EGAS MONIZ SCHOOL of HEALTH & SCIENCE | INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

OSTEONECROSE MAXILAR INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Trabalho submetido por
Constança Azambuja Duarte Santos Braga
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Junho 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

OSTEONECROSE MAXILAR INDUZIDA POR MEDICAMENTOS EM PACIENTES ONCOLÓGICOS

Trabalho submetido por
Constança Azambuja Duarte Santos Braga
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Professora Doutora Maria Alzira Cavacas

Junho 2025

Agradecimentos

À minha orientadora, a professora Alzira Cavacas, pela sua enorme paciência e ajuda, muito obrigada.
Ao professor Paulo Mascarenhas, muito obrigada pela disponibilidade e pela sua ajuda.
Ao Instituto Universitário Egas Moniz, aos docentes e funcionários da casa, muito obrigada.
Muito obrigada,
ao meu Miguel,
ao meu Pai, Duarte,
à minha Mãe, Sofia,
aos meus irmãos, Matilde, Vicente, Frederica e Sebastião,
à Thânia e à Mitó,
à Tiz e à Sazinha.

Resumo

Introdução | A osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (MRONJ) é uma complicação associada ao tratamento oncológico. Inicialmente relacionada ao uso de bifosfonatos, também se associa ao uso de outros fármacos, como os inibidores de RANKL e terapias-alvo. Este aumento acompanha a utilização crescente de terapias farmacológicas avançadas e a sua complexidade, gerando um crescente interesse científico sobre a condição. **Objetivos |** Avaliar a prevalência de MRONJ em pacientes oncológicos, identificar os fatores de risco associados à sua ocorrência e explorar as implicações clínicas da doença. Analisar a relação entre os fármacos oncológicos e o desenvolvimento de MRONJ, com foco nas mais recentes descobertas científicas. **Metodologia |** Pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed-Medline, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scielo e EMBASE, entre 2010 e Março 2025. Os estudos descrevem a MRONJ em pacientes oncológicos tratados com terapêuticas farmacológicas, com ênfase em artigos primários e ensaios clínicos randomizados. Foram seguidas as diretrizes do PRISMA e a qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da escala Newcastle-Ottawa. **Resultados |** A MRONJ é predominantemente associada ao uso de bifosfonatos e inibidores de RANKL, representando mais de 90% dos casos. Novos medicamentos como lenalidomida, docetaxel e terapias-alvo foram identificados como agentes causadores. A prevalência da MRONJ em pacientes oncológicos varia com a terapêutica utilizada, sobretudo nos pacientes com cancro da mama, devido ao uso de agentes anti-reabsortivos. Os principais fatores de risco incluem idade avançada, sexo feminino, tratamentos prolongados e combinação de terapias. A MRONJ compromete significativamente a saúde oral, qualidade de vida e alimentação e fala. **Conclusão |** A MRONJ é uma complicação importante do tratamento oncológico. Embora os avanços nas terapias farmacológicas tenham aumentado a eficácia dos tratamentos, o risco de MRONJ permanece elevado, principalmente devido ao uso de agentes anti-reabsortivos e terapias-alvo. A monitorização rigorosa dos pacientes, a implementação de estratégias preventivas e a deteção precoce da condição minimizam os impactos da MRONJ. A investigação sobre tratamentos eficazes e a gestão desta complicação são áreas prioritárias para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave | Osteonecrose maxilar induzida por medicamentos, Bifosfonatos, Inibidores de RANKL, saúde oral em pacientes oncológicos

Abstract

Aim | Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a complication associated with cancer treatment. Initially linked to the use of bisphosphonates, it is also associated with other drugs such as RANKL inhibitors and targeted therapies. This increase follows the growing use and complexity of advanced pharmacological therapies, generating increased scientific interest in the condition. **Objectives** | To evaluate the prevalence of MRONJ in cancer patients, identify risk factors associated with its occurrence, and explore the clinical implications of the disease. To analyze the relationship between oncology drugs and the development of MRONJ, focusing on the latest scientific findings. **Methodology |** Literature search in the PubMed-Medline, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, Scielo, and EMBASE databases, covering publications from 2010 to March 2025. Studies described MRONJ in cancer patients treated with pharmacological therapies, with emphasis on primary articles and randomized clinical trials. The review followed PRISMA guidelines, and the methodological quality of studies was assessed using the Newcastle-Ottawa scale. **Results |** MRONJ is predominantly associated with the use of bisphosphonates and RANKL inhibitors, accounting for more than 90% of cases. New drugs such as lenalidomide, docetaxel, and targeted therapies were also identified as causative agents. The prevalence of MRONJ in cancer patients varies with the therapy used, especially among breast cancer patients due to the use of antiresorptive agents. The main risk factors include advanced age, female sex, prolonged treatments, and combined therapies. MRONJ significantly affects oral health, quality of life, eating, and speech. **Conclusion** | MRONJ is an important complication of cancer treatment. Although advances in pharmacological therapies have increased treatment effectiveness, the risk of MRONJ remains high, mainly due to the use of antiresorptive agents and targeted therapies. Careful monitoring of patients, implementation of preventive strategies, and early detection of the condition minimize the impacts of MRONJ. Research into effective treatments and the management of this complication are priority areas to improve patient quality of life.

Keywords | Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), Bisphosphonates in oral health, RANKL Inhibitors, Risk factors for MRONJ, Oral health in cancer patients.

Índice

I - INTRODUÇÃO 11

1. Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos 15
   1.1 Fatores de Risco 16
   1.2 Diagnóstico 17
   1.3 Estadios da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada com Medicamentos (MRONJ) 19
   1.4 Intervenção do Médico Dentista 21

2. Importância do Tema no Contexto Oncológico 22

   2.1 Fisiopatologia da Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos 22
      2.1.1 Teoria Óssea 23
      2.1.2 Teoria Vascular 23
      2.1.3 Teoria da Extração Dentária 23
      2.1.4 Teoria da Inflamação/Infeção 24
      2.1.5 Teoria Genética 24

3. Epidemiologia 25

   3.1 Taxa Global de prevalência de MRONJ em pacientes oncológicos 25

   3.2 Prevalência por Tipo de Cancro 25

   3.3 Prevalência por Tipo de Fármaco e Tempo de Exposição 26

   3.4 Dados demográficos: idade, sexo e tipos de cancro 26

   3.5 Fatores de risco e suscetibilidade ao desenvolvimento de MRONJ 26

4. Impactos clínicos 27

   4.1 Consequências para a qualidade de vida dos pacientes 27

5. Abordagens diagnósticas 28

   5.1 Métodos de Diagnóstico da MRONJ 28

   5.2 Critérios Clínicos 28

   5.3 Exames Imagiológicos 28

   5.4 Exames Laboratoriais 29

   5.5 Diagnóstico Diferencial 29

6. Tratamento da MRONJ 29

   6.1 Estratégias Terapêuticas 29

   6.2 Tratamento Conservador (Abordagem Inicial e Casos Leves – Estadios I e II) 30

   6.3 Tratamento Cirúrgico (Casos Moderados a Graves – Estadios III e Casos Seletivos de Estadio II) 30

   6.4 Terapias Adjuvantes (Terapias Complementares para Estimular a Regeneração Óssea) 31

   6.5 Suspensão Temporária dos Fármacos Causadores 31

7. Objetivos 31

II - MATERIAIS E MÉTODOS 33
1. Nomenclatura PICO 33
2. Estratégia de pesquisa 33
3. Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e critérios de exclusão 34
4. Seleção e extração de dados 34
5. Apresentação dos resultados 35
III - RESULTADOS 37
2. Diagrama PRISMA 37
3. Tabelas de evidência da revisão sistemática 38
4. Análise descritiva 46
5. Análise de Risco de Viés 61
1. Considerações Gerais 64
IV - DISCUSSÃO 67
1. Considerações gerais 67
2. Influência dos fármacos na osteonecrose dos maxilares 67
3. Risco de viés 70
4. Limitações do estudo 71
V - CONCLUSÃO 75
VII - BIBLIOGRAFIA 79

Índice de Figuras

Figura 1 – Diagrama PRISMA……40

Figura 2 - Gráfico Traffic Light do risco de viés dos estudos descritos……66

Figura 3 - Gráfico *Summary Plot* do risco de viés associado a cada domínio avaliado dos estudos descritos……67

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Tabela de recomendações de tratamento de MRONJ.....36

Tabela 2.1 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....39

Tabela 2.2 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....40

Tabela 2.3 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....41

Tabela 2.4 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....42

Tabela 2.5 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....43

Tabela 2.6 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....44

Tabela 2.7 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....45

Tabela 2.8 - Tabela de evidência da revisão sistemática.....46

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

BP - Bisphosphonate - Bifosfonato

CI - Confidence Interval - Intervalo de Confiança

CT - Computed Tomography - Tomografia Computorizada

CTx - C-terminal telopeptide - Telopéptido C-terminal (marcador de reabsorção óssea)

EMBASE - Excerpta Medica Database - Base de Dados Biomédica Excerpta Medica

ESMO - European Society for Medical Oncology - Sociedade Europeia de Oncologia Médica

FDA - Food and Drug Administration - Administração de Alimentos e Medicamentos dos EUA

IV - Intravenous - Intravenoso

MRI - Magnetic Resonance Imaging - Ressonância Magnética

MRONJ - Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrose dos Maxilares Relacionada com Medicamentos

NOS - Newcastle-Ottawa Scale - Escala de Newcastle-Ottawa (para avaliação da qualidade de estudos)

ONJ - Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrose dos Maxilares

PICO - Population, Intervention, Comparison, Outcome - População, Intervenção, Comparação, Desfecho

PRISMA - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - Itens Preferenciais para Relato de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises

RANKL - Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand - Ligando do Receptor Ativador do Fator Nuclear Kappa-B

RCT - Randomized Controlled Trial - Ensaio Clínico Randomizado

SD - Standard Deviation - Desvio Padrão

WHO - World Health Organization - Organização Mundial da Saúde

I - INTRODUÇÃO

A doença oncológica tem-se tornado cada vez mais prevalente, afetando não apenas a população idosa. Entre 1990 e 2019, verificou-se um aumento significativo, cerca de 80%, de casos de cancro em pessoas com menos de 50 anos (Zhao et al., 2023, p.5).

A osteonecrose do maxilar induzida por medicamentos (MRONJ) tem emergido como uma das complicações mais graves associadas ao tratamento oncológico moderno. Com o aumento da longevidade dos pacientes com cancro, especialmente aqueles que recebem terapias farmacológicas avançadas para o controlo de metástases ósseas e doenças hematológicas, a prevalência da MRONJ tem vindo a aumentar. Embora os medicamentos anti-reabsortivos, como os bifosfonatos e os inibidores de RANKL, desempenhem um papel crucial na luta contra o cancro, a sua utilização tem estado associada a complicações orais debilitantes, que comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes. A MRONJ não só afeta funções básicas como a mastigação e a fala, mas também acarreta sérias consequências, como dor intensa, infecções e, em casos mais graves, a necessidade de intervenções cirúrgicas complexas. A crescente incidência da MRONJ exige uma atenção urgente e uma abordagem multidisciplinar, envolvendo oncologistas, dentistas e outros profissionais de saúde, para garantir um tratamento eficaz e, ao mesmo tempo, minimizar os riscos associados a essa complicação (Khan et al., 2015; Migliorati et al., 2019; Ruggiero et al., 2022).

Os avanços significativos nas terapias farmacológicas têm contribuído de forma crucial para o aumento da esperança média de vida e melhoria da qualidade de vida dos pacientes oncológicos. A introdução de terapias inovadoras, como a imunoterapia, proporcionou melhorias notáveis na sobrevivência e qualidade de vida (Zhao et al., 2023). Por exemplo, estudos apresentados no Congresso da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO, 2024) indicam que cerca de 50% dos pacientes com melanoma metastático tratados com imunoterapia podem sobreviver sem sinais de progressão por até 10 anos (El País, 2024). Adicionalmente, a combinação de terapias direcionadas têm mostrado eficácia em prolongar a vida dos pacientes. Um estudo financiado pela Janssen demonstrou que a combinação dos medicamentos amivantamab e lazertinib aumentou a sobrevivência livre de progressão em mais de 40% em comparação com o tratamento

padrão para pacientes com cancro do pulmão de não pequenas células (New York Post, 2024). Estas terapias têm-se mostrado particularmente promissoras em doenças oncológicas avançadas, como os carcinomas metastáticos (Girard et al., 2025).

Para além da imunoterapia e terapias alvo, os avanços na medicina de precisão, baseados em sequenciação genética e biomarcadores tumorais, permitiram que tratamentos personalizados alcançassem maior eficácia. Por exemplo, terapias baseadas em inibidores de tirosina-quinase têm demonstrado uma redução significativa na progressão do cancro em mutações específicas, como a EGFR no cancro do pulmão (Zhang et al., 2022).

Por outro lado, a qualidade de vida dos pacientes oncológicos também tem beneficiado de novas estratégias terapêuticas menos invasivas e de melhor gestão de efeitos adversos, permitindo maior adesão e continuidade dos tratamentos (Silva & Pereira, 2023). Estes avanços têm contribuído para transformar o paradigma do tratamento oncológico, resultando num aumento substancial da sobrevida global e no bem-estar dos pacientes.

A osteonecrose do maxilar induzida por medicamentos (MRONJ) tem emergido como uma complicação relevante no tratamento de pacientes oncológicos, refletindo um dos desafios mais complexos e importantes na prática clínica moderna. Nos últimos anos, a prevalência de cancro tem aumentado substancialmente, afetando não apenas a população idosa, mas também indivíduos mais jovens, conforme indicado por Zhao et al. (2023) este aumento na incidência de cancro, especialmente de cancro metastáticos e doenças hematológicas, levou ao desenvolvimento e utilização de terapias farmacológicas mais avançadas e eficazes. Contudo, essas terapias, particularmente os medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, têm gerado efeitos adversos significativos, como a MRONJ, que impacta negativamente a saúde oral e a qualidade de vida dos pacientes (Ahdi et al 2023; Zhao et al., 2023).

A terapia oncológica tem efeitos colaterais graves, e a osteonecrose do maxilar é um exemplo proeminente dessas complicações. Habitualmente, a osteonecrose do maxilar é uma condição associada ao uso de bifosfonatos, conhecida anteriormente como Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) (Ruggiero et al., 2022). Em 2009, a classificação foi atualizada para Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

(MRONJ) segundo Colella et al. (2009), à medida que outros medicamentos foram identificados como agentes causadores da osteonecrose do maxilar. Nos dias de hoje, a compreensão sobre os diversos fármacos usados por pacientes oncológicos que podem induzir MRONJ tem crescido substancialmente, com destaque para a lenalidomida, corticosteroides (prednisolona e dexametasona), docetaxel, paclitaxel, letrozol, metotrexato e imatinib (Ruggiero et al., 2014).

Além disso, novos medicamentos e classes de medicamentos, introduzidos entre 2015 e 2021, como palbociclib, pomalidomida, rádio 223, nivolumab e cabozantinib, também foram associados a casos de MRONJ (Yarom et al., 2019). Embora a MRONJ esteja a ser descrita como associada a esses outros fármacos, os bifosfonatos e os inibidores do ligando RANKL, como o denosumab, classificados como agentes anti-reabsortivos, continuam a ser responsáveis por 90% dos casos de MRONJ (Khan et al., 2015).

A relevância do tema MRONJ é incontestável, uma vez que está intimamente ligada a dois fatores cruciais da medicina atual: o aumento da longevidade dos pacientes oncológicos e os avanços terapêuticos na área do cancro. As terapias antineoplásicas, como os bifosfonatos e os inibidores de RANKL, têm sido fundamentais no tratamento de diversos tipos de cancro, particularmente em casos que envolvem metástases ósseas, uma complicação comum em cancro de mama, próstata e pulmão. Essas terapias têm demonstrado sucesso significativo no controlo da progressão das doenças, mas, ao mesmo tempo, desencadeiam complicações como a MRONJ, que resulta na necrose óssea do maxilar, frequentemente associada a dor intensa, infecções e problemas funcionais na mastigação e na fala (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).

Em virtude do crescente uso desses medicamentos e da maior sobrevivência dos pacientes oncológicos, a incidência de MRONJ tem vindo a aumentar. Estudos recentes indicam que essa complicação está não apenas a tornar-se mais comum, mas também a impactar de forma mais severa a qualidade de vida dos pacientes (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2022).

Dado que os pacientes com MRONJ frequentemente necessitam de tratamento odontológico especializado e de cuidados multidisciplinares, a MRONJ é um tema de

importância não só para os oncologistas, mas também para dentistas e outros profissionais de saúde envolvidos no cuidado desses pacientes (Ahdi et al., 2023).

O interesse científico pela osteonecrose maxilar induzida por medicamentos tem crescido significativamente nas últimas duas décadas, com avanços importantes tanto na compreensão dos mecanismos patológicos subjacentes como nas abordagens terapêuticas. Essa evolução no entendimento da condição reflete a complexidade crescente da farmacoterapia oncológica e a necessidade de monitorização contínuo para identificar e tratar precocemente a MRONJ (Colella et al., 2009; Ruggiero et al., 2022).

Além disso, estudos recentes, como o de Ahdi et al. (2023), que analisaram a base de dados da FDA sobre eventos adversos, têm contribuído para a colheita de informações mais robustas sobre a incidência e fatores de risco relacionados à MRONJ, que têm sido fundamentais para o desenvolvimento de guidelines atualizadas para o tratamento da condição. Essas recomendações têm sido cruciais para melhorar a abordagem clínica, estabelecendo diretrizes sobre a utilização segura de medicamentos, cuidados dentários e, quando necessário, a suspensão temporária dos tratamentos que induzem o risco de osteonecrose.

A evolução no diagnóstico, bem como os novos métodos de tratamento para a MRONJ, também têm sido um foco de interesse. A utilização de terapias alternativas e complementares, como o uso de enxertos ósseos ou terapias que promovem a regeneração óssea, tem mostrado potencial no tratamento da MRONJ, embora mais pesquisas sejam necessárias para avaliar sua eficácia a longo prazo. A implementação dessas novas abordagens representa uma esperança no tratamento de complicações que anteriormente eram consideradas irreversíveis (Khan et al., 2015).

Ora, a osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (MRONJ) está associada ao aumento do uso de terapias farmacológicas avançadas no tratamento de cancro, como bifosfonatos, inibidores de RANKL, e outros medicamentos antineoplásicos, como lenalidomida, corticosteroides, docetaxel, paclitaxel, letrozol, metotrexato e imatinib (Ruggiero et al., 2022; World Health Organization, 2024). Novos medicamentos, como palbociclib, pomalidomida, rádio 223, nivolumab e cabozantinib, também foram associados à MRONJ (Khan et al., 2015; Yarom et al., 2019).

A MRONJ tem impactos significativos na qualidade de vida dos pacientes, incluindo dor intensa, infeções, dificuldades de mastigação e fala, e a necessidade de cuidados odontológicos especializados. Esses pacientes frequentemente necessitam de acompanhamento multidisciplinar, envolvendo oncologistas, dentistas e outros profissionais de saúde (Ruggiero et al., 2022). O aumento da incidência de MRONJ reflete também o aumento do uso de terapias antineoplásicas, particularmente em casos de metástases ósseas, que são comuns em cancro como mama, próstata e pulmão (Zhao et al., 2023).

O entendimento sobre a patogénese da MRONJ continua em desenvolvimento, sendo considerados fatores como inibição da remodelação óssea, disfunção endotelial, inflamação, infeção e distúrbios imunitários (Migliorati, Brennan, & Peterson, 2019). A monitorização regular da saúde oral e a vigilância apertada sobre pacientes em terapias de alto risco são cruciais para a prevenção e gestão eficaz da MRONJ. Exames dentários periódicos e a documentação cuidadosa das medicações, incluindo a dosagem e duração do tratamento com agentes anti-reabsortivos e antiangiogénicos, são fundamentais para o tratamento adequado e a prevenção de complicações. A colaboração interdisciplinar entre oncologistas e dentistas é essencial para garantir a segurança e eficácia do tratamento oncológico e minimizar os riscos da MRONJ (Ruggiero et al., 2022).

1. Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) define-se como uma patologia de gravidade acentuada, caracterizando-se pela exposição do osso na região maxilofacial, que persiste por um período superior a oito semanas, em indivíduos que se encontram ou estiveram em regime terapêutico com fármacos antirreabsortivos, como os bifosfonatos, ou antiangiogénicos, como o bevacizumab.

Esta patologia manifesta-se na ausência de antecedentes de radioterapia na área afetada. A MRONJ está frequentemente associada a sinais clínicos debilitantes, tais como dor intensa, infecções reiteradas e comprometimento da funcionalidade, o que impõe um impacto considerável na qualidade de vida dos pacientes. A exposição óssea, por sua vez, pode culminar em complicações adicionais, nomeadamente osteomielite, que se caracteriza pela infeção do osso, bem como fístulas orais, exigindo, por conseguinte, uma

abordagem terapêutica de caráter multidisciplinar, a fim de assegurar um tratamento eficaz e abrangente. (Ruggiero et al., 2014)

1.1 Fatores de Risco

Como previamente referido, a incidência da osteonecrose dos maxilares relacionada com a medicação (MRONJ) está diretamente associada à dose e à duração do tratamento, tornando estes fatores determinantes no risco de desenvolvimento da patologia. Evidências científicas indicam que a administração de fármacos antirreabsortivos em doses elevadas e por um período superior a três anos aumenta significativamente o risco de MRONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Para além da duração e da dosagem do fármaco, a indicação terapêutica subjacente ao seu uso deve ser considerada, uma vez que o risco de MRONJ é substancialmente superior em doentes oncológicos submetidos a terapêuticas antirreabsortivas em comparação com aqueles em tratamento para a osteoporose (Ruggiero et al., 2022).

A doença tende a manifestar-se após um evento traumático ou infeção local, sendo que diversos fatores de risco locais contribuem para a sua ocorrência (Nicolatou-Galitis et al., 2019). Entre estes, a cirurgia oral é amplamente reconhecida como o principal fator predisponente, verificando-se que entre 62% e 82% dos doentes diagnosticados com MRONJ foram submetidos a extrações dentárias previamente ao desenvolvimento da condição (Ruggiero et al., 2022).

Adicionalmente, processos inflamatórios orais pré-existentes, como a doença periodontal e infeções periapicais, também representam fatores de risco relevantes. Estudos demonstram que, entre doentes oncológicos com MRONJ, cerca de 50% apresentavam doença dentária inflamatória prévia como fator predisponente (Ruggiero et al., 2022; Saad et al., 2012).

A anatomia maxilofacial constitui outro elemento determinante na suscetibilidade à MRONJ, sendo a mandíbula significativamente mais afetada (75% dos casos) do que a maxila (25%) (Saad et al., 2012). Tal diferença é justificada pelas características anatómicas e vasculares de cada estrutura, uma vez que a maxila, composta predominantemente por osso esponjoso, apresenta um maior suprimento sanguíneo, o que facilita os processos regenerativos e reduz a incidência de osteonecrose (Bergmeister et al., 2012).

Fatores demográficos, como a idade e o sexo, também devem ser considerados. A prevalência de MRONJ é superior na população feminina, possivelmente devido à associação da doença com patologias predominantemente diagnosticadas em mulheres, como a osteoporose e o cancro da mama (Ruggiero et al., 2022). A idade avançada representa igualmente um fator de risco significativo, sendo a osteonecrose mais frequente em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida (Lorenzo-Pouso et al., 2021). Por outro lado, doentes com menos de 24 anos que realizam terapêutica antirreabsortiva para patologias ósseas benignas não apresentam risco significativo de desenvolvimento de MRONJ, mesmo após tratamento prolongado (Ruggiero et al., 2022).

O uso concomitante de corticosteróides com agentes antirreabsortivos tem sido identificado como um fator agravante para o risco de MRONJ (Saad et al., 2012). Para além disso, condições sistémicas como anemia (níveis de hemoglobina inferiores a 10 g/dL), diabetes mellitus, o tipo de neoplasia subjacente e o tabagismo também foram associados a uma maior predisposição para o desenvolvimento da doença (Lorenzo-Pouso et al., 2021).

Embora a maioria dos fatores de risco identificados estejam relacionados com características clínicas e terapêuticas, a predisposição genética para a MRONJ tem sido alvo de investigação. Estudos recentes sugerem que determinados polimorfismos genéticos, nomeadamente no gene da farnesil pirofosfato sintetase e no citocromo P450 CYP2C8, podem aumentar a suscetibilidade individual à doença, justificando a variabilidade interindividual na sua ocorrência (Khan et al., 2015).

1.2 Diagnóstico

A dor e os sinais de infeção constituem os sintomas mais frequentemente reportados pelos pacientes com osteonecrose dos maxilares associada a medicação (MRONJ), embora esta condição possa também manifestar-se de forma assintomática (Nicolatou-Galitis et al., 2019). Para além destas manifestações, podem ainda surgir outros sinais e sintomas, tais como mobilidade dentária, edema da mucosa, eritema, ulceração e parestesia do ramo do nervo trigémio (Khan et al., 2015).

A anamnese detalhada e o exame clínico são considerados os métodos mais sensíveis para o diagnóstico da osteonecrose dos maxilares (Nicolatou-Galitis et al., 2019). O diagnóstico desta condição requer a presença dos seguintes critérios: historial de tratamento atual ou prévio com bifosfonatos, denosumab ou agentes antiangiogénicos;

exposição óssea ou osso passível de ser sondado através de uma fístula intra ou extraoral com duração superior a oito semanas; e a exclusão de história de radioterapia na região da cabeça e pescoço ou evidência de doença metastática da mandíbula (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Para complementar a avaliação clínica, devem ser utilizados exames de imagiologia, embora as alterações radiográficas associadas à MRONJ não sejam específicas e possam ser confundidas com outras patologias. O diagnóstico diferencial desta condição deve incluir osteíte alveolar, sinusite, gengivite/periodontite, infeções periapicais e displasia cimento-óssea com sequestração secundária (Khan et al., 2015).

Os exames imagiológicos utilizados no diagnóstico da MRONJ incluem radiografias convencionais bidimensionais (2D), tomografia computorizada (TC), tomografia computorizada de feixe cónico (CBCT) e ressonância magnética (MRI) (Lorenzo-Pouso et al., 2021). As radiografias panorâmicas permitem uma avaliação geral das arcadas dentárias e das estruturas anatómicas adjacentes, incluindo o seio maxilar, a cavidade nasal e o canal mandibular. Por outro lado, as radiografias intraorais 2D, como as periapicais e bitewings, proporcionam imagens de alta resolução que permitem a deteção precoce de alterações sugestivas de MRONJ, bem como a avaliação de lesões cariosas, doença periodontal e infeções periapicais, fatores que podem contribuir para o desenvolvimento da osteonecrose (Khan et al., 2015).

Os achados radiográficos mais comuns na MRONJ incluem aumento da densidade trabecular, cicatrização incompleta do alvéolo pós-extração, formação de sequestros ósseos e espessamento do canal mandibular (Khan et al., 2015). Apesar da utilidade das radiografias convencionais, estas podem não ser suficientemente sensíveis para detetar estágios iniciais da doença, sobretudo em áreas de exposição óssea inferiores a 1 cm. Nesses casos, exames tridimensionais, como a TC ou o CBCT, tornam-se fundamentais para uma avaliação mais detalhada, permitindo visualizar a destruição óssea característica desta condição (Sigua-Rodriguez et al., 2014).

A tomografia computorizada possibilita a análise da estrutura cortical e trabecular dos maxilares, a identificação de reação perióstea, a deteção de sequestros ósseos e a avaliação da integridade das estruturas adjacentes. Além disso, permite quantificar o grau de esclerose óssea e identificar precocemente lesões osteonecróticas (Sigua-Rodriguez et al., 2014; Stockmann et al., 2010). Os achados imagiológicos mais comuns na TC incluem osteosclerose difusa, áreas de osteólise, erosão cortical, neoformação óssea perióstea e

presença de sequestros. Pode também observar-se a formação de fístulas e cicatrização incompleta dos alvéolos pós-extração (Khan et al., 2015).

O CBCT apresenta vantagens semelhantes à TC na análise das estruturas ósseas faciais, destacando-se pela sua elevada resolução e capacidade de deteção precoce de doenças periodontais e infeções periapicais, em comparação com as radiografias convencionais 2D. Além disso, esta modalidade imagiológica permite obter imagens detalhadas com uma dose significativamente reduzida de radiação, tornando-se uma alternativa vantajosa na monitorização e diagnóstico da MRONJ (Khan et al., 2015).

1.3 Estadios da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada com Medicamentos (MRONJ)

Estadio 0

Nesta fase, os pacientes não apresentam evidência clínica de osso necrótico, contudo, podem manifestar sintomas inespecíficos e apresentar alterações clínicas e radiográficas (Ruggiero et al., 2022; Yamashita et al., 2019).

Manifestações clínicas:

- Odontalgia sem etiologia odontogénica identificável.
- Dor óssea na mandíbula, com possível irradiação para a articulação temporomandibular.
- Algia sinusal, frequentemente associada a inflamação e espessamento da mucosa do seio maxilar.
- Alterações na função neurosensorial.
- Mobilidade dentária sem associação com doença periodontal crónica.
- Presença de edema intraoral ou extraoral.

Achados radiográficos:

- Reabsorção ou perda óssea alveolar não relacionada com doença periodontal crónica.
- Modificações no padrão trabecular, com características de esclerose óssea, sem sinais de neoformação óssea nos alvéolos pós-extração.
- Presença de áreas de osteoesclerose que afetam tanto o osso alveolar como o osso basilar adjacente.

- Espessamento do ligamento periodontal (Yamashita et al., 2019; Khan et al., 2015).

Estadio 1

Manifestações clínicas:

- Presença de osso exposto e necrótico ou de uma fístula com comunicação óssea, em pacientes assintomáticos e sem sinais de infeção ou inflamação (Ruggiero et al., 2022; Khan et al., 2015).

Estadio 2

Manifestações clínicas:

- Presença de osso exposto e necrótico, ou fístula com comunicação óssea, acompanhada por sinais de infeção e inflamação.
- Os pacientes apresentam sintomatologia dolorosa (Ruggiero et al., 2022; Otto et al., 2018).

Estadio 3

Manifestações clínicas:

- Presença de osso exposto e necrótico, ou fístula com comunicação óssea, associada a infeção, acompanhada por pelo menos uma das seguintes complicações:
    - Necrose óssea que se estende para além do osso alveolar, podendo afetar o bordo inferior e ramo da mandíbula, o seio maxilar ou o zigoma na maxila.
    - Fratura óssea patológica.
    - Fístula extraoral.
    - Comunicação oroantral.
    - Osteólise com progressão até ao bordo inferior do corpo mandibular ou da cavidade sinusal (Ruggiero et al., 2022).

Achados radiográficos:

- Evidência de osteonecrose envolvendo estruturas adjacentes, como a bochecha e o palato.

- Fratura patológica da mandíbula.
- Osteólise do seio maxilar (Otto et al., 2018; Ruggiero et al., 2022).

1.4 Intervenção do Médico Dentista

Os médicos dentistas desempenham um papel crucial na redução do risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) nos seus pacientes. A literatura científica demonstra que a incidência desta patologia pode ser significativamente diminuída quando os pacientes são previamente avaliados por um médico dentista e submetidos a medidas preventivas adequadas (Nicolatou-Galitis et al., 2019). Os indivíduos considerados de alto risco devem ser sujeitos a uma avaliação oral detalhada, incluindo exame clínico e exames imagiológicos complementares, antes do início do tratamento com bifosfonatos ou denosumab (Coleman et al., 2014).

É recomendável que todos os procedimentos cirúrgicos necessários sejam realizados antes do início da terapêutica antirreabsortiva, devendo a administração da medicação ser iniciada apenas após a cicatrização completa dos tecidos orais e adequada remodelação óssea. Adicionalmente, intervenções como o tratamento de bolsas periodontais, estabilização de dentes com mobilidade, tratamentos endodônticos e reabilitações protéticas devem ser concluídas previamente ao início da terapêutica antirreabsortiva. Além disso, eventuais infeções agudas ou potenciais focos infeciosos devem ser identificados e tratados atempadamente, de modo a minimizar o risco de complicações futuras (Ruggiero et al., 2022).

A educação dos pacientes relativamente aos sinais e sintomas da MRONJ constitui um elemento essencial da abordagem preventiva. Os pacientes devem ser instruídos a relatar imediatamente ao seu médico qualquer manifestação de dor, edema ou dormência na região dentária ou gengival, bem como a procurar assistência odontológica sempre que necessário (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Nos últimos anos, tem sido estudada a possibilidade da interrupção temporária da terapêutica antirreabsortiva, designada por *drug holiday*, em pacientes que necessitam de procedimentos dentários invasivos (Ramaglia et al., 2018). No entanto, esta estratégia deve ser avaliada individualmente, considerando o risco aumentado de complicações ósseas durante o período de suspensão da medicação e o potencial benefício na redução da incidência de MRONJ. A decisão deve ser ponderada no âmbito de uma equipa

multiprofissional, garantindo um equilíbrio entre os riscos e benefícios para o paciente (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Apesar do interesse crescente na abordagem do *drug holiday*, a evidência científica que sustenta a sua eficácia na prevenção da MRONJ continua a ser limitada, devido ao facto de bifosfonatos administrados por via intra-venosa terem um tempode semi-vida muito longo. Até ao momento, não existem estudos conclusivos que comprovem os benefícios desta prática, tornando-a um tema controverso na gestão clínica dos pacientes em terapêutica antirreabsortiva (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2. Importância do Tema no Contexto Oncológico

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de fármacos (MRONJ) apresenta-se como uma complicação de considerável importância no contexto terapêutico oncológico, especialmente em pacientes acometidos por neoplasias metastáticas ou patologias hematológicas, como o mieloma múltiplo. O prolongamento da sobrevida destes indivíduos, impulsionado pelos avanços nas terapêuticas antineoplásicas, tem conduzido a uma administração mais extensa e intensiva de agentes antirreabsortivos e antiangiogénicos.

Apesar da relevância destes fármacos na contenção da progressão da doença e na mitigação de complicações esqueléticas, como fraturas patológicas, está intrinsecamente associado a um risco elevado de desenvolvimento de MRONJ. Esta afeção não apenas compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes, mas também pode restringir as possibilidades terapêuticas oncológicas, uma vez que, em situações mais graves, poderá ser imperativo suspender ou ajustar a medicação.

Dada a complexidade do quadro clínico, torna-se imprescindível uma abordagem interdisciplinar que integre oncologistas, cirurgiões maxilofaciais e estomatologistas, com vista à adoção de estratégias eficazes para a prevenção e tratamento desta condição (Khan et al., 2015).

2.1 Fisiopatologia da Osteonecrose dos Maxilares Induzida por Medicamentos

Desde 2003, diversos estudos e relatórios científicos têm sido publicados com o objetivo de compreender melhor a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ). No entanto, a sua fisiopatologia ainda não está completamente esclarecida.

Atualmente, considera-se que a origem desta condição é multifatorial, sendo várias as hipóteses propostas para explicar o seu desenvolvimento (Ruggiero et al., 2014).

2.1.1 Teoria Óssea

A osteonecrose dos maxilares pode resultar da inibição da remodelação óssea induzida por determinados fármacos, como os bifosfonatos (Pillon & Soueidan, 2014). Estas substâncias apresentam elevada afinidade pelos cristais de hidroxiapatite, acumulando-se nos tecidos mineralizados. A inibição da reabsorção óssea impede a ação normal dos osteoclastos na manutenção do tecido ósseo, resultando no acúmulo de microlesões e na alteração das propriedades mecânicas do osso. Como consequência, a resistência óssea diminui, tornando o osso mais esclerótico.

Dado o elevado impacto dos fatores externos na cavidade oral, a remodelação óssea nos maxilares é particularmente ativa. Assim, a presença de traumatismos dentários, inflamações periodontais e abcessos favorece a exposição do osso alveolar ao meio oral, aumentando o risco de osteonecrose (Ruggiero et al., 2014).

2.1.2 Teoria Vascular

Os bifosfonatos também podem induzir hipovascularização óssea devido ao seu efeito antiangiogénico (Pillon & Soueidan, 2014). Estes fármacos inibem a função das células endoteliais, reduzindo a sua proliferação, aumentando a taxa de apoptose e diminuindo a formação dos capilares sanguíneos. Além disso, interferem com os fatores de crescimento circulantes, comprometendo a vascularização óssea (Ruggiero et al., 2014).

O efeito antiangiogénico parece ser mais pronunciado no caso do pamidronato e do ácido zoledrónico (Pillon & Soueidan, 2014).

2.1.3 Teoria da Extração Dentária

Nos pacientes submetidos a tratamento com bifosfonatos, as extrações dentárias representam um fator de risco significativo para o desenvolvimento de MRONJ. A cicatrização óssea após uma extração ocorre em quatro fases distintas: (1) formação do coágulo sanguíneo (fase vascular e inflamatória); (2) transformação do coágulo em tecido de granulação; (3) desenvolvimento de tecido conjuntivo e matriz óssea imatura; e (4) remodelação óssea com preenchimento da cavidade alveolar.

A interferência dos bifosfonatos na remodelação óssea pode atrasar ou comprometer este processo, levando a uma cicatrização deficiente e ao aparecimento de áreas de necrose óssea. Contudo, investigações adicionais são necessárias para compreender se a extração dentária, por si só, constitui um fator determinante para o desenvolvimento da MRONJ, sobretudo em casos de mobilidade dentária severa associada à doença (Ruggiero et al., 2014).

2.1.4 Teoria da Inflamação/Infeção

A cavidade oral alberga uma grande diversidade microbiana, incluindo mais de 500 grupos de bactérias. Entre estas, destacam-se os géneros *Actinomyces* e *Streptococcus spp.*, sendo os primeiras bactérias anaeróbias Gram-positivas frequentemente associadas à MRONJ (Saussez et al., 2008).

Sugere-se que a necrose óssea precede a infeção bacteriana, criando um ambiente propício para a colonização por *Actinomyces*, especialmente *Actinomyces israelii*, frequentemente identificado nas lesões necróticas (Brozoski et al., 2012; Ruggiero et al., 2014).

A presença destas bactérias facilita a formação de biofilmes na mucosa, dentes e osso, promovendo a adesão de outros microrganismos e aumentando o risco de infeção (Laguilliez, 2014). Assim, torna-se relevante o desenvolvimento de abordagens terapêuticas inovadoras para combater estas colónias bacterianas (Ruggiero et al., 2014).

Adicionalmente, os bifosfonatos aminados possuem carga catiónica, o que favorece a interação eletrostática com bactérias, potenciando a sua adesão ao osso. Em doentes submetidos a quimioterapia ou corticoterapia prolongada, o risco de infeção é ainda maior devido à imunossupressão (Ruggiero et al., 2014).

2.1.5 Teoria Genética

A predisposição genética para o desenvolvimento de MRONJ tem sido objeto de estudo, embora sem conclusões definitivas. Investigações conduzidas por Sarasquete et al. indicaram a existência de um polimorfismo no gene do citocromo P450 2C8 (localizado no cromossoma 10q23), que pode aumentar o risco de osteonecrose (English et al., 2010).

Doentes com mieloma múltiplo tratados com bifosfonatos e portadores deste polimorfismo apresentam um risco 12,5 vezes superior de desenvolver MRONJ,

especialmente após um transplante de células estaminais (English et al., 2010; Ruggiero et al., 2014).

Além disso, Lehrer et al. (2009) evidenciaram o envolvimento do gene MMP2 (matriz metaloproteinase 2), cuja atividade está associada a anomalias ósseas e alterações cardiovasculares, como a fibrilação atrial. Foi demonstrado que os bifosfonatos, nomeadamente o ácido zoledrónico e o ácido alendrónico, podem desencadear fibrilação atrial, sugerindo uma possível interação com o gene MMP2. No entanto, são necessárias mais investigações para confirmar esta hipótese e esclarecer a sua relevância clínica (Lehrer et al., 2009).

3. Epidemiologia

3.1 Taxa Global de prevalência de MRONJ em pacientes oncológicos

Estudos indicam que a prevalência de MRONJ em doentes oncológicos submetidos a terapêutica com bifosfonatos intravenosos oscila entre 1% e 15%, dependendo dos fatores de risco individuais e do tipo de tratamento (Khan et al., 2015).

- Bifosfonatos intravenosos (ex.: ácido zoledrónico, pamidronato) → Prevalência entre 1% e 15% (Ruggiero et al., 2014).
- Denosumab (inibidor do RANKL) → Prevalência semelhante à dos bifosfonatos, situando-se entre 0,7% e 5% (Saad et al., 2012).
- Fármacos antiangiogénicos (ex.: bevacizumab, sunitinib) → Associados a um risco menor, com prevalência entre 0,2% e 3% (Vasconcelos et al., 2021).

O risco de MRONJ aumenta exponencialmente com o tempo de exposição aos fármacos, sendo significativamente superior após três anos de tratamento (Aghaloo et al., 2016).

3.2 Prevalência por Tipo de Cancro

A prevalência da MRONJ varia consoante o tipo de neoplasia, sendo mais elevada em tumores que frequentemente metastizam para o esqueleto e requerem tratamento antirreabsortivo prolongado:

- Mieloma múltiplo → 5% a 15% dos doentes desenvolvem MRONJ, devido ao uso intensivo de bifosfonatos para controlo da doença óssea associada (Zadik et al., 2019).

- Cancro da mama → 0,8% a 12%, especialmente em doentes com metástases ósseas tratadas com ácido zoledrónico ou denosumab (Khan et al., 2015).
- Cancro da próstata → 0,9% a 6,6%, com maior risco nos doentes em hormonoterapia concomitante (Ruggiero et al., 2014).
- Cancro do pulmão e outros tumores sólidos → 0,5% a 3%, consoante a necessidade de terapêutica antirreabsortiva e antiangiogénica (Saad et al., 2012).

3.3 Prevalência por Tipo de Fármaco e Tempo de Exposição

- Ácido zoledrónico (bifosfonato intravenoso) → O risco aumenta com a duração do tratamento, passando de 0,8% no primeiro ano para 4% a 5% após três anos de uso contínuo (Khan et al., 2015).
- Pamidronato (bifosfonato intravenoso) → Apresenta risco ligeiramente inferior ao do ácido zoledrónico, com prevalência entre 1% e 3% após três anos (Aghaloo et al., 2016).
- Denosumab (inibidor do RANKL) → A taxa de MRONJ duplica em comparação com os bifosfonatos orais, sendo similar à dos bifosfonatos intravenosos (Saad et al., 2012).
- Bifosfonatos orais (ex.: alendronato, risedronato) → Menos associados à MRONJ, com uma prevalência inferior a 0,1% em doentes osteoporóticos e até 0,5% em doentes oncológicos (Ruggiero et al., 2014).

3.4 Dados demográficos: idade, sexo e tipos de cancro

A MRONJ incide com maior prevalência em indivíduos com idade superior a 65 anos, facto que se justifica pela maior incidência de osteoporose e de neoplasias malignas nesta faixa etária.

O sexo feminino revela-se particularmente vulnerável, sobretudo nas doentes submetidas a terapêutica para carcinoma da mama, em virtude da administração prolongada de agentes antirreabsortivos. As neoplasias mais estreitamente correlacionadas com a génese desta patologia incluem o carcinoma mamário, prostático, pulmonar e o mieloma múltiplo (Ruggiero, et al., 2014).

3.5 Fatores de risco e suscetibilidade ao desenvolvimento de MRONJ

A prevalência de MRONJ não depende apenas do tipo de fármaco, mas também de fatores predisponentes, tais como:

- Duração do tratamento → Risco aumentado após três anos de uso contínuo de bifosfonatos ou denosumab (Khan et al., 2015).
- Procedimentos dentários invasivos → Extrações dentárias e cirurgias orais precedem o aparecimento da MRONJ em 52% a 61% dos casos (Aghaloo et al., 2016).
- Má higiene oral e infeções dentárias crónicas → Associadas a um risco três vezes superior (Zadik et al., 2019).
- Uso concomitante de corticosteroides → Aumenta significativamente a suscetibilidade à MRONJ, sobretudo em doentes com mieloma múltiplo (Ruggiero et al., 2014).
- Tabagismo e comorbilidades sistémicas → Doenças como diabetes e insuficiência renal crónica são fatores agravantes (Vasconcelos et al., 2021).

Para além da administração de fármacos antirreabsortivos, diversos fatores predispõem ao aumento do risco de MRONJ, designadamente a exposição prévia a radioterapia na região maxilofacial, a terapêutica prolongada com corticosteroides, a deficiente assepsia da cavidade oral e a presença de comorbilidades sistémicas, tais como diabetes mellitus e patologias autoimunes.

A interação sinérgica entre estes elementos pode potenciar a patogénese da afecção, tornando imperativa a identificação precoce dos doentes em risco, de forma a viabilizar a adoção de medidas profiláticas e terapêuticas adequadas (Ahdi et al., 2023).

4. Impactos clínicos

4.1 Consequências para a qualidade de vida dos pacientes

A MRONJ causa dor crónica, dificuldade de mastigação e fala, infeções recorrentes e isolamento social, impactando profundamente a qualidade de vida dos doentes. A exposição óssea e as infeções associadas podem levar a complicações graves, como osteomielite e fístulas orais, que exigem tratamentos prolongados e, em alguns casos, cirurgias complexas. Além disso, a dor e o desconforto podem limitar a capacidade dos doentes de se alimentarem adequadamente, resultando em perda de peso e desnutrição (Khan et al., 2015).

5. Abordagens diagnósticas

5.1 Métodos de Diagnóstico da MRONJ

O diagnóstico da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) assenta numa avaliação clínica rigorosa, complementada por exames imagiológicos e, em alguns casos, testes laboratoriais. A identificação precoce desta condição é crucial para a implementação de estratégias terapêuticas adequadas (Ruggiero et al., 2014).

5.2 Critérios Clínicos

Segundo a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS), o diagnóstico de MRONJ baseia-se na presença dos seguintes critérios (Ruggiero et al., 2014):

- Exposição óssea persistente na região maxilofacial por um período superior a oito semanas;
- História de tratamento com bifosfonatos, inibidores do RANKL (denosumab) ou agentes antiangiogénicos;
- Ausência de antecedentes de radioterapia na região maxilofacial ou metastização óssea para os maxilares.

Os principais sinais e sintomas incluem:

- Dor crónica na região afetada;
- Inflamação gengival e infeções recorrentes;
- Mobilidade dentária sem causa periodontal evidente;
- Supuração e formação de fístulas;
- Alterações sensoriais, como parestesia do nervo alveolar inferior.

5.3 Exames Imagiológicos

Os métodos de imagem são fundamentais para a avaliação da extensão da lesão e exclusão de diagnósticos diferenciais (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

- Radiografia panorâmica (ortopantomografia) → Permite identificar áreas de osteólise, esclerose óssea e sequestros ósseos.
- Tomografia Computorizada (TC) de feixe cónico → Proporciona imagens detalhadas da destruição óssea e extensão da lesão, sendo o exame mais utilizado.

- Ressonância Magnética (RM) → Útil na deteção precoce de alterações ósseas antes da exposição clínica, além de avaliar o grau de inflamação dos tecidos adjacentes.
- Cintigrafia Óssea com Tecnécio-99m → Método altamente sensível, podendo evidenciar áreas de atividade osteoclástica aumentada antes da manifestação clínica da doença.

5.4 Exames Laboratoriais

Embora não sejam específicos, alguns testes laboratoriais podem auxiliar no diagnóstico diferencial e na monitorização da progressão da MRONJ:

- Marcadores do metabolismo ósseo, como telopeptídeo C-terminal (CTX), que avalia a taxa de reabsorção óssea;
- Hemograma completo, para detetar sinais de infeção ou alterações hematológicas associadas;
- Marcadores inflamatórios (PCR, velocidade de sedimentação eritrocitária) que podem indicar infeção ativa.

5.5 Diagnóstico Diferencial

A MRONJ deve ser distinguida de outras patologias que afetam os maxilares, tais como:

- Osteomielite crónica;
- Metástases ósseas para os maxilares;
- Doença periodontal severa;
- Cistos e tumores ósseos benignos ou malignos.

O diagnóstico definitivo da MRONJ é essencialmente clínico, apoiado por exames complementares que permitem avaliar a gravidade da condição e orientar a abordagem terapêutica mais adequada (Yarom et al., 2019).

6. Tratamento da MRONJ

6.1 Estratégias Terapêuticas

O tratamento da osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) depende da gravidade da condição, sendo essencial uma abordagem multidisciplinar que envolva cirurgiões maxilofaciais, oncologistas, dentistas e

especialistas em medicina oral. As estratégias terapêuticas incluem medidas conservadoras, cirúrgicas e adjuvantes, visando o controlo da dor, a redução do risco de infeção e a promoção da cicatrização óssea (Ruggiero et al., 2014; Khan et al., 2015).

6.2 Tratamento Conservador (Abordagem Inicial e Casos Leves – Estadios I e II)

Nos casos assintomáticos ou de gravidade reduzida, o tratamento é não invasivo, com foco no alívio sintomático e na prevenção da progressão da doença (Khan et al., 2015):

Higiene oral rigorosa: educação do paciente sobre técnicas adequadas de escovagem e uso de antissépticos orais (ex.: cloro-hexidina a 0,12%) (Ruggiero et al., 2014).

Antibioticoterapia sistémica: indicada em casos de infeção ativa, sendo frequentemente prescritos penicilinas (ex.: amoxicilina ± ácido clavulânico) ou, em caso de alergia, clindamicina ou metronidazol (Khan et al., 2015).

Analgésicos e anti-inflamatórios: controlo da dor com AINEs (ex.: ibuprofeno) ou analgésicos opióides em casos mais severos (Ruggiero et al., 2014).

Acompanhamento regular: monitorização periódica para avaliar a progressão da lesão e ajustar o tratamento conforme necessário (Khan et al., 2015).

6.3 Tratamento Cirúrgico (Casos Moderados a Graves – Estadios III e Casos Seletivos de Estadio II)

Nos doentes com dor intensa, infeções recorrentes ou extensa destruição óssea, pode ser necessário recorrer a intervenções cirúrgicas, que variam consoante a extensão da necrose (Ruggiero et al., 2014):

Remoção de sequestros ósseos: eliminação de fragmentos ósseos necróticos soltos, reduzindo o foco infecioso.

Alisamento ósseo (sequestrectomia limitada): indicado em lesões localizadas, com o objetivo de minimizar áreas expostas e facilitar a cicatrização (Khan et al., 2015).

Ressecção óssea ampla: necessária em casos avançados, podendo implicar remoção parcial do maxilar ou mandíbula e, eventualmente, reconstrução com enxertos ósseos ou retalhos microcirúrgicos (Ruggiero et al., 2014).

Encerramento de fístulas: pode ser realizado através de retalhos mucosos para evitar comunicação com a cavidade oral (Khan et al., 2015).

A abordagem cirúrgica deve ser criteriosa, pois intervenções excessivas podem agravar a necrose (Ruggiero et al., 2014).

6.4 Terapias Adjuvantes (Terapias Complementares para Estimular a Regeneração Óssea)

Ozonioterapia: efeito antimicrobiano e potencial melhoria da oxigenação tecidual, promovendo a cicatrização (Mazzo et al., 2021).

Laser de baixa intensidade (LLLT – Low-Level Laser Therapy): estimula a reparação óssea e reduz a inflamação (Al-Mohaya et al., 2019).

Plasma Rico em Plaquetas (PRP): libertação de fatores de crescimento para regeneração óssea (Dimitrakopoulos et al., 2018).

Oxigenoterapia hiperbárica: utilizada em casos refratários, melhora a vascularização dos tecidos comprometidos (Khan et al., 2015). Esta terapia pode ser administrada em meio hospitalar, clínicas privadas e centros especializados equipados com câmaras hiperbáricas controladas por profissionais certificados.

6.5 Suspensão Temporária dos Fármacos Causadores

Em alguns casos, pode ser considerada a suspensão temporária de bifosfonatos ou inibidores do RANKL, especialmente antes de intervenções cirúrgicas invasivas, mediante avaliação do risco-benefício pelo oncologista. Contudo, esta estratégia permanece controversa (Ruggiero et al., 2014).

7. Objetivos

A presente revisão sistemática propõe-se a aprofundar a compreensão da osteonecrose dos maxilares induzida por fármacos (MRONJ) em doentes oncológicos, um tema de crescente relevância no âmbito da prática clínica contemporânea. Atendendo ao impacto significativo desta patologia na qualidade de vida dos pacientes e aos desafios terapêuticos que dela emanam, torna-se imperativo proceder a uma análise exaustiva dos múltiplos fatores que concorrem para a sua génese, bem como das estratégias profiláticas e terapêuticas suscetíveis de mitigar as suas repercussões.

Por meio de uma abordagem crítica e integrativa da literatura científica, esta revisão não se limita a compilar o conhecimento vigente, mas visa igualmente identificar lacunas epistémicas e oferecer uma reflexão aprofundada sobre as implicações clínicas da MRONJ em doentes submetidos a terapêuticas oncológicas sistémicas.

Os objetivos fundamentais desta revisão sistemática compreendem:

- Determinar a incidência da MRONJ em doentes oncológicos expostos a terapêuticas sistémicas;
- Avaliar a prevalência da MRONJ em diferentes grupos de doentes oncológicos tratados com fármacos antirreabsortivos e antiangiogénicos;
- Identificar os fatores predisponentes associados ao desenvolvimento da MRONJ em contextos oncológicos;
- Comparar os desfechos clínicos decorrentes das distintas estratégias terapêuticas aplicadas à MRONJ no âmbito da oncologia;
- Analisar o impacto na qualidade de vida dos doentes afetados, em função das abordagens terapêuticas adotadas;
- Sistematizar e avaliar criticamente as recomendações disponíveis para a prevenção, diagnóstico e tratamento da MRONJ em doentes oncológicos.

Deste modo, esta revisão visa contribuir para a otimização da prática clínica, facultando um corpus de evidência científica sólido que oriente a mitigação dos riscos inerentes à MRONJ e promova a adoção de estratégias terapêuticas mais eficazes e seguras.

II - MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática da literatura que visa explorar os casos descritos de osteonecrose do maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) em pacientes oncológicos. A revisão será conduzida de acordo com as diretrizes estabelecidas pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021). A revisão será registada no PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews), conforme recomendado para melhorar a transparência na condução de revisões sistemáticas de literatura (Shamseer et al., 2015).

1. Nomenclatura PICO

Esta revisão sistemática teve por base a seguinte nomenclatura PICO:

P (População/Problema): Pacientes oncológicos submetidos a tratamento com fármacos antirreabsortivos e/ou antiangiogénicos.

I (Intervenção): Uso de bifosfonatos intravenosos, denosumab ou inibidores da angiogénese.

C (Comparação): Pacientes oncológicos sem exposição a esses medicamentos ou sob diferentes protocolos terapêuticos.

O (Outcomes/Resultados): Desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (MRONJ), impacto na qualidade de vida, complicações infecciosas e necessidade de intervenções cirúrgicas.

A partir da estratégia PICO foi então formulada a seguinte questão: em pacientes oncológicos, o uso de bifosfonatos, inibidores do RANKL ou agentes antiangiogénicos está associado a um risco aumentado de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, quando comparado a doentes sem essa exposição?

2. Estratégia de pesquisa

As investigações foram conduzidas em diversas bases de dados eletrónicas de reconhecida relevância científica, nomeadamente PubMed-Medline, Scopus, Cochrane Database of Systematic Reviews, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e EMBASE (The Excerpta Medica Database).

A pesquisa foi delineada com recurso a palavras-chave criteriosamente selecionadas, tais como Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ),

Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients e Osteonecrosis of the Jaw, de forma a garantir a abrangência e especificidade dos resultados obtidos. Adicionalmente, foram empregues termos MeSH (Medical Subject Headings), assegurando uma estratégia de pesquisa exaustiva e metodologicamente rigorosa.

A abordagem metodológica foi adaptada consoante as especificidades de cada base de dados, contemplando exclusivamente estudos publicados no intervalo temporal compreendido entre 2010 e Março 2025, de modo a refletir os avanços mais recentes na investigação sobre a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos em doentes oncológicos.

3. Critérios de elegibilidade: critérios de inclusão e critérios de exclusão

Os critérios de inclusão para esta revisão sistemática de literatura englobam estudos primários em adultos que incluíam pacientes oncológicos tratados com terapêuticas sistémicas e que apresentassem relatos de osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (MRONJ). Foram considerados como ensaios clínicos randomizados (RCTs) e estudos controlados de coorte ou caso controlo. Apenas foram incluídas publicações dos últimos 15 anos (de 2010 até Março de 2025) e que tivessem sido publicadas em inglês, português ou espanhol.

Por outro lado, os critérios de exclusão incluíram estudos sem dados originais ou com qualidade metodológica inadequada.

4. Seleção e extração de dados

O processo de seleção e extração de dados seguiu as seguintes etapas: Primeiramente, realizou-se uma pesquisa sistemática nas bases de dados mencionadas, com o objetivo de identificar estudos relevantes para a revisão. Em seguida, procedeu-se à remoção de duplicados e à avaliação inicial dos títulos e resumos dos artigos encontrados. Na fase de elegibilidade, leu-se na íntegra os artigos selecionados para avaliar se cumpriam os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Por fim, na etapa de inclusão, extraiu-se os dados relevantes dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Os dados extraídos foram organizados e apresentados em tabelas contendo informações sobre os autores, ano de publicação, desenho do estudo, características da população estudada, intervenções realizadas e os principais resultados obtidos.

5. Apresentação dos resultados

Os dados extraídos serão apresentados de forma descritiva, em tabelas e figuras, com base nos dados dos estudos incluídos. Será realizada uma análise qualitativa dos dados, discutindo as associações entre o uso de terapêuticas sistêmicas e o desenvolvimento de MRONJ. A análise será acompanhada de uma discussão sobre as implicações clínicas, incluindo o impacto na qualidade de vida dos pacientes com MRONJ, bem como as possíveis recomendações para a prática clínica.

III - RESULTADOS

2. Diagrama PRISMA

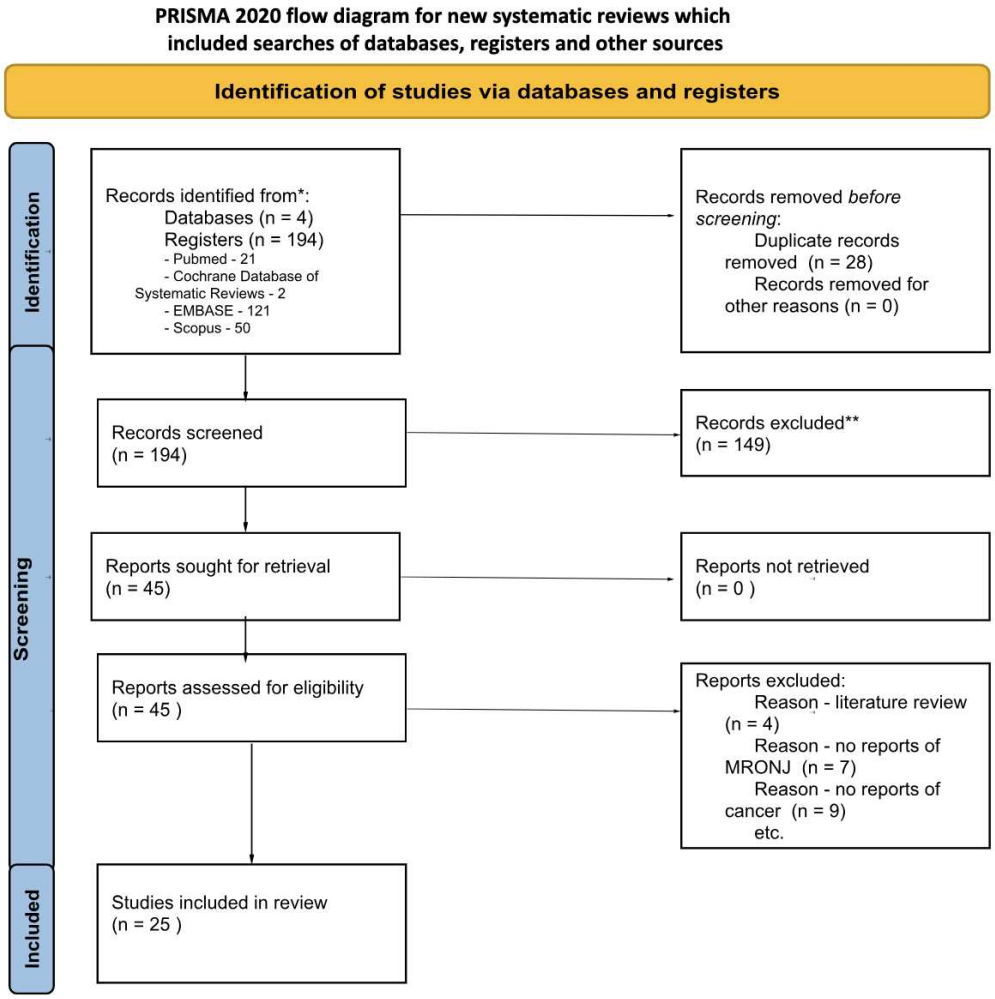

Fig. 1 – Diagrama PRISMA

3. Tabelas de evidência da revisão sistemática

Tabela 2.1: Tabela de evidência da revisão sistemática

Tabela de revisão de sistema												
Ref.	Autor (ano)	Tipo de estudo	Nº de participantes	Fármaco (intervenção/comparador)	Prevalência/População-alvo	Metodologia	Fatores de risco	Terapêutica sistémica	Resultado clínico da terapêutica sistémica	Qualidade de vida	Prevenção, diagnóstico e tratamento	Fonte dos dados
1	Zhang et al., 2024	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase 3, equivalência, multicêntrico (46 centros na China)	708 randomizados (350 MW032, 351 denosumabe); 701 avaliados	MW032 (biossimilar de denosumabe) vs. denosumabe	Doentes com tumores sólidos e metástases ósseas	Randomização 1:1 para MW032 ou denosumabe, administração subcutânea a cada 4 semanas durante 49 semanas; avaliação de eficácia, segurança, farmacocinética populacional e imunogenicidade	Não detalhados no artigo	MW032 vs. denosumabe	Equivalência na redução do uNTx/uCr (~-72% em ambos); incidência semelhante de eventos esqueléticos e perfil de segurança; eventos adversos mais comuns: hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperuricemia	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - dados originais, recolhidos prospectivamente dos pacientes incluídos neste ensaio multicêntrico, randomizado de fase 3, conforme descrito no artigo e nos materiais suplementares.
2	Raje et al., 2021	Estudo de extensão aberta de ensaio clínico, análise de segurança	Não especificado exatamente; relacionado a doentes com mieloma múltiplo que continuaram denosumabe após uso prévio	Denosumabe	Doentes com mieloma múltiplo em uso prolongado de denosumabe	Avaliação da incidência de eventos adversos em doentes com mieloma múltiplo que continuaram denosumabe após uso prévio, em extensão aberta de ensaio clínico	Não detalhados	Denosumabe	Incidência e perfil de eventos adversos documentados em uso prolongado de denosumabe	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - foram recolhidos dados clínicos originais e prospectivos diretamente dos participantes do ensaio clínico, registos médicos e relatórios de eventos adversos, conforme definido pelo protocolo do estudo
3	Ristow et al., 2020	Ensaio clínico randomizado piloto multicêntrico	160 pacientes randomizados (82 SPP, 78 EPP)	Antirresortivos (bifosfonatos ou denosumabe)	Pacientes sob terapia antirresortiva submetidos a extrações dentárias preventivas	Randomização para fechamento primário com retalho mucoperiosteal subperiósteo (SPP) vs. retalho mucoso epiperiósteo (EPP) após extração dentária, com ou sem alveoplastia; seguimento de 8 semanas	Terapia antirresortiva, extrações dentárias, presença de osso necrótico assintomático já no momento da extração	Não aplicável	Falha do tratamento (8 semanas): 6,3% SPP vs. 23,4% EPP; SPP superior na prevenção de MRONJ; osso necrótico em 54,8% das biópsias	Não reportado	Fechamento primário com SPP e alveoplastia recomendados para prevenção de MRONJ em pacientes de alto risco	O artigo é uma fonte primária - foram recolhidos dados clínicos originais dos participantes, registos de acompanhamento clínico e cirúrgico, biópsias ósseas e análises laboratoriais recolhidas prospectivamente no âmbito do ensaio clínico randomizado, constituindo as principais fontes primárias do estudo
4	Emens et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 2 (KATE2)	202 randomizados (133 atezolizumab + T-DM1, 69 placebo + T-DM1)	Trastuzumab emtansina (T-DM1) + atezolizumab vs. T-DM1 + placebo	Adultos com cancro da mama avançado HER2-positivo previamente tratados com trastuzumab e taxano	Randomização 2:1 para T-DM1 + atezolizumab (1200 mg) ou T-DM1 + placebo; administração IV a cada 3 semanas; 68 centros em 9 países; endpoint primário: sobrevida livre de progressão (PFS) avaliada pelo investigador; análise de segurança e subgrupos por PD-L1	Não detalhados especificamente; subanálise por PD-L1	T-DM1 + atezolizumab vs. T-DM1 + placebo	PFS mediana: 8,2 meses (atezolizumab) vs. 6,8 meses (placebo); HR 0,82 (IC 95% 0,55-1,23; p=0,33); mais eventos adversos graves no grupo atezolizumab; sem benefício clínico significativo globalmente	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - foram recolhidos dados clínicos, laboratoriais e foi feito acompanhamento prospectivo dos participantes do ensaio clínico multicêntrico, conforme o protocolo do KATE2

Tabela 2.2: Tabela de evidência da revisão sistemática

5	Coleman et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3 (D-CARE)	4.509 mulheres randomizadas (2.256 denosumabe, 2.253 placebo)	Denosumabe (120 mg SC) vs. placebo	Mulheres ≥18 anos com cancro da mama estádio II ou III, sem metástases ósseas à inclusão	Randomização 1:1 para denosumabe ou placebo; administração a cada 3-4 semanas durante quimioterapia, depois a cada 12 semanas até 5 anos; endpoint primário: sobrevida livre de metástases ósseas; análise intention-to-treat; 389 centros em 39 países	Não detalhados especificamente; análise por subgrupos (idade, estado hormonal, subtipo tumoral, região geográfica)	Denosumabe vs. placebo	Não houve diferença significativa na sobrevida livre de metástases ósseas (HR 0,97; IC 95% 0,82–1,14; p=0,70); osteonecrose dos maxilares em 5% (denosumabe) vs. <1% (placebo); hipocalcemia em 7% (denosumabe) vs. 4% (placebo)	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo dos próprios participantes do ensaio clínico multicêntrico, recolhidos especificamente para este estudo, conforme o protocolo D-CARE
6	Clemons et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, fase 3, não-inferioridade, multicêntrico	263 pacientes (breast cancer: 165; prostate cancer: 98)	Agentes ósseos (denosumabe, ácido zoledrónico ou pamidronato) administrados 4/4 semanas vs. 12/12 semanas	Doentes com metástases ósseas de cancro da mama ou próstata resistente à castração	Randomização para administração de agente ósseo a cada 4 semanas versus a cada 12 semanas; acompanhamento médio de 2 anos; avaliação de eventos esqueléticos, segurança, qualidade de vida e custos	Não detalhados especificamente; análise por subgrupos (tipo de tumor, idade, tratamento prévio)	Denosumabe, ácido zoledrónico, pamidronato	Não-inferioridade comprovada para administração 12/12 semanas em relação a 4/4 semanas em termos de eventos esqueléticos; perfil de segurança semelhante; redução de custos	Sem diferença significativa entre grupos	Não aplicável	O artigo é uma fonte primárá - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo dos próprios participantes do ensaio clínico multicêntrico, recolhidos especificamente para este estudo, conforme o protocolo aprovado
7	Wilson et al., 2018	Ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico (AZURE trial)	3.360 pacientes (estádio II/III cancro da mama)	Ácido zoledrónico (ZOL) 4 mg IV vs. controlo (sem ZOL)	Mulheres com cancro da mama estádio II/III submetidas a tratamento adjuvante	Randomização para ZOL adjuvante (4 mg IV, 5 anos: 3-4/sem ×6, depois 3/meses ×8, depois 6/meses ×5) vs. controlo; seguimento mediano de 84,2 meses; análise de fraturas, tempo até primeira fratura, incidência antes/depois de recorrência	Não detalhados especificamente; análise por subgrupos menopáusicos	Ácido zoledrónico adjuvante vs. controlo	Redução da taxa de fratura em 5 anos: 5,9% (controlo) vs. 3,8% (ZOL); aumento do tempo até à primeira fratura (HR 0,69; p=0,0053); maior benefício após recorrência da doença	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primárá - a informação usada são os dados originais, prospectivos e clínicos recolhidos diretamente dos participantes do ensaio AZURE ao longo do acompanhamento do estudo

Tabela 2.3: Tabela de evidencia da revisão sistemática

8	Kamba et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase III	227 homens randomizados (CZ: 113; CAB: 114)	Zoledronato (ZA) + bloqueio androgénico combinado (CZ) vs. bloqueio androgénico combinado isolado (CAB)	Homens com cancro da próstata metastático, não tratado previamente, com metástases ósseas	Randomização 1:1 para CAB ou CAB + ZA; acompanhamento mediano de 41,5 meses; endpoints: tempo até falha terapêutica (TTTF), tempo até primeiro evento esquelético (TTfSRE), sobrevida global; análise por subgrupos de PSA basal	PSA basal <200 ng/mL, presença de metástases ósseas	Zoledronato + bloqueio androgénico combinado vs. bloqueio androgénico combinado isolado	Não houve diferença significativa em TTTF global; benefício em TTTF para subgrupo com PSA <200 ng/mL; TTfSRE significativamente prolongado no grupo CZ; sem diferença em sobrevida global	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos e laboratoriais recolhidos diretamente dos próprios participantes do ensaio clínico multicêntrico, conforme o protocolo do estudo ZAPCA
9	Himelstein et al., 2017	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, fase III	1.822 pacientes (911 por grupo)	Ácido zoledrónico IV a cada 4 semanas vs. a cada 12 semanas	Doentes com metástases ósseas de cancro da mama (855), próstata (689) ou mieloma múltiplo (278)	Randomização para ácido zoledrónico 4 mg IV a cada 4 semanas ou a cada 12 semanas durante 2 anos; 269 centros nos EUA; endpoint primário: ≥1 evento esquelético em 2 anos; endpoints secundários: dor, performance, osteonecrose maxilar, função renal	Não detalhados especificamente; análise por tipo de tumor e função renal	Ácido zoledrónico IV 4 mg (4/4 semanas vs. 12/12 semanas)	Não-inferioridade comprovada para administração 12/12 semanas em relação a 4/4 semanas em eventos esqueléticos (29,5% vs. 28,6% em 2 anos); dor, performance, osteonecrose e função renal semelhantes entre grupos	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo dos próprios participantes do ensaio clínico multicêntrico, recolhidos especificamente para este estudo, conforme o protocolo aprovado
10	Barrett-Lee et al., 2014	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, fase 3, não-inferioridade (ZICE trial)	1.404 randomizados (705 ibandrónico oral, 699 zoledrónico IV); análise per-protocolo: 654 vs. 672	Ácido ibandrónico oral 50 mg/dia vs. ácido zoledrónico IV 4 mg cada 3-4 semanas	Adultos com cancro da mama metastático com pelo menos uma metástase óssea confirmada radiologicamente	Randomização 1:1, estratificada por tratamento sistémico e eventos esqueléticos prévios; duração de 96 semanas; endpoint primário: frequência e tempo até eventos esqueléticos; análise per-protocolo e intenção de tratar; avaliação de adesão, eventos adversos e qualidade de vida	SRE prévio, uso recente de analgésicos, sintomas de náusea/vómitos, baixo funcionamento global, IMC elevado, género masculino, função cognitiva baixa, quimioterapia concomitante	Ácido ibandrónico oral vs. ácido zoledrónico IV	Taxa anual de eventos esqueléticos: 0,499 (ibandrónico) vs. 0,435 (zoledrónico); não demonstrada não-inferioridade do ibandrónico; mais nefrotoxicidade com zoledrónico; osteonecrose dos maxilares <1% em ambos os grupos	Não reportado	Recomenda rastreio odontológico prévio e acompanhamento regular; monitorização de adesão e função renal	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos e laboratoriais recolhidos diretamente dos participantes do ensaio ZICE, conforme protocolo pré-definido e publicado em The Lancet Oncology (2014). Nenhum dado externo ou secundário foi utilizado para as conclusões do estudo.

Tabela 2.4: Tabela de evidência da revisão sistemática

11	Rugani et al., 2013	Estudo observacional de coorte retrospectiva, unicêntrico	63 pacientes tratados (48 avaliados em 2010)	Ácido zoledrónico IV 4 mg (a cada 6 meses, durante 3 anos)	Mulheres pré-menopáusicas com cancro da mama precoce (estádio I–III), sem metástases, tratadas entre 2000–2008	Seguimento clínico e radiológico em 2010; avaliação segundo classificação AAOMS 2009; análise de sinais clínicos (fístulas) e radiológicos de BRONJ	Uso de zoledrónico em dose baixa, ausência de sintomas dentários prévios durante o seguimento	Ácido zoledrónico IV (dose adjuvante baixa)	5/48 (10,4%) apresentaram fístulas e sinais radiológicos compatíveis com BRONJ estádio 0; nenhum caso avançado identificado; BRONJ estádio 0 pode ser subdiagnosticado	Não reportado	Recomenda-se rastreio odontológico prévio e acompanhamento regular; adaptação da classificação BRONJ sugerida	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos e radiológicos recolhidos prospectivamente dos próprios participantes do estudo, durante o acompanhamento do ensaio clínico de tratamento adjuvante com zoledronato
12	Amadori et al., 2013	Ensaio clínico randomizado, aberto, fase 3, não-inferioridade, multicêntrico	425 mulheres com cancro da mama metastático (209 no grupo 12/12 semanas, 216 no grupo 4/4 semanas)	Ácido zoledrónico 4 mg IV a cada 12 semanas vs. a cada 4 semanas	Mulheres com cancro da mama metastático, com ≥1 metástase óssea, após 12-15 meses de tratamento mensal prévio com zoledronato	Randomização 1:1 para ácido zoledrónico 4 mg IV a cada 12 semanas ou a cada 4 semanas, após 12-15 meses de tratamento mensal; acompanhamento mínimo de 1 ano; endpoint primário: taxa de eventos esqueléticos por paciente/ano (não-inferioridade)	Não detalhados especificamente; análise de subgrupos; exposição prolongada a bifosfonatos	Ácido zoledrónico IV (doses e intervalos diferentes)	Taxa de eventos esqueléticos semelhante nos dois grupos (0,26 vs 0,22 por paciente/ano); diferença de 0,04 (IC unilateral 97,5% 0,17), dentro do limite de não-inferioridade; incidência semelhante de osteonecrose dos maxilares (<2%) e eventos renais	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados originais recolhidos prospectivamente dos participantes do ensaio clínico multicêntrico, incluindo registos clínicos, laboratoriais e de segurança, conforme definido no protocolo do estudo ZOOM. Nenhum dado externo ou secundário foi utilizado para as conclusões principais.
13	Aft et al., 2012	Ensaio clínico randomizado, fase II/III, unicêntrico	119 mulheres com cancro da mama estádio II/III	Ácido zoledrónico IV 4 mg a cada 3 semanas durante 1 ano vs. controlo (sem ZOL)	Mulheres com cancro da mama estádio II/III submetidas a quimioterapia neoadjuvante/adjuvante	Randomização para ácido zoledrónico ou controlo, iniciado com o 1º ciclo de quimioterapia; follow-up mediano de 61,9 meses; endpoints: sobrevida livre de doença (DFS) e sobrevida global (OS); análise por subgrupos de receptor de estrogénio (ER)	Estado do receptor de estrogénio (ER); subgrupo ER negativo com maior benefício	Ácido zoledrónico IV 4 mg (vs. controlo)	Não houve diferença significativa global em DFS ou OS; benefício significativo em DFS e OS no subgrupo ER negativo (DFS: HR=0,361; OS: HR=0,375); estudo não foi desenhado para subgrupos	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos originais recolhidos diretamente dos participantes do ensaio, incluindo registos de recorrência, sobrevivência e análises de subgrupos. O estudo não utilizou dados secundários ou externos para as conclusões principais.

Tabela 2.5: Tabela de evidência da revisão sistemática

14	Morgan et al., 2011	Ensaio clínico randomizado, fase III, multicêntrico (MRC Myeloma IX)	1.960 pacientes (981 zoledrónico, 979 clodrónico)	Zoledrónico 4 mg IV (3-4 semanas) vs. clodrónico 1.600 mg oral/dia	Pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, com/sem lesões ósseas	Randomização 1:1; seguimento mediano de 3,7 anos; endpoints secundários: incidência de eventos esqueléticos, fraturas, osteonecrose dos maxilares; análise por intenção de tratar	Presença de lesões ósseas, idade, subtipo de mieloma, tratamento sistêmico (intensivo vs. não intensivo)	Zoledrónico vs. clodrónico (adjuvante à quimioterapia)	Zoledrónico vs. clodrónico: - Redução de 26% em eventos esqueléticos (27% vs. 35%; HR 0,74; p=0,0004) - Menos fraturas vertebrais (5% vs. 9%; p=0,0008) - Menos osteólises novas (5% vs. 10%; p<0,0001) - Osteonecrose dos maxilares: 4% vs. <1%	Não reportado	Recomenda-se zoledrónico como padrão para prevenção de eventos esqueléticos em mieloma múltiplo	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos recolhidos diretamente dos participantes do ensaio MRC Myeloma IX, conforme protocolo pré-definido.
15	Berenson et al., 2011	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico, aberto	176 doentes com mieloma múltiplo	Ácido zoledrónico IV 4 mg (infusão 15 min vs. 30 min)	Doentes com mieloma múltiplo, pelo menos uma lesão óssea, função renal estável (creatinina <3 mg/dL)	Randomização para infusão de ácido zoledrónico 4 mg IV em 15 ou 30 minutos, a cada 3–4 semanas; acompanhamento até 24 meses; avaliação de função renal (creatinina sérica), eventos adversos, eficácia	Não detalhados	Ácido zoledrónico IV (15 min vs. 30 min)	Não houve diferença significativa na incidência de aumento clinicamente relevante da creatinina sérica entre os grupos (15 min: 28%, 30 min: 27% em 24 meses); perfil de segurança semelhante; eventos adversos relacionados ao fármaco semelhantes	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo recolhidos diretamente dos participantes do ensaio clínico multicêntrico ZMAX, conforme o protocolo do estudo.
16	Fizazi et al., 2011	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, fase III, multicêntrico	1.904 homens randomizados (950 denosumabe, 951 ácido zoledrónico)	Denosumabe 120 mg SC vs. ácido zoledrónico 4 mg IV (cada 4 semanas)	Homens com cancro da próstata resistente à castração e metástases ósseas, sem uso prévio de bifosfonatos IV	Randomização 1:1; tratamento cego; suplementação de cálcio e vitamina D recomendada; endpoint primário: tempo até primeiro evento esquelético; análise de não-inferioridade e superioridade; análise intention-to-treat	Evento esquelético prévio, PSA basal, quimioterapia prévia	Denosumabe vs. ácido zoledrónico	Denosumabe aumentou o tempo até ao primeiro evento esquelético (20,7 vs. 17,1 meses; HR 0,82; p=0,008); mais hipocalcemia com denosumabe (13% vs. 6%); osteonecrose dos maxilares: 2% (denosumabe) vs. 1% (zoledrónico)	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos prospectivos recolhidos diretamente dos participantes do ensaio, conforme protocolo pré-definido.

Tabela 2.6: Tabela de evidência da revisão sistemática

17	Pivot et al., 2011	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, de equivalência	334 mulheres com cancro da mama metastático e pelo menos uma metástase óssea	Ácido ibandrónico IV 6 mg (infusão 15 min vs. 60 min, 9 ciclos)	Mulheres com cancro da mama metastático e metástases ósseas, sem insuficiência renal grave	Randomização para infusão de ibandrónico 6 mg IV em 15 min (n=165) ou 60 min (n=169), 9 ciclos; endpoint primário: diferença na depuração da creatinina 28 dias após última infusão (margem de equivalência ±8 mL/min); análise de segurança renal e eventos adversos	Excluídas doentes com insuficiência renal grave, doença dentária ou maxilar ativa	Ácido ibandrónico IV (15 min vs. 60 min)	Não houve diferença clinicamente significativa na função renal entre grupos; eventos adversos graves semelhantes; três eventos graves relacionados ao fármaco: osteonecrose dos maxilares (15 min), dor maxilar e fratura dentária (60 min)	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo recolhidos diretamente das participantes do ensaio clínico multicêntrico, conforme o protocolo do estudo.
18	Wadhwa et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, prospectivo, unicêntrico	58 homens	Zoledronato 4 mg IV (a cada 3 meses) vs. nenhum tratamento adicional	Homens osteoporóticos com cancro da próstata não metastático, em terapia de privação androgénica (LHRHA ou bicalutamida)	- Randomização para LHRHA (29) ou bicalutamida (29). - Todos receberam ZA 4 mg a cada 3 meses por 1 ano. - DEXA para BMD (1 ano antes, início, após 5 infusões, 1 ano após). - Marcadores de remodelação óssea (BTMs) medidos trimestralmente. - Radiografias toracolombares.	Osteoporose prévia, uso prolongado de LHRHA	Zoledronato + LHRHA vs. Zoledronato + bicalutamida	- LHRHA + ZA: Aumento de 1,6% na BMD durante o tratamento; redução de 3,0% após 1 ano. - Bicalutamida + ZA: Aumento de 7,8% na BMD; redução de 1,9% após 1 ano. - Supressão significativa de BTMs. - 2 casos de osteonecrose mandibular.	Não reportado	Recomenda-se administração mais frequente de ZA (além de anual) em pacientes osteoporóticos sob ADT.	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados recolhidos diretamente dos participantes através de observações diretas e medições realizadas no contexto do estudo durante o ensaio clínico prospectivo
19	Gimsing et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, fase III	504 pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado	Pamidronato IV 30 mg vs. 90 mg (mensalmente por ≥3 anos)	Pacientes com mieloma múltiplo iniciando tratamento antineoplásico	Randomização 1:1 para pamidronato 30 mg ou 90 mg IV mensalmente por pelo menos 3 anos; 37 centros na Dinamarca, Noruega e Suécia; endpoint primário: função física aos 12 meses (EORTC QLQ-C30); análise de eventos esqueléticos e osteonecrose dos maxilares	Não detalhados especificamente; análise por eventos prévios e função renal	Pamidronato IV (30 mg vs. 90 mg)	Não houve diferença significativa na função física aos 12 meses (66 vs. 68 pontos); tempo até primeiro evento esquelético semelhante (mediana 9,2 vs. 10,2 meses); osteonecrose dos maxilares: 8 casos (90 mg) vs. 2 casos (30 mg)	Sem diferença significativa	Dose de 30 mg mensal recomendada para prevenção de doença óssea; menor risco de osteonecrose dos maxilares	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento prospectivo recolhidos diretamente dos participantes do ensaio clínico multicêntrico, conforme o protocolo do estudo Nordic Myeloma Study Group.

Tabela 2.7: Tabela de evidência da revisão sistemática

20	Sim et al., 2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo	34 participantes com MRONJ (47 lesões)	Teriparatida (20 µg/dia SC por 8 semanas) vs. placebo, ambos com suplemento de cálcio e vitamina D	Pacientes com osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), sob tratamento antiresortivo	Randomização para teriparatida ou placebo por 8 semanas; ambos grupos receberam suplemento de cálcio e vitamina D e cuidados clínicos padrão; seguimento de 12 meses; endpoints: resolução clínica e radiológica das lesões, resposta osteoblástica, eventos adversos, qualidade de vida	Uso prévio de bifosfonatos ou denosumabe; exposição prolongada a antiresortivos	Teriparatida vs. placebo (ambos com cuidados padrão)	Teriparatida aumentou a taxa de resolução das lesões MRONJ (45,4% vs. 33,3% em 52 semanas; p=0,013); redução significativa do defeito ósseo; perfil de segurança semelhante entre grupos	Sem diferença significativa	Teriparatida mostrou-se eficaz e segura como opção terapêutica para MRONJ estabelecida; abordagem multidisciplinar recomendada	O artigo é uma fonte primária - a informação usada dados originais recolhidos diretamente dos participantes durante o ensaio clínico, incluindo avaliações clínicas, exames de imagem, análises laboratoriais e registos de eventos adversos.
21	Raje et al., 2018	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, duplo-dummy, fase 3, internacional	1.718 randomizados (859 denosumabe, 859 zoledrónico); 1.702 tratados (850 denosumabe, 852 zoledrónico)	Denosumabe 120 mg SC vs. ácido zoledrónico 4 mg IV (cada 4 semanas)	Adultos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e ≥1 lesão óssea lítica documentada	Randomização 1:1; ambos grupos receberam placebo correspondente; acompanhamento mediano de 34,4 meses; endpoint primário: tempo até primeiro evento esquelético; análise de não-inferioridade; análise de segurança; estratificação por intenção de transplante, terapia antitumoral, ISS, eventos prévios, região	Não detalhados especificamente; análise por subgrupos clínicos	Denosumabe vs. ácido zoledrónico	Denosumabe foi não-inferior ao zoledrónico no tempo até o primeiro evento esquelético (HR 0,98; IC 95% 0,85–1,14; p não-inferioridade =0,010); menor toxicidade renal com denosumabe (10% vs. 17%); hipocalcemia mais frequente com denosumabe (17% vs. 12%); osteonecrose dos maxilares: 4% vs. 3% (p=0,147); PFS mediana maior com denosumabe em análise exploratória (+10,7 meses; HR 0,82; IC 95% 0,68–0,99; p=0,036)	Não reportado	Recomenda-se considerar denosumabe como opção adicional ao padrão para prevenção de eventos esqueléticos em mieloma múltiplo	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos recolhidos diretamente dos participantes durante o ensaio, seguindo protocolo pré-definido.
22	Ottesen et al., 2022	Ensaio clínico randomizado, piloto, unicêntrico	23 pacientes (11 homens, 12 mulheres); 13 denosumabe, 10 bifosfonato	Denosumabe ou bifosfonato (suspensão temporária vs. manutenção)	Pacientes oncológicos sob terapêutica antirresortiva em dose alta, submetidos a extração dentária	Randomização para suspensão do AR (1 mês antes até 3 meses após extração) vs. manutenção; follow-up em 1, 3 e 6 meses; avaliação de MRONJ e qualidade de vida (EQ-5D-5L)	Uso de denosumabe ou bifosfonato em dose alta, extração dentária	Denosumabe ou bifosfonato (suspensão vs. manutenção)	4 casos de MRONJ no grupo suspensão (todos em denosumabe); suspensão não preveniu MRONJ; qualidade de vida inferior no grupo de suspensão	Pior qualidade de vida no grupo suspensão	Suspensão temporária de AR não previne MRONJ após extração dentária; manutenção recomendada	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de questionários recolhidos diretamente dos participantes durante o ensaio, conforme protocolo pré-definido.

Tabela 2.8: Tabela de evidência da revisão sistemática

23	Calvani et al., 2018	Estudo aberto, controlado, randomizado	Não especificado no resumo (estudo clínico em pacientes com BRONJ)	Gaze com lactoferrina bovina (bLf) vs. tratamento cirúrgico clássico	Pacientes com osteonecrose dos maxilares relacionada a bisfosfonatos (BRONJ) submetidos a cirurgia	Comparação entre tratamento padrão (remoção cirúrgica + antibiótico + gaze estéril) e tratamento inovador (gaze estéril embebida em lactoferrina bovina após cirurgia); avaliação do tempo de cicatrização da ferida	Uso de bisfosfonatos, cirurgia oral prévia	Lactoferrina bovina tópica vs. tratamento cirúrgico clássico	Tempo de cicatrização significativamente menor com lactoferrina (1-2 semanas) comparado ao tratamento clássico (2-3 meses); resultados promissores para reparação óssea	Melhora potencial da qualidade de vida devido à cicatrização mais rápida	Uso de lactoferrina bovina tópica pode ser alternativa inovadora para acelerar cicatrização pós-cirúrgica em BRONJ	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e cirúrgicos recolhidos diretamente dos pacientes durante o ensaio. O estudo foi conduzido conforme diretrizes éticas internacionais (Declaração de Helsínquia).
24	Scagliotti et al., 2012	Ensaio clínico randomizado, fase III, comparativo	811 pacientes com cancro do pulmão e metástases ósseas (702 NSCLC)	Denosumabe 120 mg SC mensal vs. ácido zoledrónico 4 mg IV mensal	Doentes com cancro do pulmão (NSCLC e SCLC) e metástases ósseas	Randomização 1:1 para denosumabe ou ácido zoledrónico; análise exploratória de sobrevida global (Kaplan-Meier, Cox); subanálise por subtipo histológico; avaliação de eventos adversos e osteonecrose dos maxilares	Não detalhados especificamente; análise por subtipo histológico	Denosumabe vs. ácido zoledrónico	Denosumabe aumentou a mediana de sobrevida global (8,9 vs. 7,7 meses; HR 0,80; p=0,01); em NSCLC: 9,5 vs. 8,0 meses (HR 0,78; p=0,01); carcinoma escamoso: 8,6 vs. 6,4 meses (HR 0,68; p=0,035); eventos adversos e ONM semelhantes entre grupos	Não reportado	Não aplicável	O artigo é uma fonte primária - a informação usada os dados prospectivos recolhidos diretamente dos participantes do ensaio clínico internacional, conforme protocolo pré-definido.
25	Morgan et al., 2010	Ensaio clínico randomizado, aberto, multicêntrico, fase III (MRC Myeloma IX)	1.960 (981 ácido zoledrónico IV, 979 ácido clodrónico oral)	Ácido zoledrónico IV 4 mg (cada 3-4 semanas) vs. ácido clodrónico oral 1600 mg/dia	Adultos ≥18 anos com mieloma múltiplo recém-diagnosticado	Randomização 1:1 para ácido zoledrónico IV ou ácido clodrónico oral; ambos grupos receberam quimioterapia intensiva ou não intensiva; seguimento mediano de 3,7 anos; endpoints primários: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, resposta global	Não detalhados especificamente; análise por tipo de quimioterapia, idade, função renal	Ácido zoledrónico IV vs. ácido clodrónico oral	Ácido zoledrónico reduziu mortalidade em 16% (HR 0,84; p=0,0118) e aumentou sobrevida mediana em 5,5 meses (50,0 vs. 44,5 meses); melhorou sobrevida livre de progressão em 12% (HR 0,88; p=0,0179); taxas de resposta semelhantes; ONM: 4% (zoledrónico) vs. <1% (clodrónico)	Não reportado	Recomenda início imediato de ácido zoledrónico em mieloma múltiplo recém-diagnosticado, visando prevenção de eventos esqueléticos e potencial benefício antitumoral	O artigo é uma fonte primária - a informação usada são os dados clínicos, laboratoriais e de acompanhamento recolhidos diretamente dos participantes do ensaio, conforme protocolo pré-definido.

4. Análise descritiva

Neste capítulo apresentam-se os principais resultados da revisão sistemática da literatura sobre a Osteonecrose do Maxilar Induzida por Medicamentos (MRONJ) em pacientes oncológicos. A MRONJ é uma complicação grave que afeta frequentemente os pacientes tratados com medicamentos que influenciam o metabolismo ósseo, como os bifosfonatos e o denosumab. Estes fármacos são comuns no tratamento de metástases ósseas e na prevenção de complicações esqueléticas em pacientes oncológicos.

A MRONJ representa um desafio significativo para os profissionais de saúde e para os pacientes, uma vez que é uma condição crónica e frequentemente debilitante. A revisão sistemática realizada teve como objetivo reunir os dados mais recentes sobre os fatores de risco, diagnóstico, tratamento e impacto na qualidade de vida dos pacientes, proporcionando uma visão abrangente sobre a prevalência da doença e suas consequências.

Neste capítulo, os resultados serão apresentados de forma descritiva e narrativa, com o intuito de proporcionar uma compreensão detalhada sobre a eficácia das terapias, os fatores de risco envolvidos, as opções de tratamento mais eficazes, bem como os efeitos da doença na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. A ordem pela qual serão abordados seguirá a que foram apresentados nas tabelas. Serão ainda discutidas as recomendações atuais para a prevenção, diagnóstico e tratamento da MRONJ, destacando as principais lacunas e desafios no tratamento desta complicação nos pacientes com cancro.

Conforme o estudo de Zhang et al. (2024) a bioequivalência do biossimilar do denosumab ainda necessita de uma investigação aprofundada através de um ensaio multicêntrico, de grande escala, com duração de 53 semanas e comparação direta com o medicamento de referência. Um biossimilar eficaz pode melhorar o acesso ao denosumab para pacientes com metástases ósseas resultantes de tumores sólidos. O objetivo principal deste estudo foi avaliar a biossimilaridade do MW032 em relação ao denosumab em pacientes com metástases ósseas associadas a tumores sólidos, com base num estudo comparativo de larga escala. O ensaio clínico de fase 3 seguiu um desenho randomizado, duplo-cego e de equivalência, com duração de 53 semanas. Foram recrutados pacientes de 46 centros na China, num total de 856 rastreados, dos quais 708 foram considerados elegíveis e distribuídos aleatoriamente para receber MW032 ou denosumab.

Os participantes receberam aleatoriamente, numa proporção de 1:1, injeções subcutâneas de MW032 ou do denosumab de referência a cada quatro semanas, até a

semana 49. O principal parâmetro avaliado foi a variação percentual da razão urinária N-telopeptídeo/creatinina (uNTx/uCr) em relação ao valor basal até a semana 13. Entre os 701 pacientes analisados (350 no grupo MW032 e 351 no grupo denosumab), a média de idade foi de 56,1 anos, variando entre 22 e 86 anos, e 65,6% eram mulheres. A redução média de uNTx/uCr foi de 72,0% no grupo MW032 e 72,7% no grupo denosumab, com uma diferença de apenas 0,02 entre os valores logarítmicos médios, situando-se dentro da margem de equivalência pré-definida. Além disso, as variações médias de uNTx/uCr e de fosfatase alcalina específica do osso (s-BALP) mantiveram-se semelhantes ao longo das 53 semanas. Não foram identificadas diferenças significativas na incidência de eventos esqueléticos adversos entre os grupos, nem no tempo até a ocorrência do primeiro evento. Zhang et al. (2024) concluíram que MW032 demonstrou biossimilaridade com o denosumab em termos de eficácia, farmacocinética e perfil de segurança. A introdução de biossimilares pode facilitar o acesso ao tratamento com denosumab e reduzir os encargos financeiros para pacientes com tumores avançados.

Raje et al. (2021) desenvolveram um estudo randomizado de fase 3 que comparou o denosumab (XG) com o ácido zoledrónico (ZA) em pacientes recentemente diagnosticados com mieloma múltiplo (MM), o XG demonstrou não inferioridade em relação ao ZA, apresentando um perfil de segurança semelhante, mas com menor toxicidade renal. A duração média do tratamento foi de 17,5 meses para o XG, e o interesse mantém-se na avaliação da sua segurança a longo prazo. Este relatório apresenta os dados da fase de extensão aberta (OLE), onde os pacientes receberam tratamento adicional com XG. O estudo internacional de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por ativo, comparou XG e ZA em doentes com MM recém-diagnosticado. Devido ao perfil favorável de risco-benefício do XG, os participantes puderam continuar o tratamento com XG por até dois anos. Na fase OLE, os pacientes que já recebiam XG na fase duplo-cega continuaram esse tratamento (XG/XG, n=426), enquanto os que inicialmente receberam ZA mudaram para XG (ZA/XG, n=418). O medicamento foi administrado por via subcutânea a uma dose de 120 mg a cada quatro semanas. Todos os participantes foram fortemente aconselhados a tomar suplementos de vitamina D e cálcio para prevenir ou tratar a hipocalcemia. A exposição média cumulativa ao XG durante todo o estudo, incluindo as fases duplo-cega e OLE, foi de 29,2 meses. Na fase OLE, a exposição média ao XG foi de 17,5 meses para XG/XG e 17,6 meses para ZA/XG. Entre os 844 pacientes tratados com XG nesta fase, 52,5% eram homens e 47,5% mulheres,

com idade média de 62 anos. No diagnóstico, 35,9% estavam no estágio I do ISS, 37,3% no estágio II e 24,6% no estágio III (Raje et al., 2021).

Além disso, 66% tinham um histórico de eventos relacionados ao esqueleto. Durante a fase OLE, eventos adversos (EAs) emergentes do tratamento foram registados em 84,7% dos pacientes XG/XG e 87,6% dos pacientes ZA/XG. Estes levaram à interrupção do tratamento em 23,2% dos doentes XG/XG e 19,4% dos doentes ZA/XG. Os EAs mais comuns incluíram hipocalcemia (7,0% em XG/XG e 7,2% em ZA/XG), eventos associados a hipersensibilidade (12,0% e 11,5%, respetivamente), dor musculoesquelética (32,4% e 33,7%) e infeções (55,9% e 58,1%). A incidência de osteonecrose da mandíbula (ONJ) foi de 7,7% em XG/XG (grau 3: 2,3%) e 6,2% em ZA/XG (grau 3: 2,4%). Não foram registadas fraturas atípicas do fémur. Até 25 de outubro de 2019, um número mais elevado de casos de ONJ foi resolvido nos pacientes XG/XG (42%) em comparação com os ZA/XG (23%) (Raje et al., 2021).

Os autores concluíram que os dados de segurança observados foram consistentes com estudos anteriores sobre eventos relacionados ao esqueleto. O XG demonstrou um perfil de segurança aceitável quando administrado por mais de dois anos em pacientes com mieloma múltiplo (Raje et al., 2021).

O estudo piloto randomizado levado a cabo por Ristow et al. (2021) comparou a eficácia de dois tipos de retalhos para o encerramento primário de feridas após extrações dentárias em pacientes submetidos a tratamento antirreabsortivo, como aqueles com cancro e osteoporose. O objetivo era avaliar a taxa de falhas do tratamento e a viabilidade da alveoplastia, analisando também a presença de lesões ósseas necróticas. Nesta investigação, foram incluídos 160 pacientes, divididos entre os grupos SPP (retalho mucoperiosteal) e EPP (retalho mucoso epiperiosteal). Os resultados mostraram que o SPP foi significativamente superior, com apenas 6,3% de falhas no encerramento das feridas, em comparação com 23,4% no grupo EPP. Além disso, 54,8% das biópsias realizadas durante as extrações mostraram lesões ósseas necróticas, especialmente em pacientes com sintomas como dor e infeção e maior tempo de tratamento com medicamentos antirreabsortivos (Ristow et al., 2021).

O estudo KATE2 (Emens et al., 2020) avaliou a combinação de atezolizumab com trastuzumab emtansina em pacientes com cancro da mama HER2-positivo avançado que já tinham sido tratados com trastuzumab e um taxano. O objetivo principal era analisar se a adição de atezolizumab melhorava a sobrevivência livre de progressão (PFS). Foram

aleatoriamente designados 330 pacientes para receber trastuzumab emtansina com atezolizumab ou placebo. Os resultados mostraram que a mediana de PFS foi de 8,2 meses para o grupo com atezolizumab e 6,8 meses para o grupo com placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Além disso, os pacientes que receberam atezolizumab apresentaram mais efeitos adversos graves, como trombocitopenia, anemia e neutropenia, comparado ao grupo placebo (Emens et al., 2020). A conclusão foi que a adição de atezolizumab ao trastuzumab emtansina não trouxe benefícios significativos na sobrevivência livre de progressão e foi associada a mais efeitos adversos. Mais estudos são necessários, especialmente para pacientes com cancro da mama avançado, HER2-positivo e PD-L1 positivo (Emens et al., 2020).

O estudo D-CARE (Coleman et al., 2020) avaliou o impacto do denosumab, um anticorpo monoclonal que inibe o RANKL, na prevenção de metástases ósseas em mulheres com cancro da mama em estádio II ou III. Tratou-se de um ensaio clínico internacional, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, envolvendo 4509 pacientes distribuídas aleatoriamente para receber denosumab ou placebo, em combinação com terapêutica sistémica padrão (quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante), ao longo de 5 anos (Coleman et al., 2020). Os resultados demonstraram que o denosumab não reduziu significativamente o risco de metástases ósseas face ao placebo (HR = 0,97; p = 0,70). Além disso, verificou-se um aumento da incidência de osteonecrose da mandíbula (5% vs. <1%) e hipocalcemia (7% vs. 4%) no grupo tratado com denosumab (Coleman et al., 2020).

Apesar das expectativas geradas por estudos pré-clínicos, o denosumab não demonstrou benefício como agente antitumoral neste contexto. Assim, os resultados não sustentam o seu uso para a prevenção de metástases ósseas em pacientes com cancro da mama precoce de alto risco (Coleman et al., 2020).

O intervalo ideal de administração dos agentes direcionados para o osso (BTAs), como os bifosfonatos e o denosumab, em pacientes com metástases ósseas continua a ser um tema clínico relevante. Este estudo randomizado comparou a administração destes medicamentos a cada 12 semanas versus a cada 4 semanas, avaliando a sua eficácia e impacto na qualidade de vida dos pacientes com metástases ósseas de cancro da mama e da próstata (Clemons et al., 2020). Neste estudo, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente entre os dois regimes e acompanhados durante um ano; sendo que os principais fatores analisados foram a qualidade de vida, a dor, o estado geral de saúde, as

taxas de eventos esqueléticos sintomáticos (EES) e os efeitos adversos, incluindo insuficiência renal, hipocalcemia sintomática e osteonecrose da mandíbula (Clemons et al., 2020). Os resultados da investigação de Clemons et al. (2020) demonstraram que não houve diferenças significativas entre os dois grupos em relação à qualidade de vida, dor, estado geral de saúde ou frequência de complicações ósseas. As taxas de efeitos adversos também foram semelhantes nos dois regimes. Estes dados sugerem que a administração dos BTAs a cada 12 semanas pode ser uma alternativa segura e eficaz à administração a cada 4 semanas.

O impacto das fraturas associadas ao uso de bifosfonatos adjuvantes no cancro da mama ainda não está completamente definido. O estudo AZURE, um ensaio clínico randomizado de fase III, analisou o efeito do ácido zoledrónico (ZOL) na redução do risco de fraturas em pacientes com cancro da mama em estádio II/III, que receberam o fármaco juntamente com o tratamento padrão durante cinco anos (Wilson et al., 2018). Neste estudo, após um seguimento médio de 84,2 meses, verificou-se que a taxa de fraturas aos cinco anos foi inferior no grupo que recebeu ZOL (3,8%) em comparação com o grupo controlo (5,9%). O ácido zoledrónico prolongou significativamente o tempo até à primeira fratura, sendo que o maior benefício foi observado após a recidiva da doença. Logo, os resultados foram consistentes entre pacientes em diferentes fases da menopausa, demonstrando que o ZOL reduz o risco de fraturas clínicas, sobretudo após a recidiva do cancro. Assim, o seu uso adjuvante pode ser benéfico na proteção óssea destes pacientes (Wilson et al., 2018).

O estudo de Kamba et al. (2017) investigou o efeito do ácido zoledrónico (ZA) combinado com a terapia de privação de androgénios (TPA) em homens com cancro da próstata e metástases ósseas, sem tratamento prévio. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um grupo recebeu apenas bloqueio androgénico, enquanto o outro recebeu a combinação de ZA e bloqueio androgénico (Kamba et al., 2017). Os resultados mostraram que, embora a combinação de ZA e TPA não tenha prolongado significativamente o tempo até à falha do tratamento, ela ajudou a atrasar o desenvolvimento de eventos relacionados com o esqueleto, como fraturas e complicações ósseas. Além disso, a combinação foi particularmente eficaz em homens com níveis baixos de antigénio específico da próstata (PSA) antes do tratamento. No entanto, a combinação não teve impacto na sobrevivência global dos pacientes. Em resumo, a adição de ZA ao tratamento com bloqueio androgénico demonstrou benefícios ao retardar

complicações ósseas, mas não teve efeitos significativos na sobrevivência global (Kamba et al., 2017).

O estudo de Himelstein et al. (2017), ensaio clínico randomizado e aberto, realizado em 1822 pacientes com metástases ósseas devido a cancro de mama, cancro de próstata ou mieloma múltiplo. O objetivo foi avaliar se a administração de ácido zoledrónico a cada 12 semanas seria tão eficaz quanto a dosagem padrão a cada 4 semanas, sem aumentar o risco de eventos relacionados com o esqueleto, como fraturas ou compressões medulares (Himelstein et al., 2017). Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos, recebendo a medicação intravenosa em intervalos de 4 ou 12 semanas, durante dois anos. O estudo não encontrou diferenças significativas entre os grupos em relação a eventos esqueléticos, dor, estado de desempenho, osteonecrose da mandíbula ou disfunção renal. Os resultados indicaram que o ácido zoledrónico a cada 12 semanas não resultou em maior risco de eventos esqueléticos, podendo ser uma opção de tratamento viável para esses pacientes (Himelstein et al., 2017). Em termos de qualidade de vida, não houve impactos negativos significativos entre os grupos tratados. Portanto, o estudo sugere que o intervalo de 12 semanas pode ser uma alternativa aceitável para a administração de ácido zoledrónico, sem comprometer a eficácia do tratamento (Himelstein et al., 2017).

O estudo de fase 3, multicêntrico e randomizado conduzido por Barrett-Lee et al. (2014), comparou-se a eficácia e segurança de dois bifosfonatos no tratamento do cancro da mama metastático ósseo: o ácido zoledrónico intravenoso e o ácido ibandrónico oral: o objetivo principal foi avaliar a frequência e o tempo dos eventos relacionados com o esqueleto ao longo de 96 semanas de tratamento (Barrett-Lee et al., 2014). Os pacientes foram aleatoriamente distribuídos para receber 96 semanas de tratamento com ácido zoledrónico intravenoso (4 mg a cada 3-4 semanas) ou ácido ibandrónico oral (50 mg/dia). A análise dos resultados mostrou que o ácido zoledrónico foi ligeiramente mais eficaz do que o ácido ibandrónico na prevenção de complicações ósseas, embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa para rejeitar a hipótese de inferioridade do ácido ibandrónico (Barrett-Lee et al., 2014).

Em relação aos efeitos adversos, o grupo tratado com ácido zoledrónico teve uma maior taxa de toxicidade renal, mas as taxas de osteonecrose da mandíbula foram baixas em ambos os grupos. Os efeitos adversos mais comuns incluíram fadiga, dor óssea e articular, infecções e náuseas, sem grandes diferenças entre os dois tratamentos (Barrett-

Lee et al., 2014). Embora o ácido ibandrónico seja uma opção mais conveniente, devido à sua administração oral, o estudo sugere que o ácido zoledrónico seja preferido pela sua maior eficácia na prevenção de eventos ósseos relacionados com o cancro. No entanto, a escolha entre os dois tratamentos deve ser feita considerando as preferências do paciente, o conforto da administração e os custos das infusões intravenosas. Ambos os tratamentos têm perfis de segurança aceitáveis e podem ser utilizados de acordo com as necessidades individuais dos pacientes (Barrett-Lee et al., 2014).

Rugani et al. (2013) analisaram a prevalência de osteonecrose dos maxilares relacionada a bifosfonatos (BRONJ) em pacientes com cancro da mama, utilizando a classificação da Association of Oral and Maxillofacial Surgeons de 2009. Entre 2000 e 2008, 63 mulheres na pré-menopausa, sem metástases, receberam 4 mg de ácido zoledrónico a cada seis meses durante três anos num ensaio clínico multicêntrico, randomizado e controlado. Nenhuma paciente foi informada sobre o risco de BRONJ, nem apresentou sintomas mandibulares durante o seguimento oncológico. Em 2010, 48 dessas pacientes foram avaliadas clinicamente e por exames radiológicos, não sendo detetados casos avançados de BRONJ. No entanto, cinco pacientes (10,4%) apresentaram sinais compatíveis com o estágio 0 da doença, incluindo fístulas purulentas e não purulentas. O estudo destaca a necessidade de colaboração entre médicos e dentistas na monitorização de pacientes em terapia com bifosfonatos, recomendando exames odontológicos prévios e regulares. Além disso, Rugani et al. (2013) sugerem a adaptação da classificação de BRONJ para incluir a exposição óssea através de fístulas, reforçando que sinais clínicos são essenciais para o diagnóstico, uma vez que os achados radiológicos isolados não são conclusivos.

O estudo de Amadori et al. (2013) avaliou a eficácia e segurança de uma administração menos frequente de ácido zoledrónico em mulheres com cancro da mama e metástases ósseas, previamente tratadas com a versão mensal do medicamento. Realizado em 62 centros em Itália, incluiu 425 pacientes que, após 12-15 meses de tratamento mensal, foram aleatoriamente divididas em dois grupos: um recebendo ácido zoledrónico a cada 12 semanas e outro mantendo a administração a cada 4 semanas, com acompanhamento mínimo de um ano. A taxa de morbidade esquelética foi de 0,26 no grupo de 12 semanas e 0,22 no grupo de 4 semanas, com uma diferença de 0,04, dentro da margem de não inferioridade. Os efeitos adversos mais frequentes foram dor óssea, náusea e astenia, ocorrendo em proporções semelhantes entre os grupos. Eventos adversos

renais foram raros, e a osteonecrose da mandíbula foi registada em quatro pacientes no grupo de 12 semanas e três no grupo de 4 semanas.

Os resultados sugerem que a administração do ácido zoledrónico a cada 12 semanas pode ser uma alternativa viável para reduzir a exposição ao fármaco no segundo ano de tratamento, sem comprometer a sua eficácia. Contudo, o impacto na variação do telopeptídeo N-terminal deve ser mais investigado antes de uma alteração na prática clínica (Amadori et al., 2013).

No estudo de Aft et al. (2012), 119 mulheres com cancro da mama em estágio II/III foram aleatoriamente distribuídas para receber 4 mg de ZOL intravenoso, a cada 3 semanas durante 1 ano, ou para não receber ZOL (grupo controlo), iniciado após o primeiro ciclo de quimioterapia. A sobrevida livre de doença (DFS) foi um dos desfechos secundários e a sobrevida global (SG), um desfecho terciário. Após um acompanhamento médio de 61,9 meses, não se verificaram diferenças significativas na taxa de recorrência ou sobrevivência entre os dois grupos. No entanto, o tempo até à recorrência ou morte (DFS) foi significativamente diferente nos subgrupos de pacientes com tumores negativos para o receptor de estrogénio (ER), com uma redução do risco de recorrência e morte nas pacientes que receberam ZOL. Os resultados indicaram taxas de risco significativamente mais baixas para as pacientes com tumores ER-negativos (DFS: HR = 0,361; OS: HR = 0,375) que tomaram ZOL em comparação com as que não tomaram o tratamento. Assim, segundo este estudo, a administração de ZOL juntamente com a quimioterapia pode melhorar a DFS e a SG em pacientes com cancro da mama ER-negativo. Contudo, devido ao tamanho da amostra, estas descobertas devem ser consideradas preliminares e geradoras de hipóteses (Aft et al., 2012). Os bifosfonatos reduzem o risco de complicações ósseas em doentes com patologia óssea maligna, e estudos indicam que o ácido zoledrónico pode ter efeitos anticancerígenos. Apesar do tratamento com quimioterapia neoadjuvante/adjuvante, as mulheres com cancro da mama ressecável em estágio II/III continuam a ter um risco elevado de recorrência da doença. Estudos recentes sugerem que a terapia com ácido zoledrónico (ZOL), administrado em conjunto com o tratamento adjuvante, pode melhorar os resultados clínicos em pacientes com cancro da mama (Aft et al., 2012).

Morgan et al. (2011) teve como objetivo comparar os efeitos do ácido zoledrónico com o ácido clodrónico em pacientes recém-diagnosticados com mieloma múltiplo, focando-se nos eventos esqueléticos relacionados à doença. Os pacientes com mieloma

múltiplo foram inscritos em 120 centros no Reino Unido e randomizados para receber ácido zoledrónico intravenoso (4 mg a cada 21–28 dias) ou ácido clodrónico oral (1600 mg/dia), com o tratamento a ser mantido até à progressão da doença. Após um acompanhamento médio de 3,7 anos, os resultados mostraram que o ácido zoledrónico reduziu significativamente a incidência de eventos relacionados ao esqueleto em comparação com o ácido clodrónico. O grupo tratado com ácido zoledrónico teve menos casos de fraturas vertebrais, outras fraturas, novas lesões osteolíticas e eventos relacionados ao esqueleto de uma forma geral. Especificamente, o risco de eventos relacionados ao esqueleto foi 26% menor no grupo do ácido zoledrónico. Estes resultados indicam que o ácido zoledrónico é mais eficaz do que o ácido clodrónico na prevenção de complicações ósseas em pacientes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado, independentemente do estado da doença óssea no início do tratamento (Morgan et al., 2011).

O ácido zoledrónico, um bifosfonato administrado por via intravenosa, é um tratamento padrão para o mieloma múltiplo, mas pode agravar disfunções renais já existentes. A duração da infusão pode estar associada ao risco de disfunção renal induzida pelo fármaco. Este estudo randomizado, multicêntrico e aberto de (Berenson et al., 2011) avaliaram-se 176 pacientes com mieloma múltiplo, pelo menos uma lesão óssea e função renal estável (creatinina sérica < 3 mg/dL). Os participantes receberam 4 mg de ácido zoledrónico diluídos em 250 mL por infusão intravenosa de 15 ou 30 minutos a cada 3-4 semanas. Ao fim de 12 meses, um aumento clinicamente relevante nos níveis de creatinina sérica foi observado em 20% dos pacientes no grupo de 15 minutos e em 16% no grupo de 30 minutos, sem diferença estatisticamente significativa (P = 0,44). Após 24 meses, a proporção manteve-se semelhante entre os dois grupos (28% no grupo de 15 minutos vs. 27% no grupo de 30 minutos; P = 0,9014). As concentrações medianas de ácido zoledrónico no final da infusão foram mais elevadas no grupo de 15 minutos (249 ng/mL) do que no grupo de 30 minutos (172 ng/mL), mas a duração da infusão não teve impacto nos efeitos adversos associados ao tratamento.

Os resultados do estudo de Berenson et al. (2011) indicam que, em pacientes com mieloma múltiplo, a segurança do ácido zoledrónico é comparável entre infusões de 15 e 30 minutos. Assim, a escolha da duração da administração deve ser feita com base em fatores individuais de cada paciente.

Fizazi et al. (2011) comparam a eficácia do denosumab, um anticorpo monoclonal humano que atua contra o RANKL, com o ácido zoledrónico na prevenção de

complicações ósseas em homens com cancro da próstata resistente à castração e com metástases ósseas.

Este ensaio clínico de fase 3, incluiu doentes sem exposição prévia a bifosfonatos intravenosos, recrutados em 342 centros de 39 países. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos, numa proporção de 1:1, para receberem, a cada quatro semanas, 120 mg de denosumab por via subcutânea juntamente com um placebo intravenoso, ou 4 mg de ácido zoledrónico por via intravenosa juntamente com um placebo subcutâneo (Fizazi, et al., 2011).

A atribuição dos tratamentos foi feita por randomização estratificada, tendo em conta fatores como historial de eventos ósseos, níveis de antigénio específico da próstata e administração de quimioterapia recente. Além disso, recomendou-se a suplementação com cálcio e vitamina D. O estudo foi conduzido de forma duplamente cega, garantindo que nem os doentes nem os investigadores tinham conhecimento do tratamento atribuído. O objetivo principal foi avaliar o tempo até à ocorrência do primeiro evento esquelético, como fratura óssea, necessidade de radioterapia, cirurgia óssea ou compressão da medula espinhal, verificando primeiro a não inferioridade do denosumab e, posteriormente, a sua possível superioridade. No total, 1 904 doentes foram incluídos no estudo, sendo 950 tratados com denosumab e 951 com ácido zoledrónico. O tempo médio de acompanhamento foi de 12,2 meses no grupo do denosumab e 11,2 meses no grupo do ácido zoledrónico. Os resultados mostraram que o tempo médio até ao primeiro evento esquelético foi superior no grupo do denosumab (20,7 meses) comparativamente ao grupo do ácido zoledrónico (17,1 meses), demonstrando uma vantagem do denosumab. No que diz respeito à segurança, foram registados efeitos adversos em 97% dos doentes de ambos os grupos, e eventos adversos graves em 63% dos doentes tratados com denosumab e 60% dos que receberam ácido zoledrónico. No entanto, a hipocalcemia foi mais frequente no grupo do denosumab (13%) em comparação com o grupo do ácido zoledrónico (6%), enquanto a osteonecrose da mandíbula foi pouco frequente em ambos os grupos (Fizazi et al., 2011).

Os resultados do estudo de (Fizazi et al., 2011) sugerem que o denosumab é mais eficaz do que o ácido zoledrónico na prevenção de complicações ósseas em homens com metástases ósseas de cancro da próstata resistente à castração, podendo representar uma nova opção terapêutica para estes doentes.

Sim et al. (2020) investigou a eficácia da teriparatida no tratamento da osteonecrose da mandíbula relacionada com medicamentos (MRONJ), uma condição rara, mas grave, associada a terapias que afetam a absorção óssea. A MRONJ pode ser prevenida com cuidados de saúde oral, mas o tratamento para os casos já estabelecidos continua a ser desafiador.

No estudo, 34 pacientes com MRONJ foram divididos aleatoriamente em dois grupos: um recebeu teriparatida (20 μg/dia) por 8 semanas, enquanto o outro grupo recebeu placebo. Ambos os grupos receberam também suplementação de cálcio e vitamina D, além de cuidados clínicos padrão. Os participantes foram seguidos por 12 meses, e os principais resultados analisados foram a resolução das lesões MRONJ e a resposta osteoblástica (Sim et al., 2020).

Os resultados mostraram que a teriparatida teve uma taxa maior de resolução das lesões (45,4% após 52 semanas, contra 33,3% no grupo placebo), além de uma redução dos defeitos ósseos. A incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos, sendo os efeitos mais comuns náuseas, anorexia e dor muscular, todos de gravidade leve (Sim et al., 2020). Conclui-se que a teriparatida é eficaz e segura no tratamento da MRONJ, melhorando a resolução das lesões e representando uma boa opção terapêutica para casos já estabelecidos (Sim et al., 2020).

O estudo de Raje et al. (2018) teve como objetivo comparar a eficácia e segurança do denosumab com o ácido zoledrónico na prevenção de complicações ósseas em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado. Neste ensaio clínico de fase 3, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, participaram doentes de 259 centros em 29 países. Foram incluídos indivíduos com 18 anos ou mais, diagnosticados recentemente com mieloma múltiplo sintomático e pelo menos uma lesão óssea lítica documentada. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente para receber 120 mg de denosumab por via subcutânea mais placebo intravenoso a cada quatro semanas ou 4 mg de ácido zoledrónico por via intravenosa mais placebo subcutâneo, também a cada quatro semanas. Ambos os grupos receberam ainda tratamento antimieloma de primeira linha à escolha do investigador. A randomização foi estratificada de acordo com critérios como intenção de realizar transplante autólogo, terapia antimieloma utilizada, estadiamento da doença e ocorrência prévia de eventos ósseos. Nem os doentes nem a equipa clínica conheciam a alocação dos tratamentos. O principal objetivo do estudo foi determinar se o denosumab não era inferior ao ácido zoledrónico no tempo até à ocorrência do primeiro evento esquelético (Raje et al., 2018). Entre maio de 2012 e março de 2016, foram recrutados

1718 doentes, distribuídos equitativamente entre os dois grupos de tratamento. O estudo demonstrou que o denosumab não foi inferior ao ácido zoledrónico na prevenção de eventos ósseos (razão de risco 0,98; intervalo de confiança de 95%: 0,85-1,14; p = 0,010 para não inferioridade). No total, 1702 doentes receberam pelo menos uma dose da terapêutica e foram incluídos na análise de segurança. Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais frequentes foram neutropenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia febril e pneumonia, ocorrendo em proporções semelhantes nos dois grupos. A toxicidade renal foi mais comum no grupo tratado com ácido zoledrónico (17% vs. 10%), enquanto a hipocalcemia foi mais frequente no grupo do denosumab (17% vs. 12%). A incidência de osteonecrose da mandíbula não diferiu significativamente entre os grupos (4% vs. 3%). A pneumonia foi o efeito adverso grave mais comum em ambos os grupos. Um doente tratado com ácido zoledrónico faleceu devido a paragem cardíaca, considerada relacionada com o tratamento (Raje et al., 2018).

Os resultados do estudo de Raje et al. (2018) indicam que, em doentes com mieloma múltiplo recém-diagnosticado e doença óssea, o denosumab é uma alternativa viável ao ácido zoledrónico para a prevenção de eventos esqueléticos, podendo integrar as opções terapêuticas para esta população.

Já o estudo de Ottesen et al. (2022) teve como objetivo avaliar o impacto de uma pausa no uso de medicamentos antirreabsortivos (AR) de alta dose, como o denosumab e os bifosfonatos, na prevenção da osteonecrose da mandíbula relacionada com medicamentos (MRONJ) após extração dentária em pacientes com cancro. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um que fez uma pausa no tratamento e outro que continuou com a medicação. (Ottesen et al., 2022) E os resultados demonstraram que a interrupção dos medicamentos não impediu o desenvolvimento de MRONJ, e quatro pacientes do grupo que fizeram pausa no tratamento com denosumab desenvolveram MRONJ. Além disso, a qualidade de vida dos pacientes que interromperam a medicação piorou, conforme medido pelo questionário EQ-5D-5L, em comparação com o grupo que continuou com o tratamento. (Ottesen et al., 2022) Perante os resultados deste estudo, conclui-se que as pausas no uso de AR de alta dose não trazem benefícios para a prevenção de MRONJ após extração dentária e podem até ser prejudiciais à saúde geral dos pacientes. O estudo indica que esta abordagem não deve ser considerada como uma estratégia eficaz, sendo questionável a realização de estudos maiores com essa abordagem. (Ottesen et atl., 2022)

A osteonecrose dos maxilares é uma condição grave que pode ocorrer devido ao uso de certos medicamentos, como os bifosfonatos, utilizados no tratamento do cancro e da osteoporose. O seu tratamento é um desafio, pois as abordagens cirúrgicas e médicas nem sempre conseguem eliminar completamente a doença. O principal objetivo do tratamento é melhorar a qualidade de vida dos pacientes, aliviando a dor, controlando a infeção e prevenindo novas áreas de necrose (Calvani et al., 2018).

O tratamento tradicional consiste na remoção cirúrgica do osso necrosado, seguida de antibioterapia e aplicação de gaze estéril gordurosa até à cicatrização da ferida. Um novo método, que inclui o uso de gaze embebida em lactoferrina bovina (bLf) após a cirurgia, demonstrou ser mais eficaz na reparação das feridas. Pela primeira vez, foi comprovado que esta abordagem acelera a cicatrização, reduzindo o tempo de encerramento da ferida para 1 a 2 semanas, em comparação com os 2 a 3 meses do tratamento clássico. Ora, os resultados da investigação de Calvani et al. (2018) mostram que a lactoferrina bovina pode ser uma opção inovadora para melhorar o tratamento da osteonecrose dos maxilares, proporcionando uma recuperação mais rápida e uma melhor qualidade de vida para os pacientes.

O denosumab, um anticorpo monoclonal totalmente humano que inibe o RANKL, demonstrou reduzir a frequência de complicações ósseas em doentes com metástases ósseas resultantes de tumores sólidos. O estudo de Scagliotti (2012) apresenta dados sobre a sobrevivência de doentes com cancro do pulmão que participaram num ensaio clínico de fase 3, comparando denosumab com ácido zoledrónico (ZA) no tratamento de metástases ósseas associadas a tumores sólidos (excluindo mama e próstata) ou mieloma múltiplo. Os participantes foram distribuídos aleatoriamente numa proporção de 1:1 para receberem denosumab (120 mg por via subcutânea, mensalmente) ou ZA (4 mg por via intravenosa). Foi realizada uma análise exploratória utilizando o método de Kaplan-Meier e modelos de riscos proporcionais para avaliar a sobrevivência global nos doentes com carcinoma do pulmão de pequenas células (SCLC) e não pequenas células (NSCLC) (Scagliotti, 2012).

Os resultados da investigação de Scagliotti (2012) indicaram que o denosumab esteve associado a uma melhoria da sobrevivência global mediana em comparação com o ZA. Nos 811 doentes com qualquer tipo de cancro do pulmão, a mediana de sobrevivência foi de 8,9 meses com denosumab e 7,7 meses com ZA (razão de risco [HR] 0,80). Entre os 702 doentes com NSCLC, a sobrevivência mediana foi de 9,5 meses com denosumab e 8,0 meses com ZA (HR 0,78; p = 0,01). Análises adicionais por subtipo

histológico de NSCLC mostraram que os doentes com carcinoma de células escamosas tratados com denosumab tiveram uma mediana de sobrevivência de 8,6 meses, enquanto aqueles tratados com ZA tiveram 6,4 meses (HR 0,68; p = 0,035) (Scagliotti, 2012).

Os eventos adversos gerais foram semelhantes entre os grupos, com efeitos adversos graves registados em 66,0% dos doentes tratados com denosumab e 72,9% dos tratados com ZA. A incidência de osteonecrose da mandíbula foi praticamente idêntica nos dois grupos (0,7% para denosumab e 0,8% para ZA). No entanto, a hipocalcemia foi mais frequente no grupo do denosumab (8,6%) em comparação com o grupo do ZA (3,8%) (Scagliotti, 2012).

De acordo com esta análise exploratória, Scagliotti (2012) sugerem que o denosumab pode estar associado a uma maior sobrevida global em comparação com o ácido zoledrónico em doentes com cancro do pulmão metastático.

O objetivo do estudo de Morgan et al. (2010) foi avaliar se estes fármacos influenciam os resultados clínicos em doentes com mieloma múltiplo. Para tal, foram recrutados doentes com 18 ou mais anos, recentemente diagnosticados com a doença, em 120 centros no Reino Unido. Através de um sistema automatizado de randomização, os participantes foram distribuídos de forma equitativa para receber 4 mg de ácido zoledrónico por infusão a cada 3-4 semanas ou 1600 mg diários de ácido clodrónico por via oral. Todos os doentes receberam ainda quimioterapia de indução, intensiva ou não intensiva. Nem os doentes nem os investigadores foram cegos para a alocação dos tratamentos, que continuaram até à progressão da doença. Os desfechos primários analisados foram a sobrevivência global, a sobrevivência livre de progressão e a taxa de resposta global, sendo as comparações efetuadas através de modelos estatísticos apropriados (Morgan et al., 2010).

Entre maio de 2003 e novembro de 2007, foram recrutados 1970 doentes, dos quais 1960 foram incluídos na análise: 981 receberam ácido zoledrónico (555 submetidos a quimioterapia intensiva e 426 a quimioterapia não intensiva) e 979 receberam ácido clodrónico (556 em quimioterapia intensiva e 423 em quimioterapia não intensiva). O acompanhamento teve uma duração mediana de 3,7 anos, e os bifosfonatos foram administrados por uma mediana de 350 dias antes da progressão da doença. Os resultados demonstraram que o ácido zoledrónico reduziu a mortalidade em 16% em comparação com o ácido clodrónico, aumentando a mediana da sobrevivência global em 5,5 meses. Além disso, o tratamento com ácido zoledrónico prolongou significativamente a

sobrevivência livre de progressão em 12% e a mediana dessa sobrevivência em 2 meses. No entanto, as taxas de resposta completa, muito boa ou parcial não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, independentemente do tipo de quimioterapia administrada. Ambos os bifosfonatos foram geralmente bem tolerados, com incidência semelhante de insuficiência renal aguda e eventos adversos graves, mas o ácido zoledrónico esteve associado a uma maior ocorrência de osteonecrose confirmada da mandíbula (4% dos doentes, em comparação com menos de 1% no grupo do ácido clodrónico) (Morgan et al., 2010).

Os resultados obtidos reforçam a hipótese de que o ácido zoledrónico pode ter atividade anticancerígena e sugerem benefícios que vão além da prevenção de complicações ósseas. Assim, o uso precoce deste fármaco em doentes recentemente diagnosticados com mieloma múltiplo pode ser vantajoso não apenas para a proteção do esqueleto, mas também como uma potencial abordagem terapêutica contra a doença (Morgan et al., 2010).

5. Análise de Risco de Viés

Estudo	Referência bibliográfica	D1 Relato desfecho seletivo	D2 Outras fontes de viés	D3 Ocultação de alocação	D4 Sequência aleatória	D5 Desfechos incompletos	Overall Cegamento de avaliação do desfecho final
1	(Zhang, et al., 2024)	+	-	+	+	+	+
2	(Raje, et al., 2021)	+	+	-	+	-	-
3	(Ristow, et al., 2021)	+	-	+	X	+	-
4	(Emens, et al., 2020)	+	+	+	+	+	-
5	(Coleman, et al., 2020)	+	+	+	+	+	-
6	(Clemons, et al., 2019)	+	X	+	X	+	-
7	(Wilson, et al., 2018)	+	-	+	-	+	-
8	(Kamba, et al., 2017)	+	-	+	-	+	-
9	(Himelstein, et al., 2017).	+	+	-	-	X	+
10	(Barrett-Lee, et al., 2014)	-	-	+	+	-	X
11	(Rugani, et al., 2014)	-	-	+	+	+	X
12	(Amadori, et al., 2013)	+	-	X	+	+	X
13	(Aft, Naughton, Trinkaus, & Weilbaecher, 2012)	+	-	X	+	+	X
14	(Morgan, et al., 2011)	+	-	X	+	+	X
15	(Berenson, et al., 2011)	+	- s	X	+	+	X
16	(Fizazi, et al., 2011)	+	-	+	+	+	+
17	(Pivot, et al., 2011)	+	-	+	+	+	-
18	(Wadhwa, Weston, & Parr, 2010)	+	-	-	+	+	-
19	(Gimsing, et al., 2010)	+	+	+	+	+	-
20	(Sim, et al., 2020)	+	+	+	+	-	+
21	(Raje, et al., 2018)	+	+	+	+	-	+
22	(Ottesen, Schiodt, Jensen, Kofod, & Gotfredsen, 2022)	-	X	-	+	X	X
23	(Calvani, et al., 2018)	-	X	X	-	X	-
24	(Scagliotti, 2012)	+	-	+	-	-	+
25	(Morgan, et al., 2010)	+	+	+	+	+	X

+ Baixo risco de viés - Risco de viés incerto X Elevado risco de viés

Figura 2: Gráfico Traffic Light plot risco de viés

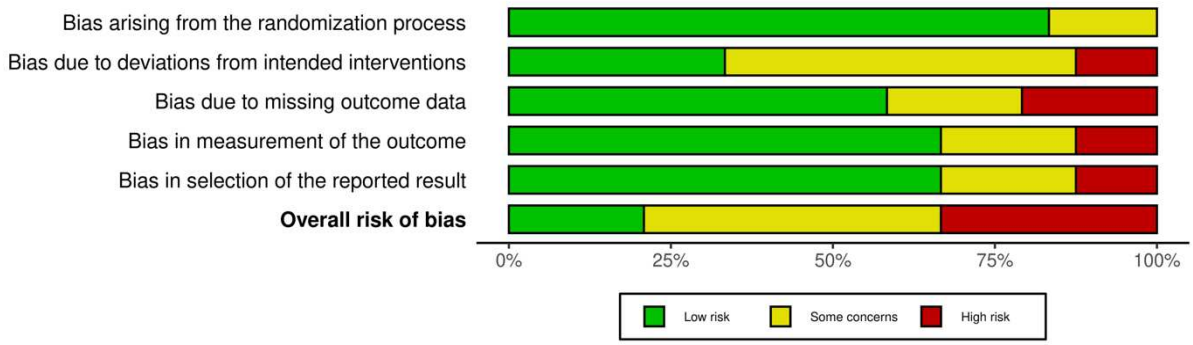

Figura 3: Gráfico Summary Plot risco de viés

Interpretação dos Gráficos da Análise de Risco de Viés

A análise gráfica do risco de viés, apresentada nesta secção sob a forma de Traffic Light Plot e Summary Plot, oferece uma visão clara e sistematizada da robustez metodológica dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Gráfico Traffic Light Plot

O "Traffic Light Plot" fornece uma avaliação visual imediata de cada domínio crítico de risco de viés (como seleção, desempenho, deteção, atrito e relato), utilizando cores para indicar o grau de confiança em cada aspeto:

- Verde ("baixo risco"): Domínios metodologicamente robustos, com procedimentos de randomização, cegamento e controlo adequados, sugerindo elevada fiabilidade nos resultados apresentados.

- Amarelo ("risco de viés incerto"): Áreas onde a informação disponível é insuficiente para afirmar com certeza sobre a adequação dos métodos, o que pode introduzir alguma incerteza na interpretação dos dados.

- Vermelho ("elevado risco de viés"): Domínios onde foram identificadas lacunas metodológicas significativas, como ausência de randomização clara, cegamento inadequado ou relatos incompletos, representando um alerta para possíveis distorções nas conclusões dos estudos.

No conjunto dos estudos analisados, observa-se uma prevalência substancial de domínios classificados como de baixo risco de viés, refletindo a utilização de métodos rigorosos em grande parte dos trabalhos selecionados. No entanto, há domínios específicos, sobretudo relacionados ao cegamento dos avaliadores e à descrição dos métodos de randomização, que apresentam risco incerto ou elevado, o que exige precaução na extrapolação dos resultados globais.

Gráfico Summary Plot

O "Summary Plot" sintetiza, para cada domínio metodológico avaliado, a proporção de estudos classificados em baixo risco, risco incerto ou elevado risco de viés. Isto permite identificar quais os aspetos metodológicos mais críticos e potencialmente menos robustos entre os estudos incluídos:

Os domínios de seleção dos participantes e relato dos resultados registaram maioritariamente classificação de baixo risco, reforçando a confiança global nos desfechos.

Por outro lado, domínios relacionados ao cegamento (dos participantes, dos profissionais de saúde e dos avaliadores de resultados) e ocultação de alocação foram mais frequentemente classificados como risco incerto, denotando fragilidades metodológicas comuns na investigação clínica sobre MRONJ.

O domínio de dados incompletos ou perdas de seguimento esteve geralmente bem controlado, com poucos estudos a apresentarem riscos elevados.

Considerações Finais

Em síntese, os gráficos ilustram que, apesar da globalidade dos estudos apresentar qualidade metodológica aceitável, há áreas críticas — sobretudo no que respeita ao cegamento e transparência dos métodos — que podem introduzir algum grau de viés nos resultados. Assim, as conclusões desta revisão sistemática devem ser interpretadas com a devida cautela, especialmente face à heterogeneidade dos delineamentos e ao risco de viés identificado em certos domínios metodológicos. A adoção futura de protocolos mais

padronizados e o relato mais detalhado das metodologias poderão contribuir para uma evidência ainda mais robusta e fiável na área da MRONJ.

1. Considerações Gerais

A presente revisão sistemática evidencia que a osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (MRONJ) permanece uma complicação relevante e desafiante no contexto do tratamento oncológico moderno. Os resultados obtidos confirmam que a MRONJ é predominantemente associada ao uso de bifosfonatos intravenosos e inibidores do RANKL, especialmente em pacientes submetidos a terapias prolongadas e procedimentos dentários invasivos. O impacto da MRONJ na qualidade de vida dos doentes é significativo, afetando funções essenciais como alimentação, fala e bem-estar psicológico.

Do ponto de vista clínico, os achados reforçam a necessidade de uma abordagem multidisciplinar e preventiva, com avaliação dentária rigorosa antes do início da terapêutica antirreabsortiva e acompanhamento regular durante todo o tratamento. A literatura recente, incluindo as revisões de Colella et al. (2009) e as recomendações da AAOMS (2014), corrobora a importância de estratégias preventivas, destacando o papel central do médico dentista na identificação precoce de fatores de risco, como doença periodontal, necessidade de extrações e má higiene oral.

Persistem, no entanto, lacunas relevantes na prática clínica. A suspensão temporária dos agentes antirreabsortivos antes de procedimentos dentários permanece controversa, com evidência limitada quanto ao seu real benefício na prevenção da MRONJ. Além disso, a maioria dos estudos disponíveis são observacionais ou de pequena dimensão, dificultando a padronização de protocolos terapêuticos e preventivos. Novas abordagens, como o uso de lactoferrina bovina e teriparatida, mostram-se promissoras, mas carecem de validação em estudos randomizados de maior escala.

Comparando as recomendações da presente revisão com as principais sociedades internacionais, observa-se convergência na ênfase da prevenção e diagnóstico precoce, mas diferenças quanto à suspensão dos medicamentos e à abordagem cirúrgica.

A tabela abaixo sintetiza as principais recomendações:

Tabela 1 - Fontes: Colella et al., (2009); AAOMS (2014); ESMO (2020); resultados desta revisão

Recomendação	Esta Revisão Sistemática	AAOMS (2014)	ESMO (2020)
Avaliação dentária prévia	Recomendada para todos	Fortemente recomendada	Fortemente recomendada
Suspensão de antirreabsortivos	Avaliar caso a caso; controversa	Considerar caso a caso	Não recomendada rotineiramente
Tratamento inicial da MRONJ	Preferência por abordagem conservadora	Conservador (antibióticos, higiene, enxaguantes)	Preferência por abordagem conservadora
Cirurgia em MRONJ	Reservada para casos refratários ou avançados	Indicada em estágios avançados ou refratários	Apenas em casos complicados ou refratários

Em síntese, a MRONJ exige uma vigilância clínica contínua, integração entre oncologia e medicina dentária, e educação dos doentes para sinais precoces da doença. A individualização do risco, a implementação de medidas preventivas e a investigação contínua sobre estratégias inovadoras são fundamentais para mitigar o impacto desta complicação. O alinhamento das recomendações internacionais e a padronização de protocolos clínicos permanecem desafios centrais para o futuro.

IV - DISCUSSÃO

1. Considerações gerais

A análise dos 25 artigos científicos selecionados permitiu uma compreensão mais aprofundada sobre a osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) em pacientes oncológicos. Os resultados obtidos evidenciaram padrões e relações importantes, contribuindo para o entendimento da incidência, fatores de risco, impacto na qualidade de vida e estratégias terapêuticas relacionadas com esta condição.

Os resultados são discutidos em comparação com a literatura existente, destacando pontos de convergência e divergência entre os estudos analisados. O objetivo é explorar as implicações clínicas das conclusões retiradas e refletir sobre a aplicabilidade dos dados na prática oncológica e odontológica. Adicionalmente, serão abordadas as limitações dos estudos revistos e as áreas com potencial para futuras investigações.

A MRONJ é uma complicação grave associada ao uso de terapias antirreabsortivas, como bifosfonatos e denosumab, especialmente em pacientes com cancro da mama, cancro da próstata e mieloma múltiplo. A revisão da literatura revela que, apesar dos progressos no conhecimento da patogénese e no manejo da doença, existem ainda desafios na sua prevenção e tratamento. Assim, a análise crítica dos dados recolhidos visa contribuir para um melhor direcionamento das estratégias clínicas e terapêuticas, com o objetivo de minimizar os riscos e otimizar os cuidados a estes pacientes.

2. Influência dos fármacos na osteonecrose dos maxilares

A análise dos dados recolhidos permitiu uma compreensão mais aprofundada das questões abordadas, evidenciando padrões e relações que contribuem para a reflexão sobre os objetivos propostos. Nesta seção, serão discutidos os resultados obtidos, contextualizando-os com a literatura existente e explorando as implicações das conclusões tiradas. O objetivo é identificar pontos de convergência e divergência, bem como destacar a relevância das descobertas para o entendimento do tema em questão, considerando as limitações do estudo e as possíveis áreas para futuras investigações.

A incidência de MRONJ entre pacientes oncológicos é uma preocupação crescente, principalmente em indivíduos tratados com terapias que afetam a absorção

óssea, como bifosfonatos e denosumab. A literatura mostra que os pacientes que utilizam medicamentos como ácido zoledrónico (ZA) e denosumab são particularmente propensos a desenvolver MRONJ, uma complicação grave associada a esses tratamentos. No estudo de Ottesen et al. (2022), foi evidenciado que a interrupção do uso de agentes antirreabsortivos não preveniu o desenvolvimento de MRONJ, com uma taxa de incidência ainda considerável no grupo que fez a pausa. Isso indica que, mesmo com interrupções no tratamento, a incidência de MRONJ permanece alta.

A prevalência de MRONJ parece ser uma questão crítica. De acordo com o estudo de Raje et al. (2018), a taxa de osteonecrose da mandíbula foi observada com uma frequência significativa em pacientes tratados com bifosfonatos e denosumab. Embora a prevalência varie dependendo do tipo de medicação e do tipo de cancro, a prevalência global de MRONJ em pacientes oncológicos tratados com esses medicamentos é notavelmente alta, especialmente em pacientes com mieloma múltiplo e cancro da mama metastático. No estudo de Huang et al. (2020), a taxa de osteonecrose da mandíbula foi semelhante entre os pacientes tratados com denosumab e ácido zoledrónico, sugerindo que, apesar das diferenças de medicamentos, a prevalência da condição é uma preocupação contínua.

Os principais fatores de risco associados à ocorrência de MRONJ incluem o tipo de terapia medicamentosa (bifosfonatos ou denosumab), o tempo de uso do tratamento antirreabsortivo, a idade avançada e a presença de comorbidades como doenças periodontais ou infecções dentárias. O estudo de Ristow et al. (2021) destacou a importância da alveoplastia como medida preventiva, sugerindo que a extração dentária pode ser um fator desencadeante de MRONJ, especialmente quando não acompanhada de medidas preventivas adequadas. Além disso, pacientes que fazem uso prolongado de medicamentos antirreabsortivos têm um risco aumentado de desenvolver MRONJ, como mostrado nos estudos de Ristow et al. (2021) e Ottesen et al. (2022).

A escolha entre os medicamentos usados no tratamento de MRONJ e suas terapias associadas desempenha um papel importante nos resultados clínicos. O estudo de Raje et al. (2018) e Huang et al. (2020), que compararam denosumab com ácido zoledrónico, demonstraram que o denosumab tem um perfil de segurança mais favorável, com menor toxicidade renal e uma taxa mais alta de resolução de osteonecrose da mandíbula. Esses resultados indicam que o denosumab pode ser uma alternativa eficaz, especialmente para

pacientes com mieloma múltiplo. No entanto, outros estudos, como o estudo D-CARE (Coleman et al., 2020), sugerem que o denosumab não foi eficaz na prevenção de metástases ósseas em pacientes com cancro de mama em estádio precoce, evidenciando que sua eficácia pode ser limitada a certos tipos de cancro.

A qualidade de vida dos pacientes com MRONJ é impactada significativamente pela dor, infecções e complicações associadas à osteonecrose. No estudo de Ottesen et al. (2022), foi observada uma piora na qualidade de vida dos pacientes que interromperam o tratamento com denosumab, o que sugere que a interrupção da medicação pode não ser uma abordagem benéfica para a prevenção de MRONJ e pode prejudicar a saúde geral dos pacientes. Além disso, o uso de terapias alternativas, como o uso de lactoferrina bovina para aceleração da cicatrização de feridas, como descrito por Calvani et al. (2018), mostra um impacto positivo na qualidade de vida, uma vez que a recuperação das lesões MRONJ pode ser mais rápida, aliviando a dor e melhorando a função.

A prevenção de MRONJ envolve cuidados odontológicos rigorosos e, frequentemente, a modificação da terapia medicamentosa. De acordo com Ristow et al. (2021), a alveoplastia é uma intervenção crucial para a prevenção de MRONJ em pacientes que necessitam de extrações dentárias, enfatizando a importância de práticas odontológicas preventivas. O diagnóstico precoce também é fundamental para evitar complicações graves e melhorar os resultados dos tratamentos. Quanto ao tratamento, os métodos convencionais incluem a remoção cirúrgica do osso necrosado, antibióticos e cuidados com a ferida, enquanto novas abordagens, como o uso de lactoferrina bovina, mostram promissores resultados na aceleração da cicatrização, conforme evidenciado no estudo de Calvani et al. (2018).

Em resumo, a MRONJ é uma condição de difícil manejo e tem um impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes oncológicos. O uso de terapias antirreabsortivas, como bifosfonatos e denosumab, está associado a uma maior incidência de MRONJ, embora o perfil de segurança do denosumab seja geralmente mais favorável. O tratamento da MRONJ continua sendo um desafio, mas abordagens inovadoras como o uso de lactoferrina bovina podem oferecer alternativas para melhorar a recuperação e a qualidade de vida dos pacientes.

3. Risco de viés

Os estudos que podem ser considerados como utilizando estratégias robustas para minimizar o viés são aqueles que adotaram métodos rigorosos de randomização, cegamento, controle adequado dos grupos e utilização de critérios de inclusão e exclusão bem definidos. Especificamente, os seguintes estudos, apresentam tais características: Zhang et al. (2024): Este estudo foi randomizado e duplo-cego, com um desenho de equivalência. A randomização e o cegamento duplo minimizam o viés de seleção e o viés de desempenho, proporcionando maior confiança na comparabilidade entre os grupos (MW032 vs. denosumab). A aleatorização dos participantes em dois grupos distintos (MW032 e denosumab) e o uso de um protocolo claro de administração do tratamento garantem uma boa mitigação de viés de performance e de detecção. Raje et al. (2021): Este estudo foi randomizado, duplo-cego e controlado por ativo (com ácido zoledrônico como comparador), o que minimiza o risco de viés de seleção, viés de desempenho e viés de detecção. A coleta rigorosa de dados sobre os eventos adversos e a comparação entre os tratamentos de forma cega ajudam a reduzir o viés de detecção, proporcionando uma avaliação mais objetiva da segurança e eficácia dos tratamentos. Esses estudos são considerados exemplos de boas práticas metodológicas que ajudam a minimizar vários tipos de viés e, portanto, fornecem resultados mais confiáveis.

Os estudos com alto risco de viés são geralmente aqueles que apresentam falhas em componentes-chave da metodologia, como aleatorização inadequada, falta de cegamento ou controle insuficiente dos grupos. Com base nas informações fornecidas, os seguintes estudos podem ser considerados como tendo maior risco de viés: Ristow et al. (2021): Este estudo aborda um assunto importante, mas não apresenta informações claras sobre randomização, cegamento ou controle adequado dos grupos, o que aumenta o risco de viés de seleção e viés de desempenho. A falta de randomização e cegamento pode resultar em viés nas conclusões, especialmente se os grupos não forem bem equilibrados. A ausência de estratégias rigorosas de controle para prevenir viés de detecção ou viés de desempenho pode comprometer a confiabilidade dos resultados. Sim et al. (2020): Embora seja um ensaio clínico controlado, o estudo não fornece detalhes suficientes sobre a randomização ou o cegamento, o que pode gerar um risco elevado de viés de seleção, viés de desempenho ou viés de detecção. A falta de uma descrição clara dos métodos de randomização e cegamento dificulta a avaliação da integridade do estudo e eleva o risco

de viés. Esses estudos, pela falta de transparência em certos aspectos metodológicos, aumentam o risco de viés. Isso pode comprometer a validade interna dos seus resultados, tornando-os mais suscetíveis a distorções e a conclusões potencialmente imprecisas.

4. Limitações do estudo

As limitações dos estudos analisados na revisão da literatura destacam alguns aspetos comuns que merecem ser considerados na interpretação dos resultados. Em primeiro lugar, vários estudos enfrentam limitações relacionadas ao tamanho da amostra e à duração do estudo. Por exemplo, o estudo de Zhang et al. (2024) sobre a bioequivalência do biossimilar do denosumab, apesar de ser um estudo de grande escala, aponta que a pesquisa ainda necessita de mais investigações multicêntricas e de maior duração para garantir robustez e assegurar os resultados a longo prazo. De forma semelhante, o estudo de Sim et al. (2020), que avaliou o uso da teriparatida no tratamento de MRONJ, teve um período de acompanhamento de apenas 12 meses, o que limita a avaliação dos efeitos a longo prazo desse tratamento. Da mesma forma, o estudo de Raje et al. (2021), que comparou o denosumab com o ácido zoledrónico em pacientes com mieloma múltiplo, teve um acompanhamento de dois anos, limitando a compreensão da segurança a longo prazo desses tratamentos.

Outra limitação importante encontrada foi a generalização dos resultados. O estudo de Zhang et al. (2024) foi realizado num único país (China), o que pode restringir a aplicabilidade dos resultados a outras populações com características demográficas e clínicas diferentes. Ristow et al. (2021) também enfrentaram essa limitação, já que o seu estudo se focou exclusivamente em pacientes com osteoporose e extração dentária, o que impede a extrapolação dos achados para outras condições ou perfis de pacientes. Da mesma forma, o estudo de Diéras et al. (2017), que avaliou o tratamento de pacientes com cancro da mama metastático HER2-positivo previamente tratados, limita-se a um grupo específico de pacientes, o que dificulta a aplicabilidade dos seus resultados a outros tipos de cancro ou estágios da doença.

Por fim, alguns estudos apresentaram limitações relacionadas à falta de protocolos padronizados ou comparações diretas. O estudo de Ristow et al. (2021) sobre a prevenção de MRONJ em pacientes com osteoporose que passaram por extração dentária, por exemplo, não utilizou um protocolo padronizado de prevenção, o que pode ter afetado os resultados. Além disso, o estudo de Zhang et al. (2024) sobre a bioequivalência do

biossimilar de denosumab indicou que a comparação direta com o medicamento de referência ainda precisa ser mais aprofundada para confirmar as conclusões sobre a eficácia e segurança do biossimilar. Essas limitações nas comparações e na padronização dos protocolos podem influenciar a interpretação dos resultados e apontam a necessidade de mais estudos controlados e padronizados para esclarecer esses aspetos.

Essas limitações reforçam a necessidade de cautela ao interpretar os resultados dos estudos e sublinham a importância de mais pesquisas para confirmar a eficácia, segurança e aplicabilidade dos tratamentos discutidos nas diferentes populações e cenários clínicos.

Apesar dos esforços para reunir e analisar criticamente a literatura disponível sobre a osteonecrose do maxilar induzida por medicamentos em doentes oncológicos, esta revisão apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação dos seus resultados. Uma das principais limitações prende-se com a heterogeneidade dos estudos incluídos. Foram analisados artigos com diferentes delineamentos metodológicos, amostras de dimensões variadas e critérios de inclusão distintos. Esta diversidade pode comprometer a comparabilidade dos resultados e dificultar a extração de conclusões generalizáveis. Além disso, muitos estudos apresentam um período de acompanhamento relativamente curto, o que impede uma análise aprofundada dos efeitos a longo prazo dos tratamentos avaliados.

Outro fator a considerar é a variabilidade das populações estudadas. Alguns estudos incluídos focaram-se em grupos muito específicos, como doentes com determinados tipos de cancro ou submetidos a tratamentos específicos, limitando a aplicabilidade dos seus resultados a uma população oncológica mais abrangente. Além disso, diferenças geográficas e demográficas entre os estudos podem influenciar a incidência e a resposta ao tratamento da osteonecrose do maxilar, tornando necessária uma interpretação cuidadosa dos dados.

A qualidade metodológica dos estudos também constitui uma limitação. Embora tenham sido privilegiados artigos publicados em revistas científicas de referência, alguns estudos apresentam restrições, como ausência de protocolos padronizados, falta de comparações diretas entre diferentes abordagens terapêuticas e potenciais vieses relacionados com o financiamento das investigações. Estas questões podem influenciar a robustez dos resultados e evidenciam a necessidade de mais ensaios clínicos randomizados para validar as conclusões apresentadas.

Por fim, a própria metodologia da revisão sistemática pode ter influenciado os resultados. Apesar de se ter procurado incluir os estudos mais relevantes e atualizados sobre o tema, é possível que algumas investigações importantes não tenham sido consideradas devido a critérios de inclusão ou limitações no acesso a determinadas bases de dados. Além disso, a exclusão de artigos não publicados ou disponíveis apenas noutros idiomas pode ter restringido a abrangência da análise.

Deste modo, apesar de fornecer um panorama abrangente sobre a osteonecrose do maxilar induzida por medicamentos em doentes oncológicos, esta revisão deve ser interpretada com precaução, reconhecendo as suas limitações e a necessidade de mais estudos com metodologias rigorosas, amostras mais representativas e acompanhamento prolongado para consolidar o conhecimento nesta área.

V - CONCLUSÃO

O aumento significativo da incidência do cancro em pessoas com menos de 50 anos, que registou um crescimento de 80% entre 1990 e 2019, reflete uma alteração no perfil epidemiológico da doença oncológica, que atualmente afeta não só a população idosa, como também indivíduos mais jovens. Os avanços terapêuticos, como as terapias-alvo e a imunoterapia, têm contribuído de forma significativa para o aumento da esperança de vida e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A imunoterapia, por exemplo, demonstrou uma taxa de sobrevivência de até 50% em pacientes com melanoma metastático, sem progressão da doença por até 10 anos, enquanto as terapias-alvo aumentaram a sobrevivência em 40% no cancro do pulmão de não pequenas células). Estes progressos têm sido complementados pelo uso de estratégias de medicina de precisão, permitindo tratamentos personalizados e mais eficazes.

Embora o tratamento oncológico tenha evoluído para aumentar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes, as terapias usadas têm sido associadas a complicações significativas, sendo a osteonecrose maxilar induzida por medicamentos (MRONJ) uma das mais desafiadoras. Caracterizada pela exposição do tecido ósseo maxilar necrótico durante mais de oito semanas, sem sinais de metástases ou radioterapia na área afetada, a MRONJ está frequentemente associada ao uso de terapias antirreabsortivas, como os bifosfonatos e os inibidores do RANKL, além de terapias antiangiogénicas. A MRONJ representa um grande desafio clínico, dado o impacto que pode ter na saúde oral e na qualidade de vida dos pacientes. A identificação precoce e a gestão eficaz desta complicação são cruciais para minimizar o seu impacto.

A MRONJ apresenta fatores de risco multifatoriais, incluindo a má higiene oral, o uso de próteses mal-adaptadas, diabetes, tabagismo, exodontias, e o uso prolongado de terapias medicamentosas. A maioria dos casos ocorre em mulheres, especialmente em pacientes com cancro da mama, que estão em tratamento com agentes antirreabsortivos. As terapias mais frequentemente associadas à MRONJ são os bifosfonatos e os inibidores do RANKL, responsáveis por cerca de 90% dos casos, com outros medicamentos, como lenalidomida e corticosteróides, também sendo reconhecidos como fatores de risco. Desde a sua introdução como BRONJ até a sua evolução para MRONJ, a condição foi renomeada para abranger medicamentos mais recentes, como palbociclib, rádio 223 e nivolumab.

Apesar de os mecanismos fisiopatológicos da MRONJ não estarem completamente elucidados, estudos sugerem que a inibição da remodelação óssea, o comprometimento da angiogénese, a inflamação e a disfunção imunitária desempenham papéis cruciais na sua fisiopatologia. Por exemplo, os bifosfonatos interferem na atividade dos osteoclastos e inibem a reabsorção óssea, promovendo a apoptose das células ósseas, o que contribui para a fragilidade do tecido ósseo e o desenvolvimento da necrose.

A prevenção da MRONJ é essencial e envolve monitorização rigorosa, incluindo a deteção precoce de sinais clínicos como dor, infeções e exposição óssea. A gestão interdisciplinar, envolvendo dentistas, oncologistas e outros profissionais de saúde, é fundamental para garantir o sucesso na deteção e no tratamento precoce desta condição. A comunicação eficaz entre as equipas de saúde permite o alinhamento das estratégias terapêuticas, minimizando os riscos para os pacientes. A abordagem interdisciplinar e a vigilância constante são essenciais para melhorar os resultados clínicos e garantir uma melhor qualidade de vida para os pacientes oncológicos.

Por fim, embora a compreensão da MRONJ tenha evoluído significativamente, com avanços na prevenção e no tratamento da condição, ainda existem desafios substanciais. A investigação continua a ser crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e para a identificação de estratégias que minimizem o impacto da MRONJ, promovendo uma gestão mais eficaz desta complicação entre os pacientes oncológicos.

No que respeita às perspetivas futuras, torna-se imperativo desenvolver novas estratégias terapêuticas e de prevenção para a MRONJ em pacientes oncológicos, tendo em conta o impacto crescente dos medicamentos antirreabsortivos, como bifosfonatos e denosumab, no aparecimento desta condição. A análise dos dados revelou padrões e relações importantes, sugerindo que a incidência de MRONJ entre pacientes tratados com esses medicamentos é uma preocupação crescente. Além disso, a pesquisa indica que a interrupção do tratamento antirreabsortivo, como demonstrado no estudo de Ottesen et al. (2022), não previne a ocorrência de MRONJ, o que implica na necessidade de uma abordagem mais eficaz. Os fatores de risco para MRONJ, incluindo tipo de terapia, tempo de uso, idade e comorbidades, são abordados, destacando a importância da alveoplastia como medida preventiva. A comparação entre denosumab e ácido zoledrónico revela que o denosumab pode ter um perfil de segurança mais favorável, mas sua eficácia pode ser limitada em certos tipos de cancro.

A qualidade de vida dos pacientes com MRONJ também é afetada pela dor e complicações associadas à osteonecrose, o que sugere que a interrupção do tratamento pode não ser benéfica. Além disso, abordagens inovadoras, como o uso de lactoferrina bovina, podem oferecer alternativas na aceleração da cicatrização e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes. A prevenção de MRONJ requer cuidados odontológicos rigorosos e, frequentemente, a modificação da terapia medicamentosa, com o diagnóstico precoce sendo crucial para evitar complicações graves.

Ao discutir os resultados, o texto também destaca as limitações dos estudos analisados. Muitas vezes, esses estudos enfrentam restrições em relação ao tamanho da amostra e à duração do acompanhamento. Além disso, a generalização dos resultados é um desafio, pois alguns estudos se concentram em populações específicas, como pacientes com osteoporose ou cancro da mama metastático, limitando a aplicabilidade dos achados a outros grupos. A falta de protocolos padronizados e comparações diretas também é uma limitação, o que reforça a necessidade de mais pesquisas controladas e padronizadas para confirmar as conclusões e avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos em diferentes contextos clínicos. Essas limitações sublinham a importância de cautela ao interpretar os resultados e indicam que mais estudos são necessários para esclarecer os aspetos discutidos, com o objetivo de melhorar a compreensão e o manejo do MRONJ em pacientes oncológicos

VII - BIBLIOGRAFIA

Abdolrahmani, A., Epstein, J. B., & Samim, F. (2024). Medication-related osteonecrosis of the jaw: evolving research for multimodality medical management. *Support Care Cancer*, *32*(4), 212. https://doi.org/10.1007/s00520-024-08388-4

Aft, R., Naughton, M., Trinkaus, K., & Weilbaecher, K. (2012). Effect of (Neo) adjuvant zoledronic acid on disease-free and overall survival in clinical stage II/III breast cancer. *British Journal of Cancer*, *107*(1), 7-11. https://doi.org/10.1038/bjc.2012.210

Aghaloo, T. L., Felsenfeld, A. L., & Tetradis, S. (2016). Osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *68*(5), 959-963. https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010

Ahdi, H., Wichelmann, T., Pandravada, S., & Ehrenpreis, E. (2023). Medication-induced osteonecrosis of the jaw: a review of cases from the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS). *BMC Pharmacology and Toxicology*, *24*(1), 15. https://doi.org/10.1186/s40360-023-00652-1

Amadori, D., Aglietta, M., Alessi, B., Gianni, L., Ibrahim, T., Farina, G., Gaion, F., Bertoldo, F., Santini, D., Rondena, R., Bogani, P., & Ripamonti, C. I. (2013). Efficacy and safety of 12-weekly versus 4-weekly zoledronic acid for prolonged treatment of patients with bone metastases from breast cancer (ZOOM): a phase 3, open-label, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet Oncology*, *14*(7), 663-670. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70174-8

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). Medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 72(10), 1938–1956. https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031

Barrett-Lee, P., Casbard, A., Abraham, J., Hood, K., Coleman, R., Simmonds, P., Timmins, H., Wheatley, D., Grieve, R., & Griffiths, G. (2014). Oral ibandronic acid versus intravenous zoledronic acid in treatment of bone metastases from breast cancer: a randomised, open label, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *15*(1), 114-122. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70539-4

Berenson, J., Boccia, R., Lopez, T., Warsi, G., Argonza-Aviles, E., Lake, S., & Collins, R. (2011). Results of a multicenter open-label randomized trial evaluating infusion duration of zoledronic acid in multiple myeloma patients (the ZMAX

trial). *The Journal of Supportive Oncology*, *9*(1), 32-40. https://doi.org/10.1016/j.suponc.2010.12.004

Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., Naclério-Homem, M. G., & Sonoda, C. K. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Revista Brasileira de Reumatologia, 52(2), 265-270.English et al., 2010

Calvani, F., Cutone, A., Lepanto, M., Rosa, L., Valentini, V., & Valenti, P. (2018). Efficacy of bovine lactoferrin in the post-surgical treatment of patients suffering from bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an open-label study. *Biometals*, *31*(3), 445-455. https://doi.org/10.1007/s10534-018-0100-x

Clemons, M., Ong, M., Stober, C., Ernst, S., Booth, C., Canil, C., Mates, M., Robinson, A., Blanchette, P., Joy, A. A., Hilton, J., & Pond, G. R. (2019). A randomized trial comparing four-weekly versus 12-weekly administration of bone-targeted agents (denosumab, zoledronate, or pamidronate) in patients with bone metastases from either breast or castration-resistant prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(15_suppl), 11588. https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11588

Colella, G., Campisi, G., & Fusco, V. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The need to refine the BRONJ definition. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *67*(12), 2698-2699. https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.013

Coleman, R., Finkelstein, D., Barrios, C., Martin, M., Iwata, H., Hegg, R., Glaspy, J., Periañez, A. M., Tonkin, K., Deleu, I., Ro, J., Blau, S., Flowers, F., Schütte, J., Brufsky, A., Winter, M. C., Forrester, T., Lorusso, V., Dueck, A. C., ... Hadji, P. (2020). Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *21*(1), 60-72. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30687-4

Diéras, V., Miles, D., Verma, S., Pegram, M., Welslau, M., Baselga, J., Krop, I. E., Blackwell, K., Hoersch, S., Xu, J., Green, M., & Gianni, L. (2017). Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, *18*(6), 732-742. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30312-1

El País. (2024, setembro 16). La inmunoterapia logra supervivencias insólitas en un puñado de tumores. *El País*. https://elpais.com/salud/2024-09-16/la-inmunoterapia-logra-supervivencias-insolitas-en-un-punado-de-tumores.html

Emens, L., Esteva, F., Beresford, M., Saura, C., De Laurentiis, M., Kim, S., Im, S., Wang, Y., Salgado, R., Mani, A., Cortes, J., & Dirix, L. (2020). Trastuzumab emtansine plus atezolizumab versus trastuzumab emtansine plus placebo in previously treated, HER2-positive advanced breast cancer (KATE2): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind trial. *The Lancet Oncology*, *21*(10), 1283-1295. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30465-4

English, B. C., Baum, C. E., Adelstein, D. J., Elson, P., & Smith, M. R. (2010). A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with prostate cancer. Supportive Care in Cancer, 18(12), 1793–1796. https://doi.org/10.1007/s00520-010-1015-3

European Society for Medical Oncology. (2020). Management of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO. Retrieved from https://www.esmo.org/guidelines

Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H., Jiang, Q., Tadros, S., Dansey, R., & Goessl, C. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*, *377*(9768), 813-822. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6

Gimsing, P., Carlson, K., Turesson, I., Fayers, P., Waage, A., Vangsted, A., Gluud, C., Klausen, T. W., Gregersen, H., Hjorth-Hansen, H., Nahi, H., Knudsen, L. M., Nielsen, J. L., Andersen, N. F., Johnsen, H. E., & Wisløff, F. (2010). Effect of pamidronate 30 mg versus 90 mg on physical function in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Nordic Myeloma Study Group): a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *11*(10), 973-982. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70198-4

Girard, N., Johnson, M. L., Kim, D. W., Bowles, D. W., Reckamp, K. L., Yang, J. C. H., ... & Nakagawa, K. (2025, March). Final overall survival results from the MARIPOSA trial in EGFR-mutant advanced non–small cell lung cancer. *Paper*

presented at the European Lung Cancer Congress (ELCC) 2025, Geneva, Switzerland.

Himelstein, A. L., Foster, J. C., Khatcheressian, J. L., Roberts, J. D., Seisler, D. K., Novotny, P. J., Qin, R., Go, R. S., Culakova, E., Lyman, G. H., Belani, C. P., Ramaswamy, B., Fisch, M. J., Unger, J. M., Cirrincione, C. T., & Loprinzi, C. L. (2017). Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: A randomized clinical trial. *JAMA*, *317*(1), 48-58. https://doi.org/10.1001/jama.2016.19425

Huang, S., Yoon, S., Shimizu, K., Chng, W., Chang, C., Wong, R., Suzuki, K., Abouzahr, S., & Gordon, S. (2020). Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: An international, double-blind, randomized controlled phase 3 study-Asian subgroup analysis. *Advances in Therapy*, *37*(7), 3404-3416. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01370-1

Kamba, T., Kamoto, T., Maruo, S., Kikuchi, T., Shimizu, Y., Namiki, S., Fujimoto, K., Kawanishi, H., Sato, F., Narita, S., Satoh, T., Saito, H., Sugimoto, M., Teishima, J., Masumori, N., Egawa, S., Sakai, H., Okada, Y., Terachi, T., Ogawa, O., & ZAPCA Study Group. (2017). A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: Results of the ZAPCA trial. *International Journal of Clinical Oncology*, *22*(1), 166–173. https://doi.org/10.1007/s10147-016-1037-2

Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, *30*(1), 3-23. https://doi.org/10.1002/jbmr.2405

Lehrer, S., Rheinstein, P. H., & Rosenzweig, K. E. (2009). Bisphosphonates and atrial fibrillation: Incorporation of drugs into bone may have long-term consequences. International Journal of Cardiology, 134(1), 123–124. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.01.008

Migliorati, C. A., Brennan, M. T., & Peterson, D. E. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: summary of current knowledge and ongoing research. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, *2019*(53), lgz009. https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgz009

Morgan, G. J., Child, J. A., Gregory, W. M., Szubert, A. J., Cocks, K., Bell, S. E., Navarro-Coy, N., Drayson, M. T., Owen, R. G., Feyler, S., Ashcroft, A. J., Ross, F., Byrne, J., Roddie, H., Rudin, C., Cook, G., Jackson, G. H., & Davies, F. E. (2011). Effects of zoledronic acid versus clodronic acid on skeletal morbidity in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MRC Myeloma IX): secondary outcomes from a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, *12*(8), 743-752. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70157-7

New York Post. (2024, outubro 5). Amazing new lung cancer treatment 40% more effective than standard amid golden age of cancer research. *New York Post*. https://nypost.com/2024/10/05/lifestyle/amazing-new-lung-cancer-treatment-40-more-effective-than-st

Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & Van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *127*(2), 117-135. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008

Ottesen, C., Schiodt, M., Jensen, S. S., Kofod, T., & Gotfredsen, K. (2022). Tooth extractions in patients with cancer receiving high-dose antiresorptive medication: a randomized clinical feasibility trial of drug holiday versus drug continuation. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *133*(2), 165-173. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.08.015

Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treatment Reviews, 69, 177–187. https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.07.007

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement:

an updated guideline for reporting systematic reviews. *PLOS Medicine*, *18*(3), e1003583. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583

Patel, N., & Seoudi, N. (2024). Management of medication-related osteonecrosis of the jaw: An overview of national and international guidelines. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *62*(10), 899-908. https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.08.004

Pillon, F., & Soueidan, A. (2014). Osteonecrose des maxillaires et médicaments anti-résorbeurs osseux: physiopathologie et prise en charge. Revue du Rhumatisme, 81(5), 419-425. https://doi.org/10.1016/j.rhum.2014.01.014

Pivot, X., Lortholary, A., Abadie-Lacourtoisie, S., Mefti-Lacheraf, F., Pujade-Lauraine, E., Lefeuvre, C., & Frimat, L. (2011). Renal safety of ibandronate 6 mg infused over 15 min versus 60 min in breast cancer patients with bone metastases: a randomized open-label equivalence trial. *The Breast*, *20*(6), 510-514. https://doi.org/10.1016/j.breast.2011.05.007

Raje, N., Terpos, E., Willenbacher, W., Shimizu, K., García-Sanz, R., Durie, B., Prasad, S. V., Singh, P. P., Shustik, C., Yee, A. J., Willenbacher, E., Horka, I., Hensel, M., Kaya, H., Masszi, T., Zhou, Y., Kurra, V., Kanagavel, D., Cavo, M., ... Laridi, K. (2018). Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase 3, randomized, double-blind trial. *The Lancet Oncology*, *19*(3), 370-381. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30072-X

Raje, N., Willenbacher, W., Shimizu, K., Garcia-Sanz, R., Zhou, Y., Kurra, V., & Terpos, E. (2021). P-151: Incidence of adverse events in patients with Multiple Myeloma who continued with Denosumab after receiving Denosumab or Zoledronic acid: an open-label extension study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, *21*, S118. https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01666-2

Ristow, O., Rückschloß, T., Moratin, J., Müller, M., Kühle, R., Dominik, H., Pilz, M., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C. (2021). Wound closure and alveoplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot trial. *Oral Diseases*, *27*(3), 532-546. https://doi.org/10.1111/odi.13577

Rugani, P., Luschin, G., Jakse, N., Kirnbauer, B., Lang, U., & Acham, S. (2014). Prevalence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after

intravenous zoledronate infusions in patients with early breast cancer. *Clinical Oral Investigations*, *18*(2), 401-407. https://doi.org/10.1007/s00784-013-0968-3

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *80*(5), 920-943. https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008

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. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *72*(10), 1938-1956. https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031

Sarasquete, M. E., García-Sanz, R., Marín, L., Martínez, J., Mateos, M. V., Alonso, J., ... & San Miguel, J. F. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in patients with multiple myeloma. Haematologica, 93(10), 1557-1564. https://doi.org/10.3324/haematol.13345

Saussez, S., Javadian, R., Hupin, C., Chantrain, G., Nicolescu, D., & Thill, M. P. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and its associated risk factors: a Belgian case series. Laryngoscope, 118(1), 197–203. https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318156a1b1

Scagliotti, G. V., Hirsh, V., Siena, S., Henry, D. H., Woll, P. J., Manegold, C., Solal-Celigny, P., Rodriguez, G., Krzakowski, M., Mehta, A., Lipton, L., García-Sáenz, J. A., Pereira, J. R., Prabhash, K., Ciuleanu, T. E., Balint, B., Portman, N., Rizvi, N., Serwatowski, P., ... De Boer, R. H. (2012). Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *Journal of Thoracic Oncology*, *7*(12), 1823-1829. https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31827020eb

Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., & PRISMA-P Group. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*, *350*, g7647. https://doi.org/10.1136/bmj.g7647

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, *73*(1), 17-48. https://doi.org/10.3322/caac.21763

Sim, I. W., Borromeo, G. L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M. S., Papatziamos Hjelle, C., & Seymour, J. F. (2020). Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: A placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, *38*(26), 2971-2980. https://doi.org/10.1200/JCO.19.02192

Wadhwa, V. K., Weston, R., & Parr, N. J. (2010). Frequency of zoledronic acid to prevent further bone loss in osteoporotic patients undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU International*, *105*(8), 1082-1088. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2009.08961.x

Wilson, C., Bell, R., Hinsley, S., Marshall, H., Brown, J., Cameron, D., Holen, I., Agrawal, R., Belgore, R., Bulsara, M., Campone, M., Coleman, R., Dodwell, D., Evans, A., Joffe, J., Keane, N., Llombart, A., Martin, M., Naman, H., ... Coleman, R. E. (2018). Adjuvant zoledronic acid reduces fractures in breast cancer patients; an AZURE (BIG 01/04) study. *European Journal of Cancer*, *94*, 70-78. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.02.004

World Health Organization. (2024). Global cancer burden growing, amidst mounting need for services. WHO. https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing

Yang, G., Williams, R., Wang, L., Farhadfar, N., Chen, Y., Loiacono, A., Hall, R., Smith, K., Wang, X., Chen, L., Canales, B. K., & Yoder, G. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients: Result from the OneFlorida Clinical Research Consortium. *Journal of Bone and Mineral Research*, *37*(12), 2466-2471. https://doi.org/10.1002/jbmr.4715

Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., McBride, A., Ord, R. A., & Lalla, R. V. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, *37*(25), 2270-2290. https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186

Zhang, S., Yin, Y., Xiong, H., Wang, J., Liu, H., Lu, J., & Jiang, Z. (2024). Efficacy, safety, and population pharmacokinetics of MW032 compared with denosumab for solid tumor–related bone metastases: A randomized, double-blind, phase 3 equivalence trial. *JAMA Oncology*, *10*(4), 448-455. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.6490

Zhang, Y., Xu, H., & Wang, J. (2022). Precision oncology: Advances in EGFR-targeted therapies for non-small cell lung cancer. *Journal of Molecular Oncology*, *16*(2), 215-230. https://doi.org/10.1016/j.molonc.2021.12.004

Zhao, J., Li, X., Sun, J., Song, M., Wang, L., Yuan, S., Quan, S., Xie, Z., & Dunlop, M. (2023). Global trends in incidence, death, burden and risk factors of early-onset cancer from 1990 to 2019. *BMJ Oncology*, *2*, e000049. https://doi.org/10.1136/bmjonc-2023-000049