é uma questão controversa em pacientes com MRONJ porque a falha da integração do implante é aumentada após o tratamento com bisfosfonatos e considerada uma contra-indicação para pacientes que recebem tratamento com bisfosfonatos em alta dose em regimes de tratamento oncológico. Vale a pena notar que a obturação de comunicações oroantrais só pode substituir elaborados procedimentos cirúrgicos reconstrutivos (tais como com retalho complicado local ou livre), mas não constitui uma alternativa para o tratamento primário da MRONJ porque somente os tecidos orais saudáveis podem suportar a carga da prótese obturadora (Troeltsch et al., 2015).

## Conclusão

A MRONJ tem sido observada em vários departamentos de medicina-dentária, cirurgia maxilofacial e oncológica em todo o mundo. Embora o papel definitivo dos bisfosfonatos permaneça por esclarecer, a alteração no metabolismo ósseo em conjunto com cirurgia oral ou trauma protético por exemplo parecem ser fator chave no desenvolvimento da osteonecrose. A extração dentária como um evento de precipitação é uma observação comum na literatura. A osteonecrose pode aparecer de forma espontânea, sem relação a qualquer trauma ou estado particular de disparo. Casos espontâneos podem ser atribuídos às características anatómicas e fisiológicas, como geralmente ocorre na região posterior do maxilar onde a mucosa oral é fina. Esta é a região é a mais afetada, seguida pela região posterior da maxila e, principalmente, após a extração dentária. A incidência relatada de MRONJ é significativamente maior com ácido zoledrónico e pamidronato intravenoso enquanto o risco parece ser mínimo para pacientes que recebem bisfosfonatos orais. Em comparação com doentes oncológicos tratados com medicamentos anti-reabsortivos, o risco de ONJ para os pacientes com osteoporose expostos a medicamentos anti-reabsortivos é cerca de 100 vezes menor. O risco de desenvolver ONJ em pacientes com osteoporose expostos a BPs orais ou IV ou denosumab é real, mas continua a ser muito baixo. Os benefícios significativos que os bisfosfonatos oferecem aos pacientes compensarão claramente o risco de potenciais efeitos colaterais. Embora a interrupção dos bisfosfonatos IV em pacientes com cancro tem sido sugerido, a cessação de bisfosfonatos antes da cirurgia dentária não pode ser universalmente aceite, neste momento, uma vez que não se sabe se esta é eficaz na redução do risco de BRONJ. Diferentes estratégias de tratamentos dependem do estágio da osteonecrose e a carga da doença, e vão desde a educação do paciente e utilização de um antibacteriano para enxaguar a boca, até a utilização sistêmica de medicação incluindo antibióticos orais e medicação para a dor. Em um estado avançado da doença, o desbridamento cirúrgico ou ressecção de lesões necróticas é útil no controlo a longo prazo. Próteses obturadoras podem ser consideradas uma segura e previsível opção terapêutica para fístula oroantral após o tratamento cirúrgico da MRONJ em situações bem selecionadas.

## Bibliografia

- Agarwal, P., & Rao, N. N. (2012). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Indian J Dent Res*, 23(1), 107 – 111.
- Bergmeister, P., Gasser, K., & Lang, A. (2012). Drug-induced osteonecrosis of the jaw. *Memo*, 5(1), 57–62. <http://doi.org/10.1007/s12254-012-0328-1>
- Bernabei, R., Martone, A. M., Ortolani, E., Landi, F., & Marzetti, E. (2014). Screening, diagnosis and treatment of osteoporosis: a brief review. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 11(3), 201–207.
- Blus, C., Szmukler-Moncler, S., Giannelli, G., Denotti, G., & Orrù, G. (2013). Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J.*, 7, 94–101. <http://doi.org/10.2174/1874210601307010094>
- Bodem, J. P., Kargus, S., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2015). Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio Maxill Surg*, 43(7), 1139–1143. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.05.019>
- Borm, J. M., Moser, S., Locher, M., Damerau, G., Stadlinger, B., Grätz, K. W., & Jacobsen, C. (2013). Risikobeurteilung von Patienten mit ossärer, antiresorptiver Therapie in der zahnärztlichen Praxis. *Schweiz Monatsschr Zahnmed*, 123(11), 985–993.
- Carmona, E. C., Flores, A. G., Santamaría, E. L., Olea, A. H., & Lozano, M. P. R. (2013). Revisión sistemática de la literatura sobre la osteonecrosis maxilar con el uso de bisfosfonatos en pacientes con osteoporosis. *Reumatol Clin*, 9(3), 172–177. <http://doi.org/10.1016/j.reuma.2012.05.005>
- Chapurlat, R. D. (2015). Odanacatib: a review of its potential in the management of osteoporosis in postmenopausal women. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 7(3), 103–109. <http://doi.org/10.1177/1759720X15580903>
- Cheong, S., Sun, S., Kang, B., Bezouglaia, O., Elashoff, D., McKenna, C. E., ... Tetradis, S. (2014). Bisphosphonate Uptake in Areas of Tooth Extraction or Periapical Disease. *J Oral Maxil Surg*, 72(12), 2461–2468. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.07.004>
- Costa, F. W. G., Chaves, F. N., Nogueira, A. S., Carvalho, F. S. R., Pereira, K. M. A., Kurita, L. M., ... Fonteles, C. S. R. (2014). Clinical Aspects, Imaging Features,

- and Considerations on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Risk in a Pediatric Patient with Osteogenesis Imperfecta. *Case Rep Dent*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/384292>
- Dinca, O., Bucur, M. B., Bodnar, D., Vladan, C., & Bucur, A. (2014). Extensive osteonecrosis of the mandible after therapy with denosumab following bisphosphonates therapy. *Acta Endo (Buc)*, 10(3), 457 – 462.
- Favot, C. L., Forster, C., & Glogauer, M. (2013). The effect of bisphosphonate therapy on neutrophil function: A potential biomarker. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 42(5), 619–626. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.12.011>
- Fedele, S., Bedogni, G., Scoletta, M., Favia, G., Colella, G., Agrillo, A., ... Bedogni, A. (2015). Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Brit J Oral Max Surg*, 53(1), 13–17. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.09.001>
- Ficarra, G., & Beninati, F. (2007). Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: An Update on Clinical, Pathological and Management Aspects. *Head Neck Pathol*, 1(2), 132 – 140. <http://doi.org/10.1007/s12105-007-0033-2>
- Flichy-Fernández, A. J., González-Lemonnier, S., Balaguer-Martínez, J., Peñarrocha-Oltra, D., Peñarrocha-Diago, M. A., & Bagán-Sebastián, J. V. (2012). Bone necrosis around dental implants: A patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. *J Clin Exp Dent*, 4(1), e82–5. <http://doi.org/10.4317/jced.50698>
- Godinho, M., Barbosa, F., Andrade, F., Cuzzi, T., & Ramos-e-Silva, M. (2013). Torus palatinus osteonecrosis related to bisphosphonate: a case report. *Case Rep Dermatol*, 5(1), 120–125. <http://doi.org/10.1159/000350674>
- Hinson, A. M., Smith, C. W., Siegel, E. R., & Stack, B. C. (2014). Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *Int J Dent*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/452737>
- Holzinger, D., Seemann, R., Matoni, N., Ewers, R., Millesi, W., & Wutzl, A. (2014). Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxil Surg*, 72(10), 1937.e1–8. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.037>
- Ikebe, T. (2013). Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Science International*, 10(1), 1–8. [http://doi.org/10.1016/S1348-8643\(12\)00045-6](http://doi.org/10.1016/S1348-8643(12)00045-6)
- Janovská, Z. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 55(3), 111–115.

- Jowett, A., Abdullakutty, A., & Bailey, M. (2015). Pathological fracture of the coronoid process secondary to medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *International Journal of Surgery Case Reports*, *10*, 162–165. <http://doi.org/10.1016/j.ijscr.2015.02.049>
- Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*, *94*(4), 534 – 539. <http://doi.org/10.1177/0022034515572021>
- Khajuria, D. K., Razdan, R., & Mahapatra, D. R. (2011). Medicamentos para o tratamento da osteoporose: revisão. *Rev Bras Reumatol*, *51*(4), 365–382. <http://doi.org/10.1590/S0482-50042011000400008>
- Kim, J. W., Kong, K. A., Kim, S. J., Choi, S. K., Cha, I. H., & Kim, M. R. (2013). Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone*, *57*(1), 201 – 205. <http://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.005>
- Kim, Y. H., Lee, H. K., Song, S. I., & Lee, J. K. (2014). Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, *40*(5), 206–210. <http://doi.org/10.5125/jkaoms.2014.40.5.206>
- Kolokythas, A., Karras, M., Collins, E., Flick, W., Miloro, M., & Adami, G. (2015). Salivary Biomarkers Associated With Bone Deterioration in Patients With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxil Surg*, *73*(9), 1741 – 1747. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.034>
- Kühl, S., Walter, C., Acham, S., Pfeffer, R., & Lambrecht, J. T. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - A review. *Oral Oncol*, *48*(10), 938–947. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.028>
- Lerman, M. A., Xie, W., Treister, N. S., Richardson, P. G., Weller, E. A., & Woo, S. B. (2013). Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Staging and treatment outcomes. *Oral Oncol*, *49*(9), 977–983. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.05.012>
- Longato, L., Cavalli, L., Marcucci, G., Metozzi, A., Giusti, F., Brandi, M. L., & Piscitelli, P. (2013). Osteonecrosis of the jaw in a patient with rheumatoid arthritis treated with an oral aminobisphosphonate: a clinical case report. *Clin Cases Miner Bone Metab*, *10*(2), 139 – 141.
- López-Cedrún, J. L., Sanromán, J. F., García, A., Peñarrocha, M., Feijoo, J. F., Limeres, J., & Diz, P. (2013). Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Brit J Oral Max Surg*, *51*(8), 874 – 879. <http://doi.org/10.1016/j.bjoms.2013.06.011>
- McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate

- osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *Surgeon*, 10(1), 36–42. <http://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>
- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, 104(1), 83 – 93. <http://doi.org/10.1002/cncr.21130>
- Miranda-Rius, J., Brunet-Llobet, L., Lahor-Soler, E., & Giménez-Rubio, J. A. (2014). Concomitant Factors Leading to an Atypical Osteonecrosis of the Jaw in a Patient with Multiple Myeloma. *Case Rep Med*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/281313>
- Miyashita, H., Shiba, H., Kawana, H., & Nakahara, T. (2015). Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(9), 1106–1109. <http://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.05.002>
- Mondello, P., Pitini, V., Arrigo, C., Mondello, S., Mian, M., & Altavilla, G. (2014). Necrotizing fasciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma treated with lenalidomide: case report and review of the literature. *SpringerPlus*, 3, 123. <http://doi.org/10.1186/2193-1801-3-123>
- Neuprez, A., Coste, S., Rompen, E., Crielaard, J. M., & Reginster, J. Y. (2014). Osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient treated with denosumab. *Osteoporos Int*, 25, 393–395. <http://doi.org/10.1007/s00223-014-9858-3>
- Niibe, K., Ouchi, T., Iwasaki, R., Nakagawa, T., & Horie, N. (2015). Osteonecrosis of the jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *J Prosthodont Res*, 59(1), 3 – 5.
- Olate, S., Uribe, F., Martinez, F., Almeida, A., & Unibazo, A. (2014). Osteonecrosis of the jaw in patient with denosumab therapy. *Int J Clin Exp Med*, 7(10), 3707–3709. Disponível em [www.ijcem.com](http://www.ijcem.com)
- Otto, S., Tröltzsch, M., Jambrovic, V., Panya, S., Probst, F., Ristow, O., ... Pautke, C. (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development? *J Cranio Maxill Surg*, 43(6), 847–854. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.03.039>
- Outeiriño-Fernández, A. (2013). La osteonecrosis asociada al tratamiento con bisfosfonatos en osteoporosis primaria. Revisión de la literatura. *An Sist Sanit Navar*, 36(1), 87 – 97.
- Peer, A., & Khamaisi, M. (2015). Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Dent Res*, 94(2), 252 – 260. <http://doi.org/10.1177/0022034514560768>

- Petcu, E. B., Ivanovski, S., Wright, R. G., Slevin, M., Miroiu, R. I., & Brinzaniuc, K. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): an anti-angiogenic side-effect? *Diagn Pathol*, 7, 78. <http://doi.org/10.1186/1746-1596-7-78>
- Rastogi, A., Rattan, V., & Bhadada, S. K. (2012). Osteonecrosis of jaw associated with bisphosphonate use. *Indian J Endocrinol Metab*, 16(3), 450 – 452. <http://doi.org/10.4103/2230-8210.95711>
- Reginster, J. Y., Neuprez, A., Beudart, C., Lecart, M. P., Sarlet, N., Bernard, D., ... Bruyere, O. (2014). Antiresorptive drugs beyond bisphosphonates and selective oestrogen receptor modulators for the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging*, 31(6), 413 – 424. <http://doi.org/10.1007/s40266-014-0179-z>
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., & Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Cranio Maxill Surg*, 43(2), 290 – 293. <http://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.014>
- Rotaru, H., Kim, M., Kim, S., & Park, Y. (2015). Pedicled Buccal Fat Pad Flap as a Reliable Surgical Strategy for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxil Surg*, 73(3), 437 – 442. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.09.023>
- Rugani, P., Acham, S., Kirnbauer, B., Truschnegg, A., Obermayer-Pietsch, B., & Jakse, N. (2014). Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clin Oral Invest*, 19(6), 1329 – 1338. <http://doi.org/10.1007/s00784-014-1384-1>
- Ruggiero, S. L. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Ann N Y Acad Sci*, 1218, 38 – 46. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05768.x>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxil Surg*, 72(10), 1938 – 1956. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Ruggiero, S. L., Fantasia, J., & Carlson, E. (2006). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *OOOOE*, 102(4), 433–441. <http://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.06.004>
- Rupel, K., Ottaviani, G., Gobbo, M., Contardo, L., Tirelli, G., Vescovi, P., ... Biasotto, M. (2014). A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol*, 50(11), 1049–1057. <http://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.08.016>
- Scansetti, M., Soares, L. G., Silva, D. G., Tinoco, E. M. B., Moleri, A. B., & Falabella,

- M. E. V. (2013). OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS. *PerioNews*, 7(2), 176–182.
- Scoletta, M., Arata, V., Arduino, P. G., Lerda, E., Chiecchio, A., Gallesio, G., ... Mozzati, M. (2013). Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: A refined protocol. *J Oral Maxil Surg*, 71(6), 994–999. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2013.01.006>
- Shannon, J., Shannon, J., Modelevsky, S., & Grippo, A. A. (2011). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*, 59(12), 2350–2355. <http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03713.x>
- Sigua-Rodriguez, E. A., Ribeiro, R. C., Brito, A. C. R., Alvarez-Pinzon, N., & Albergaria-Barbosa, J. R. (2014). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent*, 2014. <http://doi.org/10.1155/2014/192320>
- Sumi, E., Yamazaki, T., Tanaka, S., Yamamoto, K., Nakayama, T., Bessho, K., & Yokode, M. (2014). The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: A hospital-based cohort study. *Pharmacoepidem Dr S*, 23(4), 398–405. <http://doi.org/10.1002/pds.3562>
- Tenore, G., Palaia, G., Gaimari, G., Brugnoletti, O., Bove, L., Lo Giudice, R., ... Romeo, U. (2014). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. *Senses Sci*, 1(10), 147–152. <http://doi.org/10.14616/sands-2014-147152>
- Troeltzsch, M., Probst, F., Troeltzsch, M., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Conservative management of medication-related osteonecrosis of the maxilla with an obturator prosthesis. *J Prosthet Dent*, 113(3), 236–241. <http://doi.org/10.1016/j.prosdent.2014.08.010>
- Ulmner, M., Jarnbring, F., & Törring, O. (2014). Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxil Surg*, 72(1), 76–82. <http://doi.org/10.1016/j.joms.2013.06.221>
- Watts, N. B. (2014). Long-term risks of bisphosphonate therapy Riscos do tratamento a longo prazo com bisfosfonatos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 58(5), 523 – 529. <http://doi.org/10.1590/0004-2730000003308>