

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**AS DIFERENTES ABORDAGENS DOS PACIENTES COM
OSTEONECROSE**

Trabalho submetido por

Feriel Grabsi

para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

julho de 2026

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

AS DIFERENTES ABORDAGENS DOS PACIENTES COM OSTEONECROSE

Trabalho submetido por

Feriel GRABSI

para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por

Prof. Doutor António Mano Azul

julho de 2026

À mes grands-mères Fatma et Hafiza, à mes grands-pères Amar
et Kaddour, qui n'ont pas eu une vie facile et n'ont pas eu la
chance d'étudier ou de lire. Ce travail est pour vous.

AGRADECIMENTOS

Expresso a minha profunda gratidão ao Professor António Mano Azul. Grande cirurgião e pedagogo de excelência, a sua paixão pela transmissão do conhecimento é admirável. Agradeço-lhe sinceramente por ter aceite orientar este trabalho, o mais importante do meu percurso académico, e por me ter acompanhado com tamanha benevolência, delicadeza e gentileza.

Agradeço ao Instituto Universitário Egas Moniz pela qualidade do seu ensino e pelo seu empenho na nossa formação.

Muitíssimo obrigada aos meus pais e à minha irmã, que amo com um amor infinito e que sempre me incentivaram, apoiaram e ajudaram para que eu pudesse alcançar os meus sonhos, por vezes até em detrimento deles próprios. Vocês são, para mim, a minha maior riqueza na Terra.

Obrigada a toda a minha família, seja de sangue ou de coração, a quem amo com todo o meu ser. Às minhas tias, aos meus tios, aos meus primos e às minhas primas, com todo o meu carinho.

Obrigada à pessoa que amo pelo seu apoio, pela sua ternura e pelo seu amor.

Obrigada às minhas grandes amigas Maëlys, Sassou e Nibras, com quem cresci, me formei e que fazem parte de mim.

Às minhas amigas Sarah, Cloé, Lucie, Lindsay, Salma e Lydia, sem as quais esta louca aventura que foi a faculdade não teria sido tão fácil nem tão agradável.

Pelas nossas noites de risos e de lágrimas. Pela nossa amizade.

Obrigada a todas as pessoas com quem partilhei um pedaço de caminho nesta vida.

Louvado seja Deus pela Sua presença no meu coração, pelas Suas infinitas bênçãos com que me envolve, e pela saúde, bem-estar e capacidades com que me agraciou.

Declaração de Honra

Código | IMP-EM-EI-111_01

Declaro, por minha honra, que o presente trabalho académico é original e foi elaborado por mim próprio (a), não se tendo recorrido a quaisquer outras fontes, para além das indicadas, usadas, adotadas literalmente ou adaptados a partir dos seus originais (em fontes impressas, não impressas ou na internet) e encontram-se adequados, identificados e citados, com observância das convenções do trabalho académico em vigor.

Mais declaro que esta Trabalho de Projeto final As diferentes abordagens dos pacientes com osteonecrose não foi apresentada, para efeitos de avaliação, a qualquer outra entidade ou instituição, para além da(s) diretamente envolvida(s) na sua elaboração, e que os conteúdos das versões impressa e eletrónica são inteiramente coincidentes.

Declaro, igualmente, encontrar-me ciente de que a inclusão, neste texto, de qualquer falsa declaração terá consequências legais.

Data: 15/06/2026

Declaração Conflito de Interesses (DCI)

Código | IMP-EM-EI-110_01

Eu Ferial Grabsi, referente a Trabalho de Projeto final As diferentes abordagens dos pacientes com osteonecrose declaro que não possuo conflitos de interesse de ordem pessoal, comercial, académica, político ou financeiro.

Data: 15/06/2026

Declaração de Financiamento

Código | IMP-EM-EI-113_01

Eu Ferial Grabsi, referente a Trabalho de Projeto final : As diferentes abordagens dos pacientes com osteonecrose declaro que o meu trabalho não se encontra financiado.

Declaração de Ética e Registo

Código | IMP-EM-EI-112_01

Eu Ferial Grabsi, referente a Trabalho de Projeto final : As diferentes abordagens dos pacientes com osteonecrose, declaro que a aprovação pela Comissão de Ética não se aplica ao presente trabalho.

Data: 15/06/2026

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

A presente Declaração de Disponibilidade de Dados reflete o compromisso do Instituto Universitário Egas Moniz em promover a transparência, a reprodutibilidade científica e o acesso aberto aos dados gerados no âmbito dos projetos a decorrer nesta IES, em conformidade com os princípios éticos e legais aplicáveis e com os princípios FAIR. Esta declaração estabelece as condições e as diretrizes para o acesso, o compartilhamento e a reutilização dos dados, garantindo que sejam utilizados de forma responsável e em benefício da comunidade científica e da sociedade.

A seguinte tabela apresenta diferentes opções de partilha de dados, incluindo exemplos de formatos e níveis de acessibilidade. Deverá selecionar a(s) opção(ões) que melhor se adequa(m) ao seu projeto, assegurando o cumprimento das diretrizes éticas e científicas aplicáveis.

Tabela 1: Exemplos de declarações de disponibilidade de dados. Onde aparece [nome do repositório, por exemplo, "pure"] deve ser preenchido

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Dados disponíveis num repositório público que emite conjuntos de dados com DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório, por exemplo, "pure"] em http://doi.org/[doi] , número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	
Dados abertamente disponíveis num repositório público que não emite DOIs	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL], número de referência [número de referência].	Partilha geral sem pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com “x”
Dados derivados de recursos do domínio público	Os dados que apoiam as conclusões deste estudo estão disponíveis em [nome do repositório] em [URL/DOI], número de referência [número de referência]. Estes dados foram obtidos a partir dos seguintes recursos disponíveis no domínio público: [listar recursos e URLs]	Partilha geral sem pedido	
Dados disponíveis no artigo ou nos seus materiais suplementares	Os autores confirmam que os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis no artigo [e/ou] nos seus materiais suplementares.	Básico, partilhar a pedido	
Dados gerados numa instalação central de grande escala, disponíveis mediante pedido	Os dados em bruto foram gerados em [nome da instalação]. Os dados derivados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente [iniciais], mediante pedido.	Básico, partilhar a pedido	
Embargo dos dados devido a restrições comerciais	Os dados que suportam os resultados estarão disponíveis em [nome do repositório] em [URL / ligação DOI] após um embargo de [6 meses] a partir da data de publicação para permitir a comercialização	Básico, Partilhar a pedido	

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
	dos resultados da investigação.		
Dados disponíveis a pedido devido a restrições de privacidade/éticas	Os dados que sustentam as conclusões deste estudo estão disponíveis mediante pedido ao autor correspondente, [iniciais]. Os dados não estão disponíveis ao público devido a [restrições, por exemplo, o facto de conterem informações que podem comprometer a privacidade dos participantes na investigação].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados sujeitos a restrições de terceiros	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis [junto de] [terceiros]. Aplicam-se restrições à disponibilidade destes dados, que foram utilizados sob licença para este estudo. Os dados estão disponíveis [através dos autores / no URL] com a permissão de [terceiros].	Básico, Partilhar a pedido	
Dados disponíveis a pedido dos autores	Os dados que suportam as conclusões deste estudo estão disponíveis junto do autor correspondente, [iniciais do autor], mediante pedido razoável.	Básico, Partilhar a pedido	X

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

Disponibilidade de dados	Modelo de declaração de disponibilidade de dados	Política de partilha	Assinale com "x"
Partilha de dados não aplicável - não foram gerados novos dados	A partilha de dados não é aplicável a este artigo, uma vez que não foram criados ou analisados novos dados neste estudo.	-	
Dados não digitais disponíveis	Os dados não digitais que suportam este estudo são conservados em [adicionar local].	Básicos	
Dados não disponíveis devido a restrições [éticas/legais/comerciais]	Devido à natureza da investigação, os dados de apoio [éticos/legais/comerciais] não estão disponíveis.	-	
Dados não disponíveis - consentimento do participante	Os participantes neste estudo não deram consentimento escrito para que os seus dados fossem partilhados publicamente, pelo que, devido à natureza sensível da investigação, os dados de apoio não estão disponíveis.	-	

O Orientando: Ferial Grabsi



Data: 15/06/2026

O Orientador: António Mano Azul



Data: 15/06/2026

Declaração de Disponibilidade de Dados

Código | IMP-EM-EI-150

O Coorientador (se aplicável): _____ Data: ____
/ __ / __

Resumo

A osteonecrose dos maxilares (ONJ) representa uma complicação oral grave e um desafio clínico significativo na medicina dentária moderna. Esta patologia progressiva possui uma etiologia multifatorial, frequentemente associada a terapias sistêmicas essenciais, como o uso de medicamentos antirreabsortivos (Brzak B.L. et al., 2023). A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (MRONJ) é uma complicação pouco frequente da terapêutica antirreabsortiva (ART) em doentes que recebem doses mais elevadas e mais frequentes de inibidores dos osteoclastos (Sharma et al., 2023). A patogénese da MRONJ ainda não é completamente conhecida, o que torna complexa a avaliação do risco, a sua prevenção e o respetivo tratamento. Os médicos dentistas desempenham um papel fundamental na identificação e tratamento de doentes em risco de MRONJ, na implementação de estratégias preventivas e no reconhecimento da MRONJ (Patel & Seoudi, 2024). Clinicamente, a condição acarreta uma morbilidade considerável, manifestando-se por alterações ósseas e tecidulares que podem evoluir para complicações severas (Byrne et al., 2024).

O presente trabalho propõe analisar criticamente, através de uma revisão da literatura, as abordagens contemporâneas de diagnóstico, prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares.

A revisão da literatura da última década evidencia avanços significativos na compreensão dos mecanismos etiológicos e nas modalidades de tratamento, os quais contribuem para uma melhor gestão clínica, mas também a adoção crescente de protocolos de prevenção e de estratificação de risco.

Serão igualmente discutidas as diferentes modalidades de tratamento, desde as conservadoras até às cirúrgicas, bem como a relevância de uma abordagem multidisciplinar para a gestão otimizada desta complexa afeção, seguindo as recomendações clínicas (guidelines) sempre que possível.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares; Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos; Terapêutica antirreabsortiva; Estratégias de tratamento da osteonecrose dos maxilares.

Abstract

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) represents a serious oral complication and a significant clinical challenge in modern dentistry. This progressive condition has a multifactorial etiology and is frequently associated with essential systemic therapies, such as the use of antiresorptive drugs (Brzak B.L. et al., 2023). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an infrequent complication of antiresorptive therapy (ART) in patients receiving higher and more frequent doses of osteoclast inhibitors (Sharma et al., 2023). The pathogenesis of MRONJ is still not fully understood, which makes risk assessment, prevention, and treatment complex. Dentists play a fundamental role in identifying and managing patients at risk of MRONJ, in implementing preventive strategies, and in recognizing established MRONJ (Patel & Seoudi, 2024). Clinically, this condition entails considerable morbidity, manifesting as bone and soft tissue alterations that may progress to severe complications (Byrne et al., 2024).

The present work aims to critically analyze, through a literature review, contemporary approaches to the diagnosis, prevention, and treatment of osteonecrosis of the jaws.

The literature from the last decade shows significant advances in the understanding of etiological mechanisms and treatment modalities, which contribute to improved clinical management, as well as the increasing adoption of prevention and risk-stratification protocols.

Different treatment modalities, ranging from conservative to surgical approaches (Frutuoso et al., 2024), will also be discussed, as well as the relevance of a multidisciplinary approach for the optimized management of this complex condition, following clinical recommendations (guidelines) whenever possible.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws; Medication-related osteonecrosis of the jaws; Antiresorptive therapy; Treatment strategies for osteonecrosis of the jaws.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE FIGURAS	9
ÍNDICE DE TABELA.....	11
LISTA DE SIGLAS.....	13
I. Introdução	15
II. Desenvolvimento	17
1. Anatomia.....	17
1.1 Anatomia funcional e vascular da mandíbula	17
1.1.1 Arquitetura externa e organização estrutural	17
1.1.2 Estrutura óssea: osso cortical e osso trabecular	18
1.1.3 Vascularização endosteal: a artéria alveolar inferior	18
1.1.4 Inervação: o nervo alveolar inferior.....	19
1.1.5 Vascularização perióstica e rede perimandibular	20
1.1.6 Distribuição regional da vascularização	21
1.1.7 Alterações vasculares relacionadas com a idade	21
1.2 Arquitetura e organização do maxilar	22
1.2.1 Arquitetura externa e organização estrutural	22
1.2.2 Estrutura óssea: osso cortical e osso trabecular	22
1.2.3 Vascularização do maxilar	23
1.2.4 Inervação do maxilar	23
1.3 Remodelação óssea e cicatrização alveolar	24
1.3.1 Os intervenientes celulares na remodelação	24
1.3.2 Regulação molecular: o eixo RANK / RANKL/OPG	24
1.3.3 Interação vaso-óssea e papel do VEGF	25
1.3.4 Cicatrização pós-extração.....	26
2. A MRONJ: definição geral, etiologia e fisiopatologia.....	27
2.1 Definição, evolução conceptual e critérios diagnósticos	27
2.2. Fármacos.....	28
2.2.1 Bisfosfonatos	29

2.2.1.1 Indicações terapêuticas	29
2.2.1.2 Mecanismo de ação	30
2.2.1.3. Farmacocinética	31
2.2.1.3.1 Absorção e administração.....	31
2.2.1.3.2 Distribuição e eliminação	31
2.2.1.4 Efeitos indesejáveis.....	32
2.2.1.5 Contraindicações.....	32
2.2.2 Denosumab	33
2.2.2.1 Natureza, definição e mecanismo de ação	33
2.2.2.2 Indicações terapêuticas	34
2.2.2.3 Farmacocinética e formas de comercialização	34
2.2.2.4 Efeitos indesejáveis.....	35
2.2.2.5 Contraindicações.....	35
2.2.3. Medicamentos antiangiogênicos.....	35
2.2.3.1 Definição e contexto.....	35
2.2.3.2 Mecanismo de ação e classes de medicamentos antiangiogênicos	36
2.2.3.4 Efeitos indesejáveis.....	38
2.3 Fisiopatologia da MRONJ	38
2.3.1 Modelo multifatorial: inibição da remodelação óssea e osso necrótico	38
2.3.2 Alteração da angiogênese	39
2.3.3 Toxicidade epitelial	40
2.3.4 Desregulação imunitária	40
3. Classificação e diagnóstico	40
3.1 Classificação por estágios	40
3.1.1 Diferenças entre as recomendações	40
3.1.2 Estádio 0.....	41
3.1.4 Estádio 2.....	43
3.1.5 Estádio 3.....	44

3.2.1 Inspeção Clínica: Localização e Sinais Infeciosos	44
3.2.2 Radiografias Intraorais e OPT: Sinais Precoces e Limitações.....	45
3.2.3 Diferenças Radiológicas segundo o Medicamento Antirreabsortivo: Bisfosfonatos vs Denosumab.....	46
3.2.4 CBCT: Padrão de Referência para a Detecção e Avaliação da Extensão Tridimensional	46
3.2.6 Biomarcadores	49
4. Gestão terapêutica da MRONJ	50
4.1. Princípios gerais e algoritmo de decisão	50
4.1.1. Gestão orientada pelo estágio clínico: panorama das recomendações internacionais (AAOMS, MASCC/ISOO/ASCO, ASBMR, SDCEP)	50
4.1.2 Objetivos terapêuticos comuns e áreas de consenso entre as recomendações	50
4.1.3 Conduta terapêutica por estágio	51
4.2 Tratamentos conservadores não cirúrgicos.....	53
4.2.1 Antibióticos: fundamentos, espectro antimicrobiano e limites da evidência	53
4.3 Tratamento cirúrgico e adjuvantes intraoperatórios	56
4.3.1 Evolução do paradigma cirúrgico e indicações por estágio	56
4.3.2 Técnicas cirúrgicas: do desbridamento à ressecção	57
4.4 Tratamentos adjuvantes e experimentais : evidência limitada.....	60
4.4.1 Teriparatida (PTH recombinante 1-34).....	60
4.4.2 Pentoxifilina e tocoferol (protocolo PENTO).....	60
4.4.3 L-PRF e BMP-2: sinergia regenerativa	61
4.4.4 Laser de baixa intensidade (LLLT): bioestimulação e aplicações clínicas	62
4.4.5 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB).....	63
4.4.6 Resultados comparativos e perspectiva crítica sobre a evidência disponível	64
5. Estratégias de prevenção e gestão do risco de MRONJ	65
5.1 Identificação de doentes de risco	65

5.1.1 Indicações de alto risco: cancro ósseo metastático e mieloma múltiplo..	65
5.1.2 Indicações de baixo risco: osteoporose	65
5.1.3 Avaliação sistémica e fatores de risco associados	65
5.2 Balanço bucodentário pré e pós-terapêutico	63
5.3 Interrupção temporária do tratamento: eficácia não comprovada e riscos sistémicos	66
III. . Conclusão	69
IV. Bibliografia	71

INDICE DE FIGURAS

Figura 1- O eixo RANK / RANKL/OPG. Criada por Shamoian, M. (2026) BioRender.	25
Figura 2- Inibição dos osteoclastos com denosumab em comparação com bisfosfonatos. Adaptada de (Baron et al., 2010)	33
Figura 3- Estadio 0 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).	42
Figura 4 - Estadio 1 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).	43
Figura 5 - Estadio 2 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).	43
Figura 6 - Fotografia extraoral do Estadio 3 (Prof. Doutor António Mano Azul).	44
Figura 7- Fotografia intraoral do Estadio 3 (Prof. Doutor António Mano Azul)..	44
Figura 8 - Cortes sagitais de CBCT do maxilar evidenciando uma lesão osteonecrótica extensa com comunicação com o seio maxilar (Prof. Doutor António Mano Azul).	48
Figura 9 - Cortes axiais de CBCT do maxilar evidenciando uma lesão osteonecrótica extensa com comunicação com o seio maxilar (Prof. Doutor António Mano Azul).	48
Figura 10- Antes (a) e depois (b) da remoção do sequestro ósseo num doente com MRONJ em estágio 2 (Prof. Doutor António Mano Azul).....	59
Figura 11- Sequestros ósseos removidos (Prof. Doutor António Mano Azul)...	59

INDICE DE TABELA

Tabela 1. Propriedades farmacocinéticas dos medicamentos antiangiogénicos.
.....41

LISTA DE SIGLAS

2D: Imagem bidimensional

3D: Imagem tridimensional

AAI: Artéria alveolar inferior

AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ACOMM: Columbian Association of Osteoporosis and Mineral Metabolism

ADA: Associação Dentária Americana (American Dental Association)

AKT: Proteína quinase B

ART: Terapêutica antirreabsortiva

ASBMR: American Society for Bone and Mineral Research

ASCO: American Society of Clinical Oncology

ATP: Adenosine triphosphate

BAP: Fosfatase alcalina óssea (bone-specific alkaline phosphatase)

BMJ: British Medical Journal

BMP-2: Proteína morfogenética óssea tipo 2

BRONJ: Osteonecrose dos maxilares relacionada com bisfosfonatos
(bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

CBCT : Tomografia Computorizada de Feixe Cônico

ERK: Extracellular signal-regulated kinase (quinase regulada por sinal
extracelular)

EGRI: Edge and nerve preservation with the Removal of Infection (Preservação
da margem e do nervo com remoção da infecção)

FPPS: Sintase do pirofosfato de farnesilo

HBO: Hyperbaric Oxygen

IL-1 β : Interleucina-1 beta

IL-6: Interleucina-6

ISOO: International Society of Oral Oncology

ITK: Inibidores da tirosina-quinase

JSBMR: Japanese Society for Bone and Mineral Research

KAOMS: Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

KSBMR: Korean Society of Bone and Mineral Research

L-PRF: Fibrina Rica em Plaquetas e Leucócitos

LLLT: Terapia a laser de baixa intensidade (low-level laser therapy)
MASCC: Multinational Association of Supportive Care in Cancer
MAPK: Mitogen-activated protein kinase (quinase de proteínas ativada por mitógenos)
MRONJ: Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos
mTOR: Mammalian target of rapamycin
NAI: Nervo alveolar inferior
NTX: Telopectídeo N-terminal (N-terminal telopeptide)
OHB: Oxigenoterapia hiperbárica
ONJ: Osteonecrose dos maxilares (osteonecrosis of the jaws)
OPT: Ortopantomografia (radiografia panorâmica)
PDT: Terapia fotodinâmica
PENTO: Protocolo pentoxifilina tocoferol
PET-TC: Tomografia por Emissão de Positrões acoplada à Tomografia Computorizada
PI3K: Fosfatidilinositol 3-quinase
PTH: Hormona paratiroideia
PTX: Pentoxifilina
RANK: Recetor ativador do fator nuclear κ B
RANKL: Ligando do recetor ativador do fator nuclear κ B
SDCEP: Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme
SIPMO: Società Italiana di Patologia e Medicina Orale
SUVmax: Standardized Uptake Value máximo
TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa
TPTD: Teriparatida
VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR: Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular

I. Introdução

O século XXI caracteriza-se por um envelhecimento demográfico sem precedentes, cujas consequências para a saúde óssea são consideráveis. Nos países industrializados, o aumento da esperança de vida acompanha-se de um aumento inevitável da prevalência de doenças crónicas degenerativas, entre as quais as doenças ósseas ocupam um lugar central. De acordo com os critérios de diagnóstico da OMS, a osteoporose afeta cerca de 22% das mulheres com mais de 50 anos nos países da União Europeia. Esta redução da densidade mineral óssea expõe as mulheres a um risco elevado de fraturas: na altura da menopausa, a probabilidade de sofrer uma fratura osteoporótica ao longo do resto da vida atinge 40% ou mais na Europa Ocidental, podendo ultrapassar os 46% em alguns países (Kanis et al., 2018).

Entre as patologias malignas com tropismo ósseo, mieloma múltiplo, cancro da mama, cancro da próstata, o osso constitui um alvo de predileção na fase metastática, expondo uma grande proporção de doentes a complicações esqueléticas para as quais os agentes antirreabsortivos são amplamente prescritos (Huang et al., 2020).

Perante esta realidade, o desenvolvimento e a difusão massiva dos agentes antirreabsortivos constituíram um avanço terapêutico significativo. Desde a década de 2000, os bisfosfonatos, moléculas inibidoras da reabsorção osteoclástica, registaram uma expansão notável da prescrição a nível mundial na prevenção e no tratamento de patologias ósseas. Mais recentemente, o denosumab e os agentes antiangiogénicos alargaram o espectro de moléculas envolvidas na ocorrência da MRONJ (Ruggiero et al., 2022).

Foi neste contexto de prescrição crescente que se revelou uma complicação iatrogénica grave e anatomicamente específica: a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos, designada pela sigla MRONJ. Embora a osteonecrose dos maxilares possa ocorrer noutros contextos etiológicos, radioterapia cervicofacial, traumatismo, infeção osteomielítica ou corticoterapia sistémica prolongada, é a sua forma medicamentosa que constitui hoje o desafio clínico mais emergente e que é objeto do presente trabalho.

A MRONJ caracteriza-se por uma necrose óssea progressiva dos maxilares, que pode revelar-se refratária aos tratamentos convencionais e cuja incidência aumenta com o alargamento das indicações terapêuticas e o aumento do número de doentes expostos. O paradoxo de uma necrose estritamente confinada aos maxilares, apesar da ação global destes medicamentos em todo o esqueleto, associado ao volume massivo destas prescrições, torna-a uma patologia singular na intersecção da medicina geral, da oncologia, da reumatologia e da cirurgia oral (Ruggiero et al., 2022).

Do ponto de vista anatómico, a mandíbula constitui o local de lesão preferencial, envolvida em cerca de 73% dos casos contra 22,5% para o maxilar, observando-se uma lesão simultânea em ambos os locais em 4,5% dos casos (Saad et al., 2011; AlRowis et al., 2022). Esta predominância mandibular, cujos determinantes anatómicos e vasculares serão analisados na primeira parte deste trabalho, justifica que a presente tese centre a sua análise nas abordagens terapêuticas da MRONJ mandibular especificamente.

Perante esta complicação, as estratégias terapêuticas propostas na literatura continuam a ser heterogêneas e debatidas, sem que, até à data, tenha sido estabelecido um consenso operacional (Ruggiero et al., 2022).

O principal objetivo deste trabalho é analisar e comparar as diferentes estratégias terapêuticas disponíveis no tratamento da MRONJ mandibular associada a agentes antirreabsortivos e antiangiogénicos, a fim de avaliar a sua eficácia de acordo com os estágios clínicos e os perfis dos doentes. Persegue objetivos secundários, tais como identificar os fatores de risco modificáveis suscetíveis de orientar a prevenção e analisar os desafios da coordenação interdisciplinar entre prescritores e profissionais de saúde.

II. Desenvolvimento

1. Anatomia

1.1 Anatomia funcional e vascular da mandíbula

A mandíbula é o osso maior e mais resistente da estrutura facial. Osso mediano, ímpar e simétrico, forma a estrutura da mandíbula inferior e constitui, pela complexidade da sua arquitetura anatômica, um elemento fundamental para a compreensão e a prática das disciplinas cirúrgicas maxilofaciais. Assegura o suporte dos dentes inferiores, participa de forma determinante na função mastigatória e, graças à sua articulação com os ossos temporais no seio das articulações temporomandibulares, constitui o único elemento móvel do complexo facial (Breeland et al., 2023).

Embora a sua configuração morfológica externa seja descrita com precisão na literatura, este osso caracteriza-se também por uma rede vascular interna particularmente elaborada, condicionando a sua viabilidade tecidual, bem como as estratégias terapêuticas que lhe estão associadas. Além disso, desempenha um papel essencial na fonação e contribui significativamente para o equilíbrio estético do rosto (Breeland et al., 2023).

1.1.1 Arquitetura externa e organização estrutural

A mandíbula é constituída por um corpo ósseo horizontal prolongado por dois ramos ascendentes, apresentando uma organização estrutural complexa com múltiplos pontos de referência anatómicos cirúrgicos (Breeland et al., 2023). Na face externa do corpo destacam-se os forames mentonianos, geralmente localizados ao nível dos pré-molares, que permitem a passagem dos vasos e nervos mentonianos e constituem pontos críticos durante as intervenções cirúrgicas (Breeland et al., 2023). O forame mandibular, situado na face medial do ramo ascendente, representa o ponto de entrada do canal dentário inferior, que abriga o feixe vasculonervoso alveolar inferior e atravessa a espessura óssea até ao forame mentoniano anterior (Breeland et al., 2023). O conhecimento preciso desta organização interna é determinante para compreender a distribuição vascular intra-óssea da mandíbula, as zonas de potencial fragilidade durante extrações dentárias ou intervenções cirúrgicas,

bem como o impacto das variações anatómicas individuais no risco de complicações (Breeland et al., 2023). Esta compreensão é essencial, nomeadamente em doentes expostos a tratamentos que envolvem um risco de osteonecrose, uma vez que intervenções como as extrações dentárias perturbam uma vascularização já comprometida por medicamentos (anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos), criando um círculo vicioso de necrose óssea e infeção bacteriana (Jelin-Uhlig et al., 2024; Lee et al., 2024).

1.1.2 Estrutura óssea: osso cortical e osso trabecular

A mandíbula é constituída por dois tipos de tecido ósseo complementares. O osso cortical forma as corticais externa (vestibular) e interna (lingual): denso e compacto, confere à mandíbula a sua resistência mecânica face às forças mastigatórias, com uma espessura máxima ao nível dos pré-molares e dos molares. O osso trabecular, situado entre estas duas camadas corticais, é formado por uma rede de traves ósseas orientadas de acordo com as linhas de força da mandíbula, permitindo distribuir e dissipar as tensões geradas pelos músculos e pelos dentes por toda a camada cortical (Breeland et al. 2023).

Estes dois compartimentos ósseos diferem também do ponto de vista vascular: o cortical depende principalmente do plexo perióstico, enquanto o trabecular é irrigado pelos ramos endosteais da artéria alveolar inferior (Bradley, 1981; Saka et al., 2002; Jeanneton et al., 2024). Esta dualidade explica por que razão qualquer descolamento periosteal extenso compromete diretamente a viabilidade do osso cortical mandibular (Bradley, 1981).

1.1.3 Vascularização endosteal: a artéria alveolar inferior

A vascularização da mandíbula assenta num duplo sistema de irrigação sanguínea: uma rede endostêmica, centrada na artéria alveolar inferior e que percorre o interior do osso através do canal mandibular, e uma rede perióstica, constituída por um plexo arterial subperióstico alimentado por várias artérias vizinhas (Breeland et al., 2023; Jeanneton et al., 2024). O osso cortical depende principalmente deste plexo perióstico por via centrípeta, enquanto o osso trabecular é irrigado pelos ramos endosteais da artéria alveolar inferior

por via centrífuga. Durante muito tempo considerada dependente de uma única artéria do tipo terminal, a mandíbula beneficia, na realidade, de um suprimento arterial complexo e redundante, proveniente das artérias maxilar, facial e lingual, bem como de seus ramos colaterais (Jeanneton et al., 2024). Esta dualidade vascular explica por que razão qualquer descolamento perióstico extenso compromete diretamente a viabilidade do osso cortical mandibular (Bradley, 1981).

A artéria alveolar inferior (AAI) constitui a principal via de vascularização endosteal da mandíbula. Penetra na mandíbula pelo forame mandibular, situado na face medial do ramo ascendente, e percorre o canal mandibular ao longo de todo o corpo ósseo (Breeland et al., 2023). No seu trajeto intracanal, distribui ramos destinados aos dentes, ao tecido ósseo alveolar e ao nervo alveolar inferior (Poirot et al., 1986).

A AAI termina ao nível do forame mentoniano em dois ramos: a artéria mentoniana, que se anastomosa com as artérias submentoniana e labial inferior para irrigar o queixo e o lábio inferior, e o ramo incisivo, que prossegue o seu trajeto no osso em direção à região da sínfise (Breeland et al., 2023). A mandíbula posterior constitui a zona de maior risco de lesão da AAI durante intervenções cirúrgicas, tais como a extração de dentes do siso, a colocação de implantes ou osteotomias (Jeanneton et al., 2024)

Uma lesão da AAI pode causar isquemia óssea ou necrose parcial da mandíbula, e as lesões vasculares intracanaís podem estar na origem de complicações hemorrágicas graves durante extrações, colocação de implantes ou fraturas mandibulares (Breeland et al., 2023; Jeanneton et al., 2024)

1.1.4 Inervação: o nervo alveolar inferior

O nervo alveolar inferior (NAI) constitui o principal ramo sensorial da divisão posterior do nervo mandibular (V3), ramo terminal do nervo trigémino (Wolf et al., 2016). Penetra na mandíbula pelo forame mandibular, localizado na face medial do ramo ascendente, e percorre o canal mandibular até se dividir ao nível pré-molar no nervo mentoniano responsável pela sensibilidade do lábio inferior e do queixo (Wolf et al., 2016 ; Trzeciak et al., 2023).

A estreita relação topográfica do NAI com o osso mandibular torna-o particularmente vulnerável em contexto de patologia óssea. Otto et al. (2009) demonstraram que, na MRONJ, a lesão do NAI pode manifestar-se por hipoestesia ou anestesia do lábio inferior e do queixo o sinal de Vincent observável inclusive em estágios precoces, sugerindo que uma resposta inflamatória próxima ao canal nervoso pode preceder a extensão macroscópica da necrose. Este achado é clinicamente relevante à luz da classificação da AAOMS (2022), que reconhece um estágio 0 sem exposição óssea visível, mas com sintomatologia inespecífica no qual o sinal de Vincent pode constituir um dos únicos sinais objetivos disponíveis. A pesquisa sistemática deste sinal deve, portanto, ser integrada na vigilância de todos os doentes sob terapêutica antirreabsortiva com sintomatologia mandibular (Otto et al., 2009 ; Ruggiero et al., 2022).

1.1.5 Vascularização perióstica e rede perimandibular

A rede perióstica forma um plexo arterial subperióstico que envolve a mandíbula e assegura um fluxo sanguíneo centrípeto, complementar ao fluxo centrífugo da AAI. Várias artérias contribuem para esta rede (Jeanneton et al., 2024) :

- A artéria facial (e o seu ramo submentoniano), que percorre o bordo inferior da mandíbula e irriga a face lateral do corpo mandibular; em conjunto com a artéria maxilar, assegura a vascularização musculoperióstica de todo o corpo mandibular, desde o côndilo até à região sínfísica, e constitui o único suprimento arterial da zona sínfísica propriamente dita.
- A artéria lingual (através do seu ramo sublingual), que vasculariza o córtex interno das regiões parassínfísica e sínfísica.
- A artéria palatina ascendente, que contribui para as anastomoses da face interna.
- A artéria masseteriana e a artéria facial transversa, que participam na vascularização da face lateral do ramo e do processo coronoide.

Existem numerosas anastomoses entre estes diferentes sistemas, nomeadamente na região da face interna do corpo mandibular, onde as artérias

submentoniana, sublingual e palatina ascendente comunicam com o ramo milohioideo da AAI (Jeanneton et al., 2024).

1.1.6 Distribuição regional da vascularização

Esta organização histológica condiciona diretamente o modo de vascularização da mandíbula: a dualidade cortical/trabecular implica, de facto, duas vias de irrigação sanguínea distintas e complementares, cuja integridade é indispensável para a viabilidade óssea e para a cicatrização pós-cirúrgica.

A contribuição relativa dos sistemas endosteal e periosteal varia de acordo com as regiões anatómicas da mandíbula. Saka et al. (2002) propuseram uma divisão em três zonas funcionais :

- Zona cranial (condilo e processo coronoide): predomina a vascularização endosteal. O côndilo recebe um aporte medular direto através de forames acessórios, identificados em 91% dos casos ao nível da fovéa pterigóide, via artérias facial transversa e maxilar.
- Zona caudal (corpo mandibular): predomina a vascularização perióstica.
- Zona intermédia (ramo e ângulo): os dois sistemas contribuem de forma equilibrada.

1.1.7 Alterações vasculares relacionadas com a idade

A vascularização mandibular sofre alterações significativas com o envelhecimento. Bradley (1981) demonstrou que a artéria alveolar inferior sofre uma colagenose parietal precoce, cerca de 15 anos antes do aparecimento da doença arterial no restante da árvore carotídea, tornando o suprimento sanguíneo mandibular progressivamente dependente do plexo subperióstico a partir da meia-idade (Bradley, 1981). A nível da região incisiva, a vascularização é assegurada por uma rede anastomótica onde as artérias submentoniana e sublingual partilham o fornecimento sanguíneo com a artéria incisiva (Jeanneton et al., 2024).

Estas particularidades anatómicas e a reorganização vascular com a idade tornam a mandíbula vulnerável à necrose óssea, particularmente em doentes sob terapêutica antirreabsortiva, cujos efeitos antiangiogénicos comprometem adicionalmente a cicatrização (Ruggiero et al., 2022).

O conjunto destas particularidades anatomo-vasculares, densidade óssea elevada, hipótese de vascularização terminal e dependência crescente do plexo subperióstico com o envelhecimento (Bradley, 1981) conferem à mandíbula uma vulnerabilidade intrínseca (Correia et al., 2021). É precisamente esta suscetibilidade estrutural que explica a localização preferencial da MRONJ na mandíbula: 75% dos casos segundo a AAOMS (2022), 63,2% segundo Correia et al. (2021), fundamentando a pertinência de centrar este trabalho neste osso.

1.2 Arquitetura e organização do maxilar

1.2.1 Arquitetura externa e organização estrutural

Ao contrário da mandíbula, o maxilar tem a forma de uma pirâmide triangular irregular, composta por um corpo central oco e por quatro processos principais: alveolar, frontal, zigomático e palatino (Soriano & Brizuela, 2025). Esta arquitetura complexa permite-lhe articular-se com muitos outros ossos e participar na formação das cavidades orbitais, nasais e bucais (Gaudy et al., 2011).

1.2.2 Estrutura óssea: osso cortical e osso trabecular

A parede cortical da maxila é frequentemente muito fina, ou mesmo reduzida a uma simples película óssea ao nível das suas faces orbitaria e antero-lateral (jugal). O osso trabecular (espongioso), por sua vez, concentra-se principalmente ao nível do processo alveolar, onde se fixam os dentes. Esta predominância de osso trabecular constitui uma vantagem do ponto de vista biológico: a sua riqueza em medula óssea vascularizada favorece, de facto, a cicatrização e a remodelação óssea após uma cirurgia (Gaudy et al., 2011). Do

ponto de vista mecânico, esta mesma predominância trabecular constitui um desafio, nomeadamente na região posterior do maxilar, onde a baixa densidade óssea pode comprometer a reabilitação oral com implantes (Soriano & Brizuela, 2025).

1.2.3 Vascularização do maxilar

A vascularização do maxilar é extremamente rica e provém principalmente da artéria maxilar, que é um ramo terminal da artéria carótida externa, o seu segmento pterigopalatino constitui a principal fonte de irrigação do osso (Soriano & Brizuela, 2025). Esta rede está segmentada da seguinte forma:

- Região anterolateral e orbitária: Esta região é irrigada pela artéria infraorbitaria. Esta artéria vasculariza a parte anterior da mandíbula, os dentes anteriores e a mucosa do seio, e a sua rede estende-se até anastomosar com a da artéria facial (Gaudy et al., 2011).
- Região posterolateral (infratemporal): Esta zona é irrigada pela artéria alveolar supéro-posterior, que penetra na tuberosidade maxilar para irrigar os molares, a gengiva associada e a parede posterior do seio maxilar (Soriano & Brizuela, 2025). Fato clínico importante: as artérias infra-orbital e alveolar supéro-posterior unem-se para formar uma arcada arterial em torno do seio maxilar (Soriano & Brizuela, 2025).
- Região palatina e nasal: A artéria palatina descendente percorre o canal palatino maior para vascularizar o palato. Anteriormente, o canal nasopalatino (ou incisivo) transmite os seus ramos anteriores, bem como a artéria esfenopalatina, que irrigam a parede nasal e o septo (Soriano & Brizuela, 2025).

1.2.4 Inervação do maxilar

A inervação é assegurada pelo nervo maxilar, que se divide em múltiplos ramos para cada região. Destacam-se o nervo infra-orbital, os nervos palatinos e nasopalatinos, bem como os três nervos alveolares superiores (anterior, médio e posterior), que formam em conjunto o plexo dentário superior (Soriano & Brizuela, 2025).

1.3 Remodelação óssea e cicatrização alveolar

1.3.1 Os intervenientes celulares na remodelação

O tecido ósseo está em constante renovação: cerca de 10% do material ósseo é substituído anualmente para manter a sua estabilidade e integridade (Proff & Römer, 2009). Este processo dinâmico, contínuo e fundamental para o crescimento craniofacial e a regeneração dentária é regido pela interação coordenada de três tipos de células.

Os osteoblastos, derivados das células estaminais mesenquimais, são responsáveis pela formação óssea. Secretam a matriz orgânica, nomeadamente o colagénio de tipo I, e asseguram a sua mineralização através da fosfatase alcalina. Regulam também a atividade de reabsorção, controlando a diferenciação dos osteoclastos (Proff & Römer, 2009).

Os osteócitos, originários dos osteoblastos envoltos na matriz que acabaram de sintetizar, são as células mais abundantes do osso. Alojados em lacunas e ligados entre si por canálculos, atuam como mecanorreceptores capazes de detetar microfraturas e desencadear o recrutamento de osteoclastos ou secretar esclerostina para travar a formação óssea (Proff & Römer, 2009).

Os osteoclastos, provenientes da linhagem hematopoiética, são células multinucleadas especializadas na reabsorção. Fixam-se à superfície óssea, criam uma zona estanque e secretam ácido clorídrico, bem como enzimas proteolíticas (catepsina K e MMP-9) para dissolver, respetivamente, a fase mineral e o colagénio (Proff & Römer, 2009).

1.3.2 Regulação molecular: o eixo RANK / RANKL/OPG

A comunicação celular que mantém o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea assenta no eixo molecular RANK/RANKL/OPG (Proff & Römer, 2009):

- O RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand) é expresso na superfície dos osteoblastos e liga-se ao recetor RANK nos precursores osteoclásticos, desencadeando a sua diferenciação, proliferação e sobrevivência e, consequentemente, a reabsorção óssea.

- O RANK é o recetor de membrana dos precursores dos osteoclastos, cuja ativação pelo RANKL inicia a cascata de sinalização osteoclastogénica indispensável para a diferenciação, proliferação e sobrevivência dos osteoclastos, desencadeando assim a reabsorção óssea.
- A OPG (osteoprotegerina) é também secretada pelos osteoblastos e atua como um «receptor decoy», ou seja, liga-se ao RANKL sem transmitir qualquer sinal. Ao captar assim o RANKL livre, entra em competição direta com o RANK e impede a ativação dos osteoclastos, o que permite retardar ou interromper a reabsorção óssea.

É precisamente neste eixo que se concentram os efeitos dos medicamentos envolvidos na MRONJ, cujo mecanismo de ação será detalhado nos capítulos seguintes.

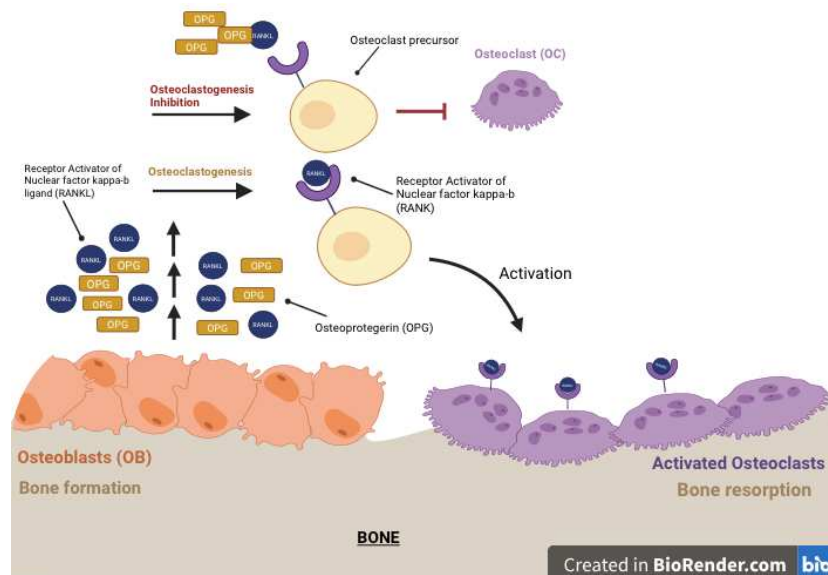


Figura 1- O eixo RANK / RANKL/OPG. Criada por Shamoian, M. (2026) BioRender.

1.3.3 Interação vaso-óssea e papel do VEGF

Embora o eixo RANK/RANKL/OPG regule o equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea, constitui apenas um dos dois pilares da cicatrização óssea. O segundo, igualmente indispensável, é vascular: a formação e a cicatrização ósseas implicam uma estreita ligação funcional entre a angiogénese e a

osteogénese, cujo regulador central é o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF) (Lee et al., 2024).

Esta ligação assenta num mecanismo preciso: os osteoblastos produzem e secretam VEGF, que é incorporado na matriz óssea extracelular graças a um domínio de ligação à heparina, em particular as isoformas VEGF-165 e VEGF-189, que estão entre as mais abundantes e são dotadas de uma potente atividade pró-angiogénica (Lee et al., 2024). Estes vasos recém-formados fornecem o oxigénio, os nutrientes e as células progenitoras osteogénicas necessárias à formação óssea. As células endoteliais, por sua vez, expressam fatores osteogénicos, mantendo o ciclo de retroalimentação que define a interação vaso-óssea (Hu & Olsen, 2016).

É precisamente esta dependência da ligação entre reabsorção óssea e angiogénese que explica a fisiopatologia comum a duas classes de medicamentos aparentemente distintas. Por um lado, os agentes antiangiogénicos (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab para os inibidores do VEGF; sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe para os inibidores da tirosina quinase) bloqueiam diretamente a disponibilidade do VEGF ou dos seus recetores, interrompendo a neovascularização pós-extracção indispensável à cicatrização (Lee et al., 2024).

1.3.4 Cicatrização pós-extracção

A cicatrização de um alvéolo dentário é um processo sequencial cuja fase de remodelação requer imperativamente a ação dos osteoclastos para reabsorver o osso e permitir a sua maturação (Udeabor et al., 2023; Lee et al., 2024). Esta etapa está intimamente ligada à osteonecrose, pois uma cicatrização saudável assenta numa interação fisiológica entre a reabsorção óssea e a angiogénese (a formação de novos vasos sanguíneos) (Lee et al., 2024). Em condições normais, os osteoclastos destroem o osso necrótico e libertam fatores de crescimento angiogénicos (como o VEGF) anteriormente retidos na matriz óssea (Lee et al., 2024; Udeabor et al., 2023). A osteonecrose da mandíbula (nomeadamente a associada a medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogénicos) ocorre quando este mecanismo é bloqueado: a inibição dos osteoclastos impede a

libertação do VEGF, o que priva o alvéolo da vascularização necessária à sua cicatrização (Lee et al., 2024). Sendo o alvéolo de extração uma ferida aberta e exposta a centenas de espécies de bactérias orais (Lee et al., 2024; Udeabor et al., 2023), esta falta de sangue (isquemia) impede o recrutamento de células imunitárias e cria um ambiente hipóxico, transformando a cicatrização incompleta num ciclo vicioso de infecção grave e necrose óssea (Lee et al., 2024).

2. A MRONJ: definição geral, etiologia e fisiopatologia

2.1 Definição, evolução conceptual e critérios diagnósticos

O conceito de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos surgiu em 2003, quando o Dr. Robert E. Marx descreveu pela primeira vez casos de exposição óssea nos maxilares em doentes tratados com bifosfonatos intravenosos no contexto oncológico, qualificando o fenómeno de *"growing epidemic"* (Marx, 2003). Esta condição passou a ser conhecida como BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw), enquadrando uma entidade clínica até então desconhecida, embora Marx a tenha descrito inicialmente em sua publicação como necrose avascular dos maxilares (Marx, 2003; Ruggiero et al., 2022).

Cabe destacar que, antes desta descrição formal, os casos eram erroneamente interpretados como osteomielite refratária. A equipa de Ruggiero analisou 63 casos (2001–2003) e verificou que o único fator comum era o tratamento crónico com bifosfonatos. As biópsias revelavam osso necrótico com flora oral normal, sem metástase, numa relação que não havia ainda sido reportada em revistas científicas com revisão por pares (Ruggiero et al., 2004).

A comunidade internacional reagiu com notável rapidez: guidelines emergiram desde 2005 (AAOM, EUA), 2006 (Austrália/Nova Zelândia) e 2009 (Canadá, Khan et al.), num total de pelo menos dez países em poucos anos (Khan et al., 2009; Patel & Seoudi, 2024).

A identificação posterior de casos associados ao denosumab e a agentes antiangiogénicos tornou a denominação BRONJ insuficiente, levando a AAOMS a propor em 2014 o termo MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw). (Ruggiero et al., 2014). A atualização de 2022 confirmou estes critérios sem

alterações substantivas, reforçando ainda o papel dos agentes antiangiogénicos como co-fatores de risco, embora com incidência inferior à dos medicamentos antirreabsortivos (Ruggiero et al., 2022).

A definição operacional de MRONJ estabelecida em 2014 e mantida na revisão de 2022 da AAOMS exige a reunião de três critérios:

- Tratamento atual ou prévio com agente antirreabsortivo, imunomodulador ou antiangiogénico
- Exposição óssea ou osso sondável por fístula intra ou extraoral na região maxilofacial, persistindo mais de oito semanas
- Ausência de história de radioterapia cervicofacial ou de doença metastática evidente nos maxilares (Ruggiero et al., AAOMS Position Paper, 2022).

Importa sublinhar que a MRONJ deve ser identificado com base na história e no exame clínico, e que os pacientes devem ser rigorosamente distinguidos de outras condições clínicas comuns que podem ser diagnosticadas incorretamente, incluindo patologias inflamatórias ou infecciosas como osteomielite esclerosante crónica, periodontite, sinusite ou alveolite (Ruggiero et al., 2022).

2.2. Fármacos

Embora os bisfosfonatos, o denosumab e os agentes antiangiogénicos sejam os principais fármacos associados à osteonecrose dos maxilares (MRONJ), é importante salientar que outras classes farmacológicas, tais como os corticosteroides, os imunossuppressores, a quimioterapia ou a eritropoietina, são igualmente reconhecidas pela literatura científica como fatores de risco medicamentosos que podem contribuir para o desenvolvimento desta patologia (Patel & Seoudi, 2024).

2.2.1 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são compostos químicos sintéticos que atuam como análogos do pirofosfato inorgânico. Na sua estrutura molecular, o átomo de oxigênio central do pirofosfato é substituído por um átomo de carbono lateral, o que altera a ligação original P-O-P para uma ligação P-C-P mais estável (Ramesh et al., 2022).

A atividade biológica diversificada observada nos diferentes bisfosfonatos é atribuída principalmente às duas cadeias laterais, designadas R1 e R2, que estão ligadas ao átomo de carbono central. O grupo químico fixado na cadeia R1 inclui, na maioria das vezes, grupos hidroxilo ou amino e desempenha um papel crucial, pois melhora diretamente a ligação química do composto aos minerais do osso (Zielińska et al., 2024)

A cadeia R2 determina a potência global do medicamento, aumentando significativamente a afinidade de ligação à hidroxiapatita, particularmente graças à presença e à posição de um átomo de azoto na sua estrutura. Para que o bisfosfonato atinja a sua eficácia máxima, este átomo de azoto localizado na cadeia R2 deve encontrar-se a uma distância e numa orientação precisas em relação ao resto da molécula, de modo a fixar-se corretamente no osso. (Zielińska et al., 2024).

2.2.1.1 Indicações terapêuticas

Os bisfosfonatos demonstraram clinicamente a sua eficácia no tratamento de doenças ósseas caracterizadas por uma reabsorção excessiva desde o início da década de 1970, mas só na década de 1990 é que a sua utilização se generalizou no tratamento da osteoporose (Russell, 2011).

As suas principais aplicações clínicas podem ser resumidas na seguinte lista (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022; Zielińska et al., 2024):

- Osteoporose: Tratamento de referência para a fragilidade e perda de densidade óssea, seja pós-menopausa ou induzida por corticosteroides.
- Doença de Paget: Travam a renovação óssea excessiva, aliviando as dores e prevenindo deformações esqueléticas.

- Hipercalcemia: Reduzem rapidamente os níveis elevados de cálcio no sangue, frequentemente associados a tumores.
- Metástases ósseas: Limitam as osteólises causadas por câncros, diminuindo o risco de fraturas.
- Mieloma múltiplo: Previnem e tratam as lesões ósseas provocadas por este cancro da medula óssea.

2.2.1.2 Mecanismo de ação

Os bisfosfonatos bloqueiam a destruição óssea ao atuarem diretamente sobre os osteoclastos, que são as células responsáveis pela reabsorção óssea (Ramesh et al., 2022). De acordo com a sua composição química (presença ou ausência de azoto), estes medicamentos utilizam duas estratégias muito diferentes para neutralizar estas células destrutivas (Cremers et al., 2019) :

Os bisfosfonatos não nitrogenados: o envenenamento da energia celular

Os bisfosfonatos de primeira geração, que não contêm átomos de azoto na sua estrutura, são transformados no interior da célula em falsos «combustíveis» celulares. Estes compostos são metabolizados, transformando-se em versões tóxicas do ATP (molécula que normalmente fornece a energia necessária à sobrevivência da célula) (Cremers et al., 2019). Ao acumular estas moléculas não funcionais, o osteoclasto envenena-se a partir do interior, o que interrompe abruptamente a sua capacidade de destruir o osso e provoca a sua apoptose (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022).

Os bisfosfonatos nitrogenados: o bloqueio da comunicação interna

Os bisfosfonatos mais recentes, também chamados de bisfosfonatos de segunda e terceira geração, contêm nitrogénio e são «engolidos» pelos osteoclastos no momento exato em que estes se ligam ao osso para o destruir (Cremers et al., 2019). Uma vez libertados no interior da célula, estes medicamentos bloqueiam uma enzima vital chamada farnesil pirofosfato sintase (FPPS). Ao paralisar esta enzima específica, o medicamento impede a célula de produzir componentes indispensáveis para a transmissão dos seus sinais de sobrevivência internos (Cremers et al., 2019). Privado desta comunicação vital,

o osteoclasto perde toda a sua função, desprendendo-se então do osso e morrendo também por apoptose (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022).

2.2.1.3. Farmacocinética

2.2.1.3.1 Absorção e administração

A absorção dos bisfosfonatos por via oral é muito baixa, com uma biodisponibilidade estimada geralmente entre menos de 1 % e 6 %, dependendo das moléculas. A presença de alimentos ou medicamentos que contenham minerais como o cálcio, o magnésio ou o ferro pode fazer com que esta absorção desça até 0 %, levando à excreção de quase a totalidade do medicamento tal como está nas fezes. É por isso que devem ser respeitadas as regras de administração: o medicamento deve ser tomado obrigatoriamente em jejum com um copo grande de água, pelo menos 30 minutos antes da primeira refeição do dia (Ramesh et al., 2022). A absorção oral dos bisfosfonatos é fraca, variável e muito limitada. Ocorre ao nível do estômago, do duodeno e do íleo, o que resulta numa baixa biodisponibilidade global para o organismo (Cremers et al., 2019). Esta absorção muito fraca deve-se principalmente à sua natureza altamente hidrofílica, a uma janela de absorção curta e à sua forte afinidade pelos minerais alimentares (Zielińska et al., 2024)

2.2.1.3.2 Distribuição e eliminação

Uma vez na circulação sanguínea, os bisfosfonatos demonstram uma afinidade muito forte pela hidroxiapatita, o componente mineral do osso (Zielińska et al., 2024). Distribuem-se e acumulam-se rapidamente nas superfícies ósseas, visando especialmente os locais onde a remodelação óssea é muito ativa. Uma vez que a molécula se fixa ao osso, fica ali armazenada de forma duradoura e é libertada muito lentamente, à medida que o tecido ósseo é naturalmente destruído, o que lhe confere uma meia-vida terminal no osso extremamente longa, estimada em cerca de 10 anos (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022).

Ao contrário de muitos outros tratamentos, os bisfosfonatos não sofrem qualquer metabolismo de transformação no fígado (Cremers et al., 2019). A parte do medicamento que não consegue fixar-se no esqueleto é eliminada extremamente rapidamente pelos rins, numa forma química inalterada (Ramesh et al., 2022; Zielińska et al., 2024). Esta eliminação ocorre principalmente por filtração glomerular, dependendo, portanto, do bom funcionamento renal do doente (Cremers et al., 2019).

2.2.1.4 Efeitos indesejáveis

Embora a sua utilidade clínica seja indiscutível, a toma de bisfosfonatos está associada a vários efeitos secundários, que vão desde desconfortos temporários até complicações extremamente graves (Ramesh et al., 2022) :

- Efeitos gastrointestinais: principal causa de intolerância à via oral azia, náuseas, erosões esofágicas devido à sua natureza ácida (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022)
- Reação de fase aguda: febre e dores músculo-articulares transitórias, sobretudo durante as primeiras administrações intravenosas (Ramesh et al., 2022)
- Hipocalcemia: queda dos níveis de cálcio sérico, particularmente em doentes com insuficiência renal ou défice de vitamina D (Ramesh et al., 2022)
- Osteonecrose dos maxilares (MRONJ): complicação grave associada ao uso prolongado em doses elevadas, na maioria das vezes desencadeada por uma extração dentária, uma vez que o bisfosfonato impede que o osso lesionado se regenere normalmente (Ramesh et al., 2022)

2.2.1.5 Contraindicações

Os bisfosfonatos apresentam várias contraindicações importantes que devem ser avaliadas antes de qualquer prescrição (Ganesan et al., 2023). Entre as principais destacam-se a hipersensibilidade conhecida ao medicamento, a hipocalcemia não corrigida ou a insuficiência renal grave (taxa de filtração

glomerular $\leq 30\text{--}35$ mL/min). A via oral deve ser evitada em doentes com distúrbios esofágicos. Por fim, qualquer historial de fratura atípica do fémur ou de MRONJ sob tratamento com bisfosfonatos impõe uma reavaliação aprofundada antes de qualquer nova prescrição (Ganesan et al., 2023).

2.2.2 Denosumab

2.2.2.1 Natureza, definição e mecanismo de ação

O denosumab foi concebido para atuar especificamente sobre a via RANKL/RANK descrita anteriormente. Ao contrário dos bisfosfonatos, que inibem a função dos osteoclastos e induzem a sua apoptose, o denosumab distingue-se fundamentalmente pela reversibilidade da sua ação farmacológica (Hildebrand et al., 2024; Hoong et al., 2025).

O denosumab é um anticorpo monoclonal humano do tipo IgG2 que se liga com elevada afinidade ao RANKL. Ao bloquear a interação RANK/RANKL, inibe a formação, a função e a sobrevivência dos osteoclastos, levando a uma supressão rápida e duradoura da reabsorção óssea (Hildebrand et al., 2024).

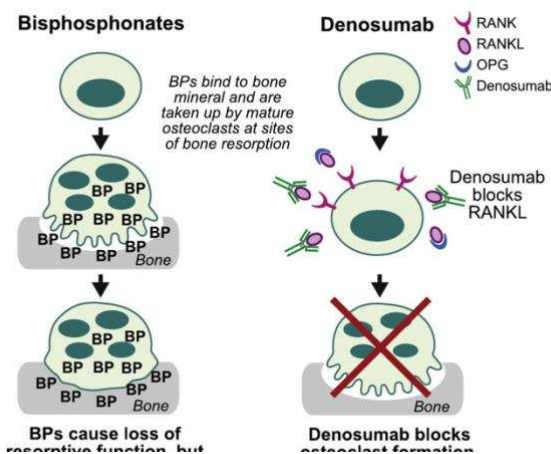


Figura 2- Inibição dos osteoclastos com denosumab em comparação com bisfosfonatos. Adaptada de (Baron et al., 2010)

2.2.2.2 Indicações terapêuticas

O denosumab está indicado em duas grandes categorias de patologias: doenças metabólicas ósseas, no caso de perda óssea e osteoporose, e afeções ósseas de origem oncológica, nos casos de complicações ósseas graves (Hildebrand et al., 2024; Lu et al., 2023).

No contexto das doenças metabólicas, é utilizado para:

- O tratamento da osteoporose em mulheres na menopausa e em homens com elevado risco de fraturas (Hildebrand et al., 2024).
- A prevenção da perda óssea induzida por tratamentos como a corticoterapia prolongada ou as terapias de ablação hormonal (Hildebrand et al., 2024).

Em oncologia, as suas principais indicações são:

- A prevenção de complicações ósseas graves em doentes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo (Hildebrand et al., 2024; Lu et al., 2023).
- O tratamento de tumores ósseos de células gigantes não ressecáveis ou de alto risco cirúrgico, em doentes com maturidade esquelética (Hildebrand et al., 2024).
- O tratamento da hipercalcemia maligna refratária aos bisfosfonatos (Hildebrand et al., 2024; Lu et al., 2023).

2.2.2.3 Farmacocinética e formas de comercialização

O denosumab apresenta uma meia-vida de cerca de 26 a 28 dias e não é metabolizado pelo fígado nem pelos rins, o que permite a sua utilização sem ajuste da dose em doentes com insuficiência renal grave, ao contrário dos bisfosfonatos (Lu et al., 2023). A sua meia-vida relativamente curta também foi apontada como explicação para um risco mais baixo de MRONJ após dois anos de tratamento (Liu et al., 2023).

É comercializado em duas formas farmacêuticas injetáveis subcutâneas:

- Prolia 60 mg administrado a cada 6 meses no tratamento da osteoporose (Hildebrand et al., 2024; PROLIA 60 Mg Sol Inj - VIDAL, 2026).
- Xgeva 120 mg, administrado a cada 4 semanas em oncologia, nomeadamente em casos de metástases ósseas ou de hipercalcemia maligna (Hildebrand et al., 2024; XGEVA 120 Mg Sol Inj - VIDAL, 2026).

2.2.2.4 Efeitos indesejáveis

O denosumab está associado a um risco de infeções graves, reações cutâneas (dermatite, eczema) e hipocalcemia (Hildebrand et al., 2024). Um risco raro de fraturas atípicas do fémur também está documentado em caso de utilização prolongada, cuja ocorrência deve ser ponderada em relação ao benefício global do tratamento em termos de fraturas (Hildebrand et al., 2024; Hoong et al., 2025).

2.2.2.5 Contraindicações

Eis as principais contraindicações à administração de denosumab (Hildebrand et al., 2024):

- Hipersensibilidade grave conhecida ao denosumab ou a qualquer um dos componentes da sua formulação.
- Hipocalcemia pré-existente.
- Gravidez.
- Diálise, devido a um risco muito elevado de hipocalcemia grave que pode levar à hospitalização ou mesmo à morte.

2.2.3. Medicamentos antiangiogénicos

2.2.3.1 Definição e contexto

Os medicamentos antiangiogénicos são prescritos principalmente em oncologia e têm como objetivo inibir a neovascularização tumoral, a fim de limitar o fluxo sanguíneo para o tumor e a disseminação das células cancerígenas (Lee et al., 2024). Ao atuarem especificamente na via do VEGF (Vascular Endothelial

Growth Factor), estes tratamentos podem, no entanto, interferir com os processos fisiológicos de reparação tecidual (Hu & Olsen, 2016).

2.2.3.2 Mecanismo de ação e classes de medicamentos antiangiogénicos

A maioria destes medicamentos atua na via do VEGF, um fator de crescimento fundamental para a angiogénese, produzido pelas células tumorais e pelas células dos vasos sanguíneos. O VEGF liga-se aos seus recetores (VEGFR-1 e VEGFR-2 (Recetor do Fator de Crescimento Endotelial Vascular)), o que ativa uma série de sinais intracelulares envolvendo enzimas do tipo tirosina quinase e vias de sinalização como PI3K/AKT/mTOR e Raf/MAPK/ERK, levando à proliferação e migração das células endoteliais (Clou & Luque, 2021).

Distinguem-se três grandes classes de medicamentos antiangiogénicos:

- Anticorpos monoclonais (Bevacizumab/Avastin): ligam-se diretamente ao VEGF circulante e neutralizam-no, impedindo a sua ligação aos recetores. O bevacizumab (Avastin®) é um anticorpo monoclonal que se liga ao VEGF circulante. O bevacizumab liga-se ao VEGF circulante num epítipo que se sobrepõe às suas regiões de ligação ao VEGFR-1 e ao VEGFR-2, o que tem como consequência direta impedir a ligação do VEGF aos seus recetores nas células endoteliais. Sem a ativação do VEGFR-2, a proliferação endotelial é bloqueada e a neovascularização tumoral é inibida (Halimi et al., 2008; Clou & Luque, 2021).
- VEGF-trap (Aflibercept/Zaltrap): O aflibercept é uma molécula artificial que imita os recetores do VEGF (VEGFR-1 e VEGFR-2) com uma afinidade superior à dos recetores reais: capta e neutraliza o VEGF diretamente na circulação sanguínea, antes mesmo de este atingir as células endoteliais (Clou & Luque, 2021).
- Inibidores da tirosina quinase (ITK) (Sunitinib/Sutent, sorafenib/Nexavar, pazopanib/Votrient): Os ITK são pequenas moléculas intracelulares que bloqueiam competitivamente os sítios de ligação ao ATP nos recetores do VEGF, inibindo a transdução do sinal. Estes ITK são frequentemente multiquinases, visando também outras vias utilizadas por células

saudáveis, o que alarga o seu espectro de ação, mas também o seu potencial de toxicidade (Clou & Luque, 2021).

2.2.3.3 Farmacocinética

Medicamento	Classe	Via de administração	Metabolismo e eliminação
Bevacizumab/Avastin	Anticorpo monoclonal	Intravenosa	Catabolismo proteolítico
Aflibercept	VEGF-trap	Intravenosa	Catabolismo proteolítico
Sunitinib	ITK	Oral	Metabolismo hepático (CYP3A4) : excreção fecal (61%) e renal (16%)
Sorafenib	ITK	Oral	Metabolismo hepático (CYP3A4)

Tabela 1. Propriedades farmacocinéticas dos medicamentos antiangiogénicos. Adaptado de (Sunitinib : Substance Active À Effet Thérapeutique - VIDAL, 2013) ;(Sunitinib Accord : EPAR - Product Information, 2025) ; (Avastin : EPAR - Product Information, 2026) ; (Sorafenib : Substance Active À Effet Thérapeutique - VIDAL, 2013) ; (Aflibercept : Substance Active À Effet Thérapeutique - VIDAL, 2015)

2.2.3.4 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são, em geral, dependentes da dose e, na maioria dos casos, reversíveis após a interrupção do tratamento. Os mais frequentes são a hipertensão arterial, a proteinúria, a astenia e a diarreia, enquanto os mais graves, mas mais raros, incluem a microangiopatia trombótica, a insuficiência renal aguda e certos eventos neurológicos ou cardíacos (Clou & Luque, 2021).

2.3 Fisiopatologia da MRONJ

2.3.1 Modelo multifatorial: inibição da remodelação óssea e osso necrótico

A patogénese da MRONJ resulta da interação de vários mecanismos interligados, entre os quais a supressão da remodelação óssea, a alteração da angiogénese e a desregulação imunitária ocupam um lugar central. A inibição da remodelação óssea é considerada um elemento fundamental, embora estes processos ainda não estejam totalmente elucidados (Lee et al., 2024).

Esta inibição baseia-se principalmente na diminuição da atividade osteoclástica e na indução da sua apoptose, impedindo assim a renovação óssea (Patel &

Seoudi, 2024). No caso dos bisfosfonatos, estas moléculas acumulam-se na matriz óssea e são libertadas no microambiente ácido criado pelos osteoclastos (lacunas de reabsorção), sendo depois internalizadas por estas células, o que acelera a sua apoptose e leva a uma supressão prolongada da reabsorção (Cremers et al., 2019; Ramesh et al., 2022; Russell, 2011). Por outro lado, o denosumab é um anticorpo monoclonal que atua neutralizando a via RANKL, o que bloqueia a proliferação, a diferenciação e a sobrevivência dos osteoclastos (Lee et al., 2024; Roato et al., 2023). O seu efeito desaparece muito rapidamente após a interrupção do tratamento, o que expõe a um risco de perda óssea acelerada (Hoong et al., 2025). Devido à estreita ligação entre a reabsorção e a formação óssea, a diminuição da atividade osteoclástica (induzida pelos bisfosfonatos ou pelo denosumab) leva, de forma secundária, a uma redução da atividade osteoblástica (Lee et al., 2024).

No entanto, dados recentes sugerem que não é esta diminuição da formação de osso novo que causa a osteonecrose, mas sim a diminuição direta da reabsorção. Com efeito, a inibição da reabsorção óssea impede a libertação de fatores angiogénicos (como o VEGF) retidos na matriz, o que reduz a angiogénese local. Esta isquemia agrava então as infeções bacterianas, favorecendo o desenvolvimento de osso necrótico (Lee et al., 2024).

Paralelamente, os medicamentos antiangiogénicos, em particular aqueles que atuam na via do VEGF, são suscetíveis de favorecer a ocorrência de MRONJ (Ruggiero et al., 2022) ao perturbar a neovascularização e a reparação tecidular (Hu & Olsen, 2016), o que poderia agravar a fragilidade do osso exposto e retardar a cicatrização dos tecidos moles (Ruggiero et al., 2022).

2.3.2 Alteração da angiogénese

A alteração da angiogénese constitui um segundo mecanismo envolvido na MRONJ, comprometendo a vascularização tecidual, a cicatrização e a defesa local. Este risco é particularmente observado em doentes a receber tratamentos antiangiogénicos, tais como inibidores do VEGF, inibidores da tirosina quinase e inibidores de mTOR, sobretudo quando associados a corticosteroides (Lee et al., 2024; Ruggiero et al., 2022). Neste contexto, qualquer lesão mucosa persistente, nomeadamente após uma extração dentária ou outro procedimento invasivo,

pode favorecer a exposição óssea e desencadear o processo necrótico (Lee et al., 2024).

2.3.3 Toxicidade epitelial

Os tratamentos antirreabsortivos, em particular os bisfosfonatos, alteram diretamente a capacidade de regeneração do epitélio oral, exercendo um efeito tóxico sobre os queratinócitos, células essenciais para a manutenção da integridade da barreira mucosa (Zhang et al., 2021).

2.3.4 Desregulação imunitária

Por fim, a MRONJ é acompanhada por uma desregulação imunitária acentuada, envolvendo nomeadamente os neutrófilos, os monócitos e os macrófagos (Zhang et al., 2021). A alteração da função macrofágica favorece uma inflamação prolongada e um microambiente propício à colonização bacteriana, o que alimenta o processo inflamatório e contribui para a progressão da necrose (Roato et al., 2023).

3. Classificação e diagnóstico

3.1 Classificação por estágios

O diagnóstico da osteonecrose mandibular induzida por medicamentos baseia-se, acima de tudo, na combinação de uma anamnese direcionada, um exame clínico minucioso e indícios radiológicos. Os sinais clínicos devem ser sempre interpretados em pacientes atualmente ou anteriormente tratados com agentes antirreabsortivos e/ou antiangiogénicos, sem antecedentes de radioterapia nos maxilares nem de metástases na mandíbula (Ruggiero et al., 2022).

3.1.1 Diferenças entre as recomendações

É utilizado um sistema de classificação de 0 a 3 para estruturar o raciocínio diagnóstico e harmonizar o tratamento, distinguindo os doentes simplesmente em risco das formas de osteonecrose confirmada (Ruggiero et al., 2022). O

estádio 0 é oficialmente reconhecido e utilizado pela AAOMS, pela Columbian Association of Osteoporosis and Mineral Metabolism (ACOMM), pelo UK Chemotherapy Board e pela JSBMR (Chalem et al., 2020 ; Patel & Seoudi, 2024).

Existe um amplo consenso internacional quanto à definição dos estágios clínicos 1 a 3, tendo estes critérios de diagnóstico sido adotados nomeadamente, pela AAOMS, pela Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology / Sociedade Americana de Oncologia Clínica (MASCC/ISOO/ASCO), a Associação Dentária Americana (ADA), a Sociedade Japonesa de Investigação Óssea e Mineral (JSBMR), bem como por outras organizações profissionais (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019 ; Kim et al., 2021; Yoneda et al., 2017; Patel & Seoudi, 2024).

Existem outras diretrizes, como a da SIPMO (Italian Society of Oral Pathology and Medicine), que não utilizam qualquer sistema de estadiamento. As recomendações italianas centram-se exclusivamente na prevenção da doença (Di Fede et al., 2018; Patel & Seoudi, 2024).

3.1.2 Estádio 0

O estágio 0, segundo a AAOMS, designa uma forma pré-clínica da MRONJ, ou seja, uma situação em que ainda não há osso necrótico exposto, mas em que o paciente apresenta sinais ou sintomas compatíveis com a doença. A AAOMS descreve este estágio como a ausência de evidência clínica de osso necrótico, associada a manifestações inespecíficas como dor, sensibilidade, edema, sinais clínicos como mobilidade dentária inexplicável ou certas anomalias radiológicas sugestivas. Este estágio inclui também os pacientes curados de um estágio superior que já não apresentam osso exposto. O interesse desta categoria reside na identificação de doentes numa fase muito precoce, antes do aparecimento de lesões abertas (Ruggiero et al., 2022).

Ao contrário da AAOMS e das outras organizações citadas anteriormente, a utilização do estágio 0 não é unanimemente aceite. A MASCC/ISOO/ASCO, por exemplo, mantém os estágios clínicos 1 a 3, mas substitui o estágio 0 pela noção de «risco aumentado», enquanto as sociedades sul-coreanas The Korean Society of Bone and Mineral Research / The Korean Association of Oral and

Maxillofacial Surgeons (KSBMR/KAOMS) mantêm os estágios 1 a 3, rejeitando explicitamente o estágio 0 (Patel & Seoudi, 2024).



Figura 3- Estadio 0 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).

3.1.3 Estádio 1

Esta fase corresponde à presença de osso exposto e necrótico, ou de uma fístula que atinge o osso, num doente assintomático e sem sinais de infeção. Trata-se de uma forma clinicamente comprovada mas ainda silenciosa do ponto de vista sintomático e infeccioso (Patel & Seoudi, 2024).

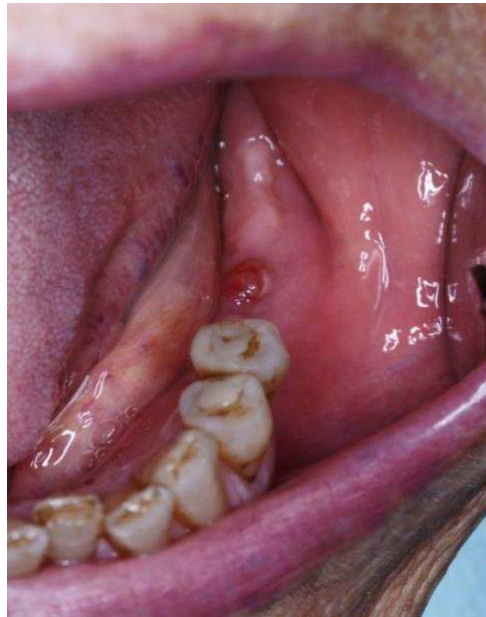


Figura 4 - Estadio 1 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).

3.1.4 Estádio 2

Nesta fase, continua a verificar-se a presença de osso exposto e necrótico, ou de uma fístula, mas desta vez associada a uma infeção. Clinicamente isto manifesta-se através de dor, eritema na zona afetada e por vezes, secreção purulenta (Patel & Seoudi, 2024).



Figura 5 - Estadio 2 de MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).

3.1.5 Estádio 3

Esta fase caracteriza-se pela exposição e necrose óssea, dor e infecção, além de complicações estruturais graves. Pode tratar-se de uma extensão da necrose para além do osso alveolar, de uma fratura patológica, de uma fístula extraoral, de uma comunicação buco-sinusal ou buco-nasal, ou de uma osteólise que atinge a borda inferior da mandíbula ou o assoalho sinusal (Patel & Seoudi, 2024).



Figura 6 - Fotografia extraoral do Estadio 3 (Prof. Doutor António Mano Azul).



Figura 7- Fotografia intraoral do Estadio 3 (Prof. Doutor António Mano Azul).

3.2 Diagnóstico Clínico e Radiológico da MRONJ

3.2.1 Inspeção Clínica: Localização e Sinais Infeciosos

Como referido anteriormente, a mandíbula é a localização preferencial da MRONJ (75% dos casos), com uma predileção pelas regiões posteriores (Ruggiero et al., 2022). A má higiene oral e as infeções odontogénicas crónicas

constituem fatores predisponentes importantes, e cerca de 50% das lesões no estágio 0 evoluem para exposição óssea em menos de 4,6 meses, o que sublinha a importância crucial do diagnóstico precoce (Ko et al., 2024).

3.2.2 Radiografias Intraorais e OPT: Sinais Precoces e Limitações

A ortopantomografia (OPT) e as radiografias intraorais constituem frequentemente os exames de primeira escolha devido à sua acessibilidade, mas a sua sensibilidade na deteção de estágios precoces continua a ser muito limitada (Ko et al., 2024). Com efeito, é necessária uma perda mineral óssea maciça de pelo menos 30 a 50% para que as lesões osteolíticas, que são zonas de destruição óssea localizada, se tornem claramente visíveis na OPT (Ko et al., 2024; Manole et al., 2025).

Nas fases precoces (estádio 0) ou em doentes assintomáticos, a OPT pode não revelar qualquer alteração aparente (Ko et al., 2024). Quando visíveis, os sinais precoces mais frequentes na imagiologia 2D incluem o espessamento da lâmina dura, a proeminência do canal dentário inferior e osteosclerose trabecular, sendo a apresentação radiográfica dominante um padrão misto lítico-esclerótico em 68,6% dos casos (Manole et al., 2025).

Nos estágios clinicamente declarados, a OPT permite visualizar sequestros (fragmento ósseo necrosado) e osteólise, mas só deteta lesões de MRONJ em cerca de 54% dos casos, sem conseguir delimitar com precisão a extensão da necrose nem avaliar o comprometimento medular precoce (Ko et al., 2024; Manole et al., 2025).

Este exame deve, portanto, ser imperativamente complementado por uma CBCT, em particular para o planeamento cirúrgico e em doentes sob bisfosfonatos intravenosos, que apresentam lesões mais volumosas (Ko et al., 2024; Manole et al., 2025).

3.2.3 Diferenças Radiológicas segundo o Medicamento Antirreabsortivo: *Bisfosfonatos vs Denosumab*

A incorporação dos bisfosfonatos na matriz óssea, associada à sua meia-vida prolongada, induz um padrão esclerótico dominante e lesões mais graves. O denosumab gera lesões menos densas, com sequestração e lise cortical 30% menos frequentes, mas que podem mimetizar uma infecção odontogénica e, assim, ser subdiagnosticadas (Ko et al., 2024).

3.2.4 CBCT: Padrão de Referência para a Detecção e Avaliação da Extensão Tridimensional

A CBCT impôs-se como a ferramenta de diagnóstico de referência para a avaliação da MRONJ, graças à sua elevada resolução espacial tridimensional (Ko et al., 2024; Manole et al., 2025). Ao contrário da radiografia panorâmica, que requer uma perda mineral de pelo menos 30 a 50% para que as lesões sejam visíveis, a CBCT oferece vantagens clínicas comprovadas em todas as fases da doença (Ko et al., 2024).

A CBCT identifica alterações ósseas precoces com uma sensibilidade significativamente superior à da OPT cerca de 87% contra aproximadamente 26%, revelando os sinais precursores da MRONJ antes de qualquer exposição óssea clínica (Ko et al., 2024). Os sinais são os seguintes: espessamento da lâmina dura, alargamento do espaço periodontal, persistência de alvéolos não cicatrizados e osteosclerose medular focal. Estes sinais, detetáveis em doentes assintomáticos, justificam a realização de um exame radiográfico de referência logo no início do tratamento antirreabsortivo. (Moreno-Rabie et al., 2020).

O exame clínico subestima frequentemente a extensão real da doença. A CBCT permite avaliar com precisão a extensão da osteólise cortical e trabecular, o tamanho e a profundidade dos sequestros, a proximidade com as estruturas neurovasculares e a presença de fraturas patológicas invisíveis em 2D (Ko et al., 2024). As erosões corticais mandibulares são detetadas em 100% dos casos na CBCT, contra apenas 66% na panorâmica, enquanto as reações periosteais são detetadas em 44% dos casos na CBCT, contra 0% na panorâmica (Aslan et al., 2025). Esta precisão anatómica confere à CBCT um valor preditivo de 90% para

diferenciar a MRONJ de patologias complexas, tais como a osteomielite crônica ou a osteorradionecrose, contra 74% para a OPT (Ko et al., 2024).

Quase todas as diretrizes nacionais e internacionais sobre a MRONJ concordam com a necessidade de um exame dentário completo, incluindo meios complementares de diagnóstico, como a ortopantomografia e a CBCT, antes do início de qualquer tratamento antirreabsortivo. Este exame pré-terapêutico serve de referência de base, permitindo aos clínicos monitorizar a evolução óssea e detetar precocemente qualquer alteração que ocorra durante o tratamento (Patel & Seoudi, 2024).



Figura 8 - Cortes axiais de CBCT do maxilar evidenciando uma lesão osteonecrótica extensa com comunicação com o seio maxilar (Prof. Doutor Antônio Mano Azul).

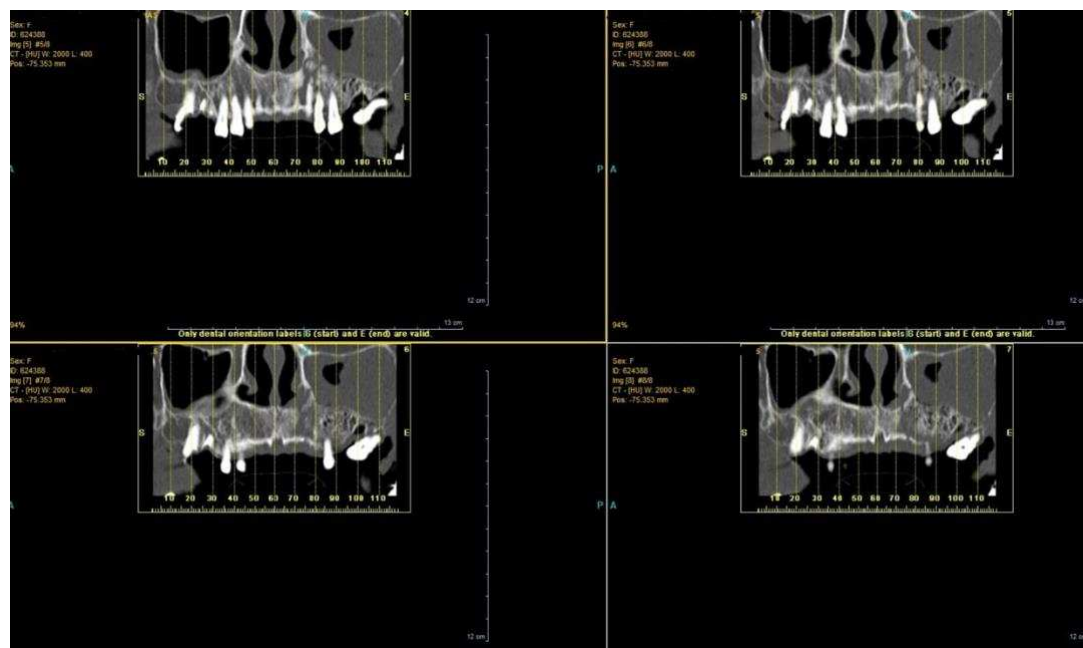


Figura 9 - Cortes sagitais de CBCT do maxilar evidenciando uma lesão osteonecrótica extensa com comunicação com o seio maxilar (Prof. Doutor Antônio Mano Azul).

3.2.5 Cintigrafia Óssea

A cintilografia óssea é um exame de imagem funcional que avalia a atividade metabólica do osso, detetando áreas de remodelação anormal. Em conjunto com um software de inteligência artificial (BONENAVI), permite calcular o BSIJmax

(Bone Scan Index of the Jaw máximo), um índice quantitativo da lesão óssea mandibular e maxilar (Watanabe et al., 2019).

A cintilografia óssea e a PET-CT (Tomografia por Emissão de Positrões acoplada à Tomografia Computadorizada) constituem ferramentas de segunda linha, complementares à CBCT, cujo papel central no tratamento diário da MRONJ não podem substituir. Ao contrário da imagiologia estrutural convencional, estas duas modalidades de imagiologia funcional detetam anomalias metabólicas e inflamatórias antes de qualquer manifestação visível na radiografia ou na CBCT (Watanabe et al., 2019; Manole et al., 2025).

A PET-TC pode avaliar a atividade metabólica através do SUVmax (Standardized Uptake Value máximo), significativamente mais elevado na MRONJ do que numa infeção dentária clássica, sendo útil para casos refratários ou dúvidas diagnósticas (Watanabe et al., 2019; Manole et al., 2025).

3.2.6 Biomarcadores

A paratiróide (PTH) sérica, hormona reguladora da remodelação óssea produzida pelas glândulas paratiróides, é o único marcador que se revela significativamente associado ao risco de MRONJ (Kim et al., 2013). Os outros biomarcadores séricos não refletem fielmente o estado ósseo local, o que torna a evidência científica atual insuficiente para justificar a sua utilização preditiva na prática clínica (Kim et al., 2013).

Kolokythas et al. (2015) demonstraram pela primeira vez que o NTX (telopectídeo N-terminal), um fragmento de degradação do colagénio libertado durante a reabsorção óssea, e a BAP (fosfatase alcalina óssea), um marcador da atividade osteoblástica, são detetáveis na saliva (Kolokythas et al., 2015). O nível de NTX salivar revela-se significativamente mais baixo em doentes com MRONJ, refletindo a supressão da reabsorção óssea induzida pelos medicamentos antirreabsortivos.

Embora promissora, esta abordagem não invasiva requer estudos com amostras de maior dimensão antes de qualquer validação clínica (Kolokythas et al., 2015).

4. Gestão terapêutica da MRONJ

4.1. Princípios gerais e algoritmo de decisão

4.1.1. Gestão orientada pelo estágio clínico: panorama das recomendações internacionais (AAOMS, MASCC/ISOO/ASCO, ASBMR, SDCEP)

O tratamento da osteonecrose da mandíbula associada a medicamentos baseia-se num princípio fundamental: a orientação pelo estágio clínico. As principais organizações internacionais, tais como a AAOMS, MASCC/ISOO/ASCO e a American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), concordam em reconhecer que o sistema de estadiamento constitui a base racional para a tomada de decisões clínicas e a elaboração de protocolos terapêuticos (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019; Khan et al., 2014).

O sistema de estadiamento da AAOMS (estágios 0 a 3), mencionado anteriormente, constitui a referência mais utilizada a nível internacional para estruturar o tratamento terapêutico da MRONJ (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019; Patel & Seoudi, 2024) .

4.1.2 Objetivos terapêuticos comuns e áreas de consenso entre as recomendações

Os objetivos terapêuticos são comuns a todas as recomendações: controlo da infeção dos tecidos moles e ósseos, alívio da dor, prevenção da extensão das lesões e promoção da cicatrização da mucosa (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019). A AAOMS define-os explicitamente como: preservação da qualidade de vida do doente através da educação e da gestão da dor, controlo da infeção secundária e prevenção do desenvolvimento de novas áreas de necrose (Ruggiero et al., 2022).

A diretriz MASCC/ISOO/ASCO acrescenta a estes objetivos a comunicação regular e estruturada do estado da lesão, classificada como «resolvida, em melhoria, estável ou progressiva», entre o especialista em saúde oral e o oncologista, numa perspetiva de decisão partilhada (Yarom et al., 2019).

Existe um forte consenso entre as diretrizes internacionais quanto a uma abordagem conservadora nos estágios iniciais (estágios 0-1) e à consideração cirúrgica nos estágios mais avançados (Patel & Seoudi, 2024). Existe igualmente um consenso sobre a necessidade de uma avaliação dentária prévia ao início da terapia antirreabsortiva, bem como sobre a promoção sistemática da saúde oral durante o tratamento (Patel & Seoudi, 2024).

A decisão multidisciplinar constitui, para todas as organizações, um pilar incontornável da abordagem terapêutica. A MASCC/ISOO/ASCO, bem como a AAOMS, sublinham a importância de uma articulação contínua entre o médico prescritor, o dentista e o especialista em cirurgia oral e maxilofacial, numa lógica de partilha de informação e de decisão centrada no doente (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019).

4.1.3 Conduta terapêutica por estágio

Os pacientes em risco não apresentam osso exposto nem sinais clínicos de osteonecrose, pelo que não requerem intervenção ativa. A gestão limita-se à educação do doente sobre os fatores de risco modificáveis, os sinais de alerta e as medidas de higiene oral a adotar (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019). Existe um forte consenso entre as diretrizes internacionais para uma abordagem conservadora nos estágios iniciais (Patel & Seoudi, 2024).

Estádio 0: Neste estágio, sem exposição óssea, mas com sintomas ou alterações radiológicas inespecíficas, recomenda-se uma abordagem conservadora orientada para o controlo dos fatores locais (cárie, doença periodontal), eventualmente complementada por terapia sistémica para o controlo da dor e da infeção. A educação do doente sobre os fatores de risco modificáveis, os sinais de alerta e as medidas de higiene oral a adotar constituem um elemento central desta fase (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019). Estes doentes requerem vigilância rigorosa, dado que até 50% podem evoluir para um estágio superior (Ruggiero et al., 2022; Khan et al., 2015).

Estádio 1: Na presença de osso exposto assintomático e sem sinais de infeção, a conduta é maioritariamente não cirúrgica. Recomenda-se o uso de colutórios com ação antimicrobiana, nomeadamente clorhexidina a 0,12%, associados a

uma higiene oral reforçada, com reavaliação periódica a cada 8 semanas (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019; Patel & Seoudi, 2024).

Estádio 2: A presença de infecção ativa, traduzida por dor, eritema ou supuração, impõe a associação de antibioticoterapia sistémica a colutórios antimicrobianos tópicos. O desbridamento cirúrgico conservador pode ser considerado para o controlo local da infecção e redução do biofilme bacteriano, cuja presença compromete a eficácia da antibioticoterapia (Yarom et al., 2019; Ruggiero et al., 2022).

Estádio 3: Nas formas graves com envolvimento estrutural avançado, incluindo fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise até à borda inferior da mandíbula, a ressecção cirúrgica constitui a principal modalidade terapêutica, em combinação com antibioticoterapia sistémica. Nos casos de descontinuidade mandibular resultante da ressecção, a reconstrução com tecidos livres vascularizados pode ser considerada, devendo o doente ser informado dos riscos inerentes no contexto da terapia antireabsortiva em curso (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019; Khan et al., 2015).

Independentemente do estágio, os sequestros ósseos móveis devem ser removidos para facilitar a cicatrização dos tecidos moles. A extração de dentes sintomáticos inseridos em zonas de osso necrótico pode igualmente ser considerada, dado não existir evidência de que este gesto agrave o processo necrótico já estabelecido. Os fragmentos ósseos ressecados devem ser enviados para exame histológico, uma vez que a presença de metástases ósseas nestes espécimes foi documentada (Yarom et al., 2019; Ruggiero et al., 2022; Khan et al., 2015). Por fim, abordagens complementares e experimentais, tais como oxigénio hiperbárico, laser de baixa intensidade ou fatores de crescimento plaquetários, são por vezes exploradas como terapias adjuvantes e serão detalhadas numa secção seguinte. No entanto, todas as diretrizes concordam que a sua eficácia ainda não foi comprovada e que a sua utilização não constitui um tratamento de base (Yoneda et al., 2017; Yarom et al., 2019; Ruggiero et al., 2022).

4.2 Tratamentos conservadores não cirúrgicos

4.2.1 Antibióticos: fundamentos, espectro antimicrobiano e limites da evidência

O recurso a antibióticos no tratamento da MRONJ baseia-se no papel reconhecido da infecção e da colonização bacteriana na patogénese e na progressão da doença. A flora microbiana das lesões de MRONJ é amplamente dominada por bactérias como as espécies *Streptococcus*, *Prevotella* e *Veillonella* (Zirk et al., 2018). Estudos pré-clínicos e clínicos confirmam que a supressão da remodelação óssea, associada à inflamação ou infecção, constitui uma condição necessária e suficiente para induzir a MRONJ (Ruggiero et al., 2022). A antibioticoterapia não é, portanto, direcionada contra a causa primária da necrose, mas visa controlar a colonização microbiana do osso exposto, reduzir a inflamação secundária e prevenir a extensão da lesão (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SCDEP), 2017; Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019).

A formação de membranas bacterianas (biofilme) sobre o osso necrosado foi descrita como um fator que pode limitar a eficácia dos antibióticos sistémicos (Yarom et al., 2019). Esta observação é clinicamente relevante, pois implica que, por si só, raramente é suficiente sem medidas adjuvantes de higiene oral e desbridamento local.

As recomendações internacionais convergem para a utilização preferencial de antibióticos beta-lactâmicos, em particular a amoxicilina associada ao ácido clavulânico, como tratamento de primeira linha, tendo em conta uma cobertura adequada contra os microrganismos associados à MRONJ.

A associação de 1 g de amoxicilina + 250 mg de metronidazol constitui o segundo regime antibiótico mais utilizado pelos cirurgiões oromaxilofaciais e representa uma opção documentada no tratamento perioperatório da MRONJ (Akashi et al., 2018).

Embora a clindamicina represente a alternativa mais frequentemente citada em caso de alergia à penicilina (Ristow et al., 2023), dados microbiológicos relativizam a sua utilização: a sua sensibilidade em relação aos microrganismos isolados na MRONJ é de apenas 60%, e a da doxiciclina de 50% (Zirk et al., 2018). Neste contexto, o metronidazol, cuja atividade anaerobicida é superior na

flora dominante das lesões ósseas da MRONJ, constitui uma alternativa terapêutica pertinente (Akashi et al., 2018).

Embora não exista atualmente nenhum protocolo antibiótico padronizado, a prática clínica recomendada para o tratamento da MRONJ consiste em privilegiar uma antibioticoterapia direcionada e precoce, especificamente orientada por exames microscópicos e um antibiograma. (Patel & Seoudi, 2024).

É conveniente distinguir três intenções terapêuticas distintas no contexto da MRONJ:

- Antibioticoterapia profilática peri-cirúrgica, administrada antes e depois de um procedimento invasivo (extração, cirurgia) para prevenir o desencadeamento de uma MRONJ (Khan et al., 2015 ; Yarom et al., 2019)
- Antibiótica sistêmica curativa, prescrita a partir do estágio II para controlar a infecção secundária, reduzir a dor e promover a sequestração óssea espontânea observada em todos os 91 doentes de um estudo longitudinal prospectivo, com um prazo médio de 8 meses (Yarom et al., 2019)
- Antibiótica pré-operatória de longa duração, utilizada como preparação para uma cirurgia planeada, a fim de otimizar as condições tecidulares e melhorar os resultados cirúrgicos (Khan et al., 2015)

Ristow et al. (2023) realizaram um estudo comparativo envolvendo 760 pacientes e 1 143 regiões de extração, avaliando três regimes antibióticos distintos de acordo com a sua duração, molécula e modo de administração. Este estudo demonstra que é possível atingir uma taxa de sucesso de 93% em extrações dentárias preventivas em pacientes sob tratamento antirreabsortivo. A eficácia do protocolo assenta, no entanto, na combinação indispensável de duas medidas complementares: a alveoloplastia e o fechamento primário da ferida. Um regime oral de curta duração, de 7 dias, revela-se tão eficaz quanto os protocolos mais longos ou intravenosos, e deve ser preferido para limitar os efeitos secundários e as resistências. No entanto, continua a ser necessária uma distinção entre locais infetados e não infetados, uma vez que uma infecção ativa requer uma antibioticoterapia prolongada com fins terapêuticos.

Esta abordagem é particularmente recomendada no tratamento dos estágios I e II da MRONJ.

A evidência que sustenta o uso de antibióticos na MRONJ apresenta limites metodológicos substanciais. O SDCEP (2024) e a MASCC/ISOO/ASCO (Yarom et al., 2019) convergem na mesma conclusão: a antibioticoterapia profilática de rotina não é recomendada, dado que a maioria dos estudos disponíveis utilizava simultaneamente outras medidas preventivas, carecia de grupo de controlo ou apresentava risco de viés moderado a elevado. A ausência de ensaios clínicos aleatórios de alta qualidade mantém esta área como uma das principais lacunas de evidência no tratamento da MRONJ (Ristow et al., 2023; SDCEP, 2024).

4.2.2 Gestão da dor: analgesia e cuidados de suporte

A dor constitui um dos principais objetivos terapêuticos, explicitamente consagrado pela AAOMS (2022) e pela MASCC/ISOO/ASCO (2019), cujo impacto na qualidade de vida, quando avaliado, torna-a o principal fator negativo relatado pelos doentes (Byrne et al., 2024; Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019).

A natureza da dor varia em função do estágio clínico. No estágio 0, pode manifestar-se sob a forma de odontalgia inexplicável por causa odontogénica, dor óssea difusa da mandíbula ou do maxilar com possível irradiação para a articulação temporomandibular e disfunção neurossensorial (Ruggiero et al., 2022). Nos estágios 2 e 3, a dor é intensa, associada a uma infeção ativa, eritema e, eventualmente, secreção purulenta, exigindo uma abordagem analgésica mais estruturada (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019).

O controlo da dor está integrado nas estratégias terapêuticas por estágio, tendo como objetivo principal a preservação da qualidade de vida do doente (Ruggiero et al., 2022). Para os doentes no estágio 0, recomenda-se um tratamento sintomático analgésico com acompanhamento regular a cada 8 semanas (Yarom et al., 2019). Nos estágios 2 e 3, é explicitamente indicado, em associação com uma antibioticoterapia sistémica desde o aparecimento de exposição óssea (a partir do estágio 1), bochechos antibacterianos e a remoção de sequestros

móveis (Yarom et al., 2019; Ruggiero et al., 2022). Os cuidados de suporte complementam este tratamento com um plano de cuidados orais diários recomendado pela MASCC/ISOO (2019): escovagem suave com uma escova ultra-macia, pasta dentífrica com flúor e remineralizante, bochechos frequentes com solução salina tamponada (bicarbonato de sódio a 0,5% e soro fisiológico a 0,9%), hidratação da mucosa com lubrificantes não petrolíferos, remoção de espículas ósseas salientes e bochechos com clorexidina, universalmente prescritos em todas as fases (Yarom et al., 2019; Ruggiero et al., 2022). Segundo Ruggiero et al. (2022), esta abordagem deve ser acompanhada de educação e tranquilização do doente. Se o controlo da dor e da infeção continuar a ser insuficiente, deve-se prosseguir com os cuidados de suporte ou recorrer à cirurgia, independentemente do estágio (Ruggiero et al., 2022).

A revisão de Patel e Seoudi (2024) mostra que existe um consenso sobre a necessidade de um tratamento sintomático que inclua o controlo da dor para os diferentes estágios da MRONJ. No entanto, o estudo sublinha que as estratégias de tratamento apresentam, de um modo geral, uma variabilidade notável entre os documentos e carecem de protocolos claros, devido a uma base de evidências limitada (Patel & Seoudi, 2024). A falta global de ensaios clínicos aleatórios para orientar o tratamento da MRONJ é ainda mais preocupante, uma vez que esta patologia, e a dor que a acompanha, alteram consideravelmente a qualidade de vida de doentes oncológicos já fragilizados (Byrne et al., 2024)

4.3 Tratamento cirúrgico e adjuvantes intraoperatórios

4.3.1 Evolução do paradigma cirúrgico e indicações por estágio

O tratamento da MRONJ baseia-se numa abordagem terapêutica adaptada ao estágio da doença, mas esta sofreu recentemente uma evolução significativa. Nos últimos anos, o tratamento conservador constitui a primeira linha de abordagem, sendo a cirurgia reservada para os casos de falha terapêutica ou de maior gravidade clínica, uma orientação que ainda se reflete nas recomendações da MASCC/ISOO/ASCO, que preconizam medidas conservadoras como primeira intenção e reservam a cirurgia agressiva para casos refratários ou que afetem a função (Yarom et al., 2019).

A evolução das recomendações internacionais reflete uma mudança progressiva de paradigma. Se a MASCC/ISOO/ASCO continua a privilegiar as medidas conservadoras como primeira intenção, reservando a cirurgia para casos refratários (Yarom et al., 2019), a JSBMR e a AAOMS adotam uma postura mais intervencionista: a AAOMS estabelece agora que as terapias cirúrgicas e não cirúrgicas constituem ambas opções aceitáveis em todas as fases, incluindo o estágio 1, salientando que a intervenção precoce oferece elevadas taxas de sucesso e limita a progressão da doença (Ruggiero et al., 2022; Yoneda et al., 2017).

Concretamente, embora os colutórios com clorexidina, a antibioticoterapia sistémica e a higiene oral continuem a ser recomendados para os estágios precoces (estágios 0 e 1), dados recentes confirmam a superioridade da cirurgia para as formas moderadas a avançadas, sendo a sua indicação modulada de acordo com o estado geral do doente (Patel & Seoudi, 2024; Seluki et al., 2023). Vários estudos mostram taxas de resolução completa significativamente mais elevadas após a cirurgia, atingindo até 89% no estágio 2, contra apenas 33% para o tratamento conservador isolado (Seluki et al., 2023).

4.3.2 Técnicas cirúrgicas: do desbridamento à ressecção

O tratamento cirúrgico da MRONJ baseia-se na gestão simultânea dos tecidos duros e dos tecidos moles, por vezes complementada por tratamentos adjuvantes. É importante recordar que a remoção de sequestros ósseos móveis é sistematicamente indicada para aliviar os tecidos moles circundantes, independentemente do estágio (Patel & Seoudi, 2024; Seluki et al., 2023).

Uma das principais dificuldades comuns a estas duas abordagens reside na distinção intraoperatória entre osso saudável e osso necrótico. Toda a dificuldade das cirurgias reside na procura de um equilíbrio entre manter o osso necrótico, o que expõe ao risco de recidiva de MRONJ, e uma remoção demasiado extensa de tecido saudável, que pode fragilizar as estruturas anatómicas e comprometer a futura reabilitação oral (Marcianò et al., 2020; Suyama et al., 2023).

Eis as diferentes técnicas cirúrgicas:

- O desbridamento superficial e a sequestrectomia: Estas intervenções consistem na remoção de fragmentos ósseos necrosados móveis. Constituem as intervenções menos invasivas. Principalmente indicadas no estágio 1, podem também ser utilizadas com objetivo paliativo no estágio 3 em pacientes não elegíveis para cirurgia de grande porte (Lobekk et al., 2021; Marcianò et al., 2020; Seluki et al., 2023).
- Saucerização: Esta técnica é mais indicada no estágio 2, quando a lesão apresenta um caráter difuso, consistindo numa descorticação radical do osso necrosado com o auxílio de brocas ou dispositivos piezoelétricos, até se obter uma depressão em forma de taça (Marcianò et al., 2020; Seluki et al., 2023).
- As ressecções ósseas: A escolha entre os diferentes tipos de ressecções ósseas é determinada pela gravidade da lesão. A ressecção submarginal e marginal, que consiste na remoção em bloco do osso patológico, preservando a continuidade mandibular. Este tipo de cirurgia é indicado no estágio 2, quando a extensão da lesão excede o âmbito de um simples desbridamento ou de uma cavitação (Marcianò et al., 2020). Quando a destruição óssea é demasiado significativa para permitir a preservação da continuidade da mandíbula, torna-se necessária a ressecção segmentar: trata-se de uma exérese completa do segmento ósseo afetado, exigindo, na maioria dos casos, uma reconstrução mandibular secundária. Esta técnica é reservada para as formas mais avançadas, principalmente o estágio 3, com intenção curativa (Marcianò et al., 2020; Seluki et al., 2023).

Existem também outras abordagens cirúrgicas, cuja indicação se baseia mais na localização anatômica da lesão do que apenas no estágio clínico. O método EGRI (Edge and nerve preservation with the Removal of Infection) consiste em preservar o feixe neurovascular alveolar inferior enquanto se realiza a curetagem do osso infetado e da medula óssea sob o canal mandibular, oferecendo assim uma alternativa entre a ressecção marginal e a segmentar que permite evitar a perda de sensibilidade do nervo alveolar inferior (Suyama et al., 2023).

A perfuração cortical, por sua vez, é realizada em complemento a outras técnicas, tais como a sequestrectomia e a curetagem. São efetuadas

perfurações no osso saudável residual, a fim de estimular o sangramento local e a angiogénese, criando assim condições biológicas mais favoráveis à cicatrização do local operatório (Guo & Guo, 2020).

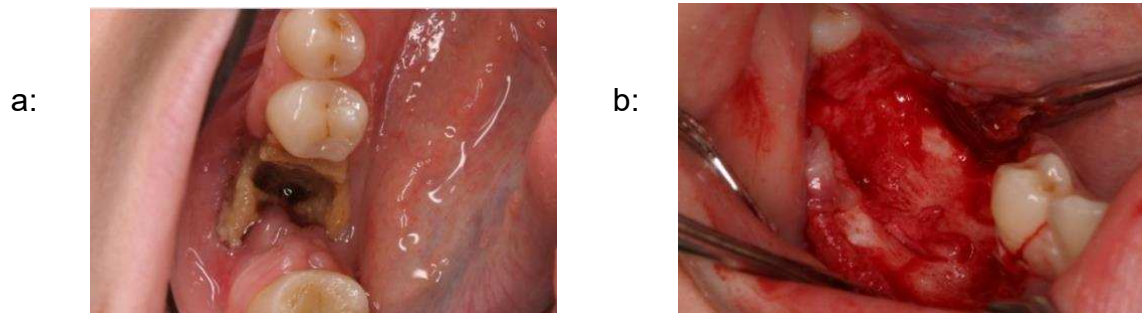


Figura 8- Antes (a) e depois (b) da remoção do sequestro ósseo num doente com MRONJ em estágio 2 (Prof. Doutor António Mano Azul).



Figura 9- Sequestros ósseos removidos (Prof. Doutor António Mano Azul).

4.3.3 Protocolos de fechamento sem tensão

O fechamento é então realizado como primeira opção, certificando-se de que o retalho esteja rigorosamente isento de qualquer tensão (Marcianò et al., 2020). Esta etapa é determinante no contexto da MRONJ: os medicamentos antirreabsortivos e antiangiogénicos alteram, de facto, as vias de sinalização da lâmina basal e comprometem a vascularização local, reduzindo assim a capacidade natural de cicatrização dos tecidos (Marcianò et al., 2020). Um fechamento hermético e sem tensão permite isolar o local ósseo do meio oral, naturalmente colonizado por microrganismos patogénicos, reduzindo assim o risco de infecção pós-operatória e de deiscência. Cria também um ambiente mecânico e biológico favorável à regeneração da mucosa, condição sine qua non para obter uma cobertura óssea completa e duradoura, critério central de sucesso no tratamento cirúrgico da MRONJ (Marcianò et al., 2020; Seluki et al., 2023).

4.4 Tratamentos adjuvantes e experimentais : evidência limitada

4.4.1 Teriparatida (PTH recombinante 1-34)

A teriparatida (TPTD) é um análogo recombinante da PTH. Trata-se, estruturalmente, de uma hormona paratiróide humana recombinante (PTH 1-34). É o tratamento da osteoporose grave em adultos com alto risco de fraturas. O seu mecanismo de ação baseia-se na estimulação intermitente do recetor PTH-1 nos osteoblastos, favorecendo uma atividade anabólica óssea superior à atividade catabólica e estimulando assim a formação e a regeneração óssea (dos Santos Ferreira et al., 2021).

É contraindicado em doentes com metástases ósseas e tumores malignos do esqueleto.

No contexto da MRONJ, a teriparatida pode ser introduzida em todas as fases da doença (I, II ou III), embora o seu início precoce ofereça melhores resultados: os doentes na fase I apresentam 1,21 vezes mais probabilidades de resolução total do que aqueles na fase III. A sua eficácia é, além disso, maximizada quando associada a outras terapias, como o desbridamento cirúrgico ou a antibiótica, sendo que esta combinação multiplica por 1,21 as hipóteses de resolução completa em comparação com a teriparatida administrada isoladamente (dos Santos Ferreira et al., 2021). Um tratamento curto de 8 semanas é suficiente para melhorar significativamente a taxa de resolução clínica, com 45,4% de resolução observada contra 33,3% no grupo placebo. Por fim, apesar da referida contraindicação teórica, estudos demonstram que nos doentes elegíveis, quer sejam oncológicos ou osteoporóticos, estes tratamentos de curta duração não provocaram complicações oncológicas graves, nem o aparecimento ou agravamento de cancros pré-existentes (Sim et al., 2020).

4.4.2 Pentoxifilina e tocoferol (protocolo PENTO)

A pentoxifilina (PTX), derivado da metilxantina e inibidor não seletivo da fosfodiesterase, melhora o fluxo sanguíneo periférico por meio da vasodilatação, da redução da viscosidade sanguínea e do aumento da flexibilidade eritrocitária. Inibe igualmente a agregação plaquetária e reduz a inflamação e a fibrose tecidual (Da Silva et al., 2024).

O tocoferol, uma isoforma da vitamina E, atua como antioxidante, protegendo as membranas celulares da peroxidação lipídica e inibindo parcialmente o TGF- β 1, limitando assim os danos relacionados com o stress oxidativo, a necrose e a fibrose (Da Silva et al., 2024).

A associação da PTX e do tocoferol, conhecida como protocolo PENTO, constitui uma alternativa não invasiva eficaz no tratamento da MRONJ. A sua sinergia farmacológica promove a remodelação óssea, a angiogénese e a redução da inflamação, induzindo a neoformação óssea e a cicatrização com uma intervenção cirúrgica mínima. O protocolo também alivia a dor, o eritema, a purulência e a parestesia, sendo ao mesmo tempo bem tolerado (Da Silva et al., 2024).

4.4.3 L-PRF e BMP-2: sinergia regenerativa

O L-PRF (fibrina rica em plaquetas e leucócitos) é um concentrado plaquetário autólogo obtido por centrifugação imediata do sangue do paciente sem anticoagulante, sendo que este processo de coagulação natural resulta numa matriz de fibrina estável que incorpora plaquetas, leucócitos, citocinas e células estaminais circulantes (Park et al., 2016)

Do ponto de vista clínico, o L-PRF promove a hemostasia, previne a deiscência gengival e contribui para a cicatrização dos tecidos moles e duros (Cano-Durán et al., 2017). A sua matriz de fibrina dissolve-se lentamente, garantindo uma libertação prolongada de fatores de crescimento (incluindo o VEGF), citocinas e leucócitos com propriedades anti-infecciosas e imunorreguladoras, o que acelera a cicatrização epitelial e favorece a vascularização tecidual. No entanto, a ausência natural de proteínas morfogenéticas ósseas no L-PRF limita o seu potencial terapêutico direto sobre a componente óssea da MRONJ (Cano-Durán et al., 2017; Park et al., 2016).

A BMP-2 (Proteína morfogenética óssea tipo 2) é uma proteína recombinante pertencente à superfamília dos fatores de crescimento de transformação β (TGF- β). É amplamente reconhecida em cirurgia pelas suas importantes propriedades osteoindutoras, o que significa que estimula a diferenciação e a proliferação dos

osteoblastos para formar osso novo (Hernando-Calzado et al., 2026; Park et al., 2016).

A BMP-2 vem colmatar a limitação do L-PRF, estimulando diretamente a regeneração óssea (Hernando-Calzado et al., 2026; Park et al., 2016). A matriz de fibrina estável do L-PRF constitui um suporte fisiológico natural para reter o BMP-2 e garantir a sua libertação progressiva e direcionada ao nível da lesão. Esta aplicação simultânea estimula, assim, tanto a cicatrização dos tecidos moles como a reestruturação óssea em profundidade (Park et al., 2016).

Imediatamente antes da intervenção, são colhidos 20 mL de sangue do doente sem anticoagulante e imediatamente centrifugados para obter as membranas de L-PRF. Durante a cirurgia, após a curetagem do osso necrosado até à obtenção de sangramento fresco, são colocadas esponjas de colagénio reabsorvíveis embebidas em BMP-2 em contacto direto com a superfície óssea, sendo depois cobertas pelas membranas de L-PRF antes do encerramento primário do retalho mucoperióstico (Park et al., 2016).

4.4.4 Laser de baixa intensidade (LLLT): bioestimulação e aplicações clínicas

A LLLT (Terapia a Laser de Baixa Intensidade) é um método não invasivo que atua alterando o metabolismo celular, nomeadamente ao estimular a produção de energia (ATP), o que favorece a reparação tecidular por meio da bioestimulação (Zheng et al., 2023; Bitonti et al., 2025). Este processo traduz-se num aumento da síntese de colagénio, na proliferação de fibroblastos e na revascularização da zona tratada (Minamisako et al., 2016; Zheng et al., 2023). No plano imunitário, reduz os mediadores pró-inflamatórios (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Exerce também propriedades analgésicas e favorece a reabsorção dos edemas.

No contexto da MRONJ, particularmente em doentes sob tratamento com bisfosfonatos, a LLLT acelera a migração das células epiteliais para garantir um rápido fechamento da mucosa, restaurando assim uma barreira protetora contra as bactérias orais (Zheng et al., 2023; Bitonti et al., 2025). Contribui igualmente para a regeneração óssea, reativando os osteoclastos e estimulando a produção de osteocalcina (Zheng et al., 2023).

Pode ser utilizada em diferentes contextos:

- Na prevenção: Aplicada antes e depois de uma intervenção (extracção) de risco em doentes sob tratamento com bisfosfonatos, estimula a cicatrização (Bitonti et al., 2025).
- No tratamento curativo: Utilizada em complemento de antibióticos, cirurgia e PDT (terapia fotodinâmica), é particularmente eficaz nas fases precoces (I e II) (Bitonti et al., 2025; Minamisako et al., 2016).
- Na manutenção: Sessões regulares de manutenção consolidam a reparação tecidual e previnem recidivas (Minamisako et al., 2016).

4.4.5 Oxigenoterapia hiperbárica (OHB)

A oxigenoterapia hiperbárica (HBO, de Hyperbaric Oxygen, ou OHB em português) é um tratamento médico que consiste em colocar o paciente numa câmara pressurizada (geralmente entre 2,0 e 3,0 atmosferas absolutas) onde inala 100% de oxigénio puro. Esta terapia é utilizada há muitos anos devido à sua eficácia em melhorar o fornecimento de oxigénio ao organismo e em promover a cicatrização dos tecidos (Anand et al., 2024).

Esta elevada concentração de oxigénio reduz a inflamação e mobiliza as células estaminais. Também promove a formação de novos vasos sanguíneos e de colagénio, o que acelera a reparação dos tecidos (Anand et al., 2024; Fosen & Thom, 2014).

No contexto da MRONJ, a HBO oferece vários benefícios clínicos. Reduz significativamente a dor, melhora a cicatrização e diminui o recurso a intervenções cirúrgicas invasivas (Anand et al., 2024). A OHB posiciona-se, assim, como uma modalidade primária em associação com a suspensão dos bisfosfonatos e a toma de antibióticos ou como adjuvante, na sequência de um desbridamento cirúrgico (Anand et al., 2024).

4.4.6 Resultados comparativos e perspetiva crítica sobre a evidência disponível

A meta-análise de Lobekk et al. (2021) relata uma taxa de sucesso de 62,1 % para a cirurgia contra 28,8 % para o tratamento conservador, embora a baixa qualidade global dos estudos (heterogeneidade, enviesamento, falta de protocolos) torne esta diferença estatisticamente não significativa (Lobekk et al., 2021).

Convém, no entanto, notar que o sucesso terapêutico depende da doença primária e da duração do tratamento antirreabsortivo. Com efeito, os doentes que recebem doses elevadas (geralmente para cancros) apresentam antecedentes médicos mais complexos e múltiplas comorbidades, o que complica consideravelmente a sua recuperação nas fases avançadas da doença (Lobekk et al., 2021) .

Estes resultados explicam-se pelo facto de o sucesso terapêutico depender fortemente da doença primária e da duração do tratamento antirreabsortivo. Com efeito, os doentes que recebem doses elevadas (geralmente para cancros) apresentam antecedentes médicos mais complexos e múltiplas comorbidades, o que complica consideravelmente a sua recuperação nas fases avançadas da doença.

Di Fede et al. (2021) relatam ainda uma taxa de sucesso média de 83% ao longo de 11 meses para o teriparatida, 87% ao longo de 12 meses para o laser, 90–100% ao longo de 22 meses para o ozono e 100% ao longo de 3 meses para a combinação BMP-2 + teriparatida. Estes números refletem a taxa de sucesso observada nos doentes tratados, mas não provêm de estudos com grupo de controlo para cada adjuvante considerado individualmente.

Goker et al. (2021), numa revisão sistemática narrativa (118 artigos, PubMed/Scopus/Cochrane), confirmam qualitativamente a eficácia do laser, do ozono e dos concentrados plaquetários.

5. Estratégias de prevenção e gestão do risco de MRONJ

5.1 Identificação de doentes de risco

5.1.1 Indicações de alto risco: cancro ósseo metastático e mieloma múltiplo

Os doentes oncológicos tratados com bisfosfonatos ou denosumab em doses oncológicas constituem o grupo de maior risco, com uma incidência de MRONJ estimada entre 1% e 9%, podendo atingir 18% em casos de longa duração com zoledronato (Ruggiero et al., 2022). O mieloma múltiplo e o cancro ósseo metastático representam as indicações de maior exposição, sendo o risco agravado pela utilização concomitante de agentes antirreabsortivos e antiangiogénicos (Byrne et al., 2024).

5.1.2 Indicações de baixo risco: osteoporose

Nos doentes com osteoporose, o risco de MRONJ é significativamente inferior, estimado entre 0,02% e 0,05% para os bisfosfonatos e até 0,3% para o denosumab após dez anos, devido às doses e frequências de administração consideravelmente mais baixas (Ruggiero et al., 2022).

5.1.3 Avaliação sistémica e fatores de risco associados

A avaliação sistémica do doente deve contemplar um conjunto de fatores de risco com reconhecimento sólido nas principais diretrizes internacionais, nomeadamente o uso de corticosteroides, de agentes antiangiogénicos, a presença de diabetes mellitus não controlada, os estados de imunossupressão e o tabagismo. Estes fatores devem ser identificados e geridos precocemente pela equipa multidisciplinar, dado o seu papel potenciador no desenvolvimento da MRONJ. As infeções dentárias e o estado periodontal constituem igualmente cofatores locais relevantes. A eliminação de focos infecciosos e a sua otimização antes e durante qualquer terapia antirreabsortiva é uma medida preventiva amplamente recomendada (Byrne et al., 2024; Ruggiero et al., 2022).

5.2 Balanço buco-dentário pré e pós-terapêutico

Existe um forte consenso internacional sobre a necessidade de um exame dentário completo antes da introdução de agentes antirreabsortivos, incluindo o exame periodontal, radiografias e o tratamento de dentes com mau prognóstico, coordenado entre o dentista e o oncologista (Patel & Seoudi, 2024). Nos doentes oncológicos, os procedimentos cirúrgicos necessários devem ser realizados antes do início do tratamento, enquanto se aguarda a cicatrização da mucosa, uma abordagem preventiva estruturada que visa reduzir a incidência de MRONJ (Ruggiero et al., 2022; Yoneda et al., 2017).

Nos doentes de baixo risco (osteoporose), o exame oral pode ser realizado nos seis meses que antecedem o início do tratamento; nos doentes oncológicos, deve ocorrer o mais cedo possível (Patel & Seoudi, 2024).

Uma vez iniciado o tratamento, as consultas dentárias de controlo devem ser realizadas a cada três a seis meses (Patel & Seoudi, 2024; Yarom et al., 2019), com promoção ativa da higiene oral. Em doentes de alto risco, a implementação de um acompanhamento trimestral está associada a uma redução de 2,59 vezes do risco de MRONJ (Byrne et al., 2024).

A educação do paciente deve incluir instruções de higiene oral reforçada, incentivo à cessação tabágica e orientação para comunicar imediatamente qualquer dor ou exposição óssea. Este compromisso e esta comunicação devem ser reforçados em cada consulta ao longo do tratamento antirreabsortivo (Ruggiero et al., 2022; Yarom et al., 2019).

5.3 Interrupção temporária do tratamento: eficácia não comprovada e riscos sistémicos

A «drug holiday» (ou janela terapêutica) refere-se à interrupção temporária de um tratamento com medicamentos antirreabsortivos durante uma intervenção dentária, com o objetivo suposto de prevenir ou tratar a MRONJ (Ottesen et al., 2020).

Em resumo, os estudos demonstram que esta prática é, globalmente, ineficaz e desaconselhada.

As investigações não comprovam que a suspensão do tratamento reduza o risco de ocorrência de MRONJ. No caso dos bisfosfonatos, esta pausa é mesmo considerada inútil do ponto de vista farmacológico, uma vez que a sua meia-vida no tecido ósseo ultrapassa os 10 anos (Kawahara et al., 2021; Ottesen et al., 2020).

Interromper estes medicamentos, especialmente em doentes com cancro, é perigoso. Isso aumenta o risco de complicações graves, tais como a progressão de metástases ósseas, o aparecimento de novas fraturas ou o regresso da dor.

Não há qualquer justificação para interromper o tratamento de forma sistemática antes de uma cirurgia dentária (Ottesen et al., 2020). A decisão de interromper os inibidores da reabsorção óssea não cabe apenas ao dentista: deve ser tomada em conjunto pelo oncologista e pelo cirurgião oral, em função do fármaco, da dose e do estado geral do doente.

Muitas diretrizes, como as da MASCC/ISOO/ASCO, AAOMS e SDCEP, desaconselham a implementação de uma «pausa terapêutica». Além disso, as recomendações que contemplam essa pausa terapêutica baseiam-se apenas em pareceres de especialistas em casos específicos, em vez de estudos clínicos baseados em evidências (Patel & Seoudi, 2024).

III. . Conclusão

A osteonecrose maxilar associada a medicamentos continua a ser uma complicação grave, cuja etiologia ainda não é totalmente conhecida. A sua fisiopatologia multifatorial, que envolve a supressão da remodelação óssea, a alteração da angiogênese mediada pelo VEGF, a toxicidade epitelial e a desregulação imunológica, permanece parcialmente elucidada. Duas décadas após a primeira descrição de Marx em 2003, a investigação progrediu, no entanto, consideravelmente, oferecendo hoje aos clínicos um arsenal terapêutico diversificado e uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos.

As estratégias terapêuticas disponíveis abrangem um amplo espectro, que vai desde o tratamento conservador, incluindo a antibiótica direcionada, a analgesia e os cuidados de suporte, até às intervenções cirúrgicas graduadas de acordo com o estágio, passando por abordagens adjuvantes promissoras, como a teriparatida, o protocolo PENTO, o L-PRF associado à BMP-2, a LLLT e a oxigenoterapia hiperbárica. Estas últimas abrem perspectivas terapêuticas reais, embora a sua integração na prática corrente ainda exija ensaios clínicos aleatórios controlados de alta qualidade. Colmatar esta lacuna metodológica representa um dos desafios mais estimulantes para a investigação nos próximos anos.

As divergências persistentes entre as principais diretrizes internacionais, nomeadamente no que diz respeito ao papel da cirurgia nos estágios precoces, ao reconhecimento do estágio 0 ou à indicação da antibioticoterapia profilática, ilustram a vivacidade do debate científico em torno desta patologia. Longe de ser um obstáculo, estas discussões testemunham um domínio em plena maturação, e a elaboração de uma diretriz internacional unificada, baseada numa síntese sistemática e regularmente atualizada, constitui uma ambição coletiva ao alcance da comunidade científica.

No plano diagnóstico, os avanços são particularmente encorajadores. A CBCT, com uma sensibilidade de 87% contra 26% para a OPT, transformou a deteção precoce e o planeamento cirúrgico. A inteligência artificial abre agora perspectivas adicionais notáveis: os algoritmos de aprendizagem automática já são capazes de identificar sinais precursores de MRONJ em imagens CBCT e panorâmicas antes de qualquer manifestação clínica, reduzindo assim o risco de

subdiagnóstico. Aliadas à imagiologia funcional 3D, estas ferramentas anunciam uma medicina de precisão na qual a MRONJ poderá ser detetada, estratificada e tratada muito mais precocemente do que atualmente.

A prevenção continua a ser o pilar mais eficaz e consensual da gestão da MRONJ. Assenta num conjunto de medidas complementares cujo impacto está comprovado: a realização de um exame buco-dentário completo antes do início de qualquer tratamento antirreabsortivo, a sanificação dos focos infecciosos dentários e periodontais, a promoção ativa da higiene oral ao longo de todo o tratamento, bem como a educação do doente sobre os sinais de alerta a ter em conta. Recomenda-se um acompanhamento regular a cada três a seis meses, e o acompanhamento trimestral em pacientes de alto risco está associado a uma redução do risco de desenvolver a doença. Para serem plenamente eficazes, estas medidas requerem uma coordenação interdisciplinar reforçada entre o médico prescritor, o dentista e o cirurgião oral e maxilofacial. Esta colaboração, baseada numa comunicação regular, numa decisão partilhada e numa visão global do doente, constitui uma condição concreta e indispensável para a qualidade do tratamento. É precisamente esta articulação entre especialidades, apoiada pelos avanços diagnósticos e terapêuticos em curso, que permitirá melhorar de forma sustentável o tratamento de uma patologia tão complexa como a MRONJ.

IV. Bibliografia

Aflibercept : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/aflibercept-23593.html>

Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, Shigeta T, Hasegawa T, Komori T. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2018 Oct 16;22(4):369–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10006-018-0732-8>

AlRowis R, Aldawood A, AlOtaibi M, Alnasser E, AlSaif I, Aljaber A, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. *The Saudi Dental Journal* [Internet]. 2022 Jan 19;34(3):202–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.01.003>

Anand R, Kumar Y, Bhagat N, Chakarvarty K, Jaiswal Y. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the jaws with hyperbaric oxygen therapy: a case report. *Cureus* [Internet]. 2024 Oct 6;16(10):e70940. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.70940>

Aslan E, Onem E, Mert A, Baksi BG. Qualitative radiographic characteristics of MRONJ-affected bone in oral and parenteral drug administration: comparison of panoramic radiography and cone-beam CT. *BMC Oral Health* [Internet]. 2025 Jul 2;25(1):1068. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06463-8>

Avastin : EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency. 2009. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_en.pdf

Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone* [Internet]. 2010 Dec 10;48(4):677–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>

Bitonti V, Franco R, Cigni L, Familiari D, Gravili G, Vazzana G, et al. Low-Level laser therapy in the management of Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2025 Jun 23;14(13):4441. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm14134441>

Breeland G, Aktar A, Patel BC. Anatomy, head and neck, mandible [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532292/>

Brzak BL, Aleksijević LH, Vindiš E, Kordić I, Granić M, Juras DV, et al. Osteonecrosis of the jaw. *Dentistry Journal* [Internet]. 2023 Jan 9;11(1):23. Available from: <https://doi.org/10.3390/dj11010023>

Byrne H, O'Reilly S, Weadick CS, Brady P, Ríordáin RN. How we manage medication-related osteonecrosis of the jaw. *European Journal of Medical Research* [Internet]. 2024 Aug 2;29(1):402. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-024-01912-6>

Cano-Duran J, Pena-Cardelles J, Ortega-Concepcion D, Paredes-Rodriguez V, Garcia-Riart M, Lopez-Quiles J. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry* [Internet]. 2017 Jan 1;9(8):0. Available from: <https://doi.org/10.4317/jced.54154>

Chalem M, Medina A, Sarmiento AK, Gonzalez D, Olarte C, Pinilla E, et al. Therapeutic approach and management algorithms in medication-related osteonecrosis of the jaw (MONJ): recommendations of a multidisciplinary group of experts. *Archives of Osteoporosis* [Internet]. 2020 Jul 4;15(1):101. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00761-0>

Clou E, Luque Y. Anti-angiogéniques : mécanisme d'action et néphrotoxicité. *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. 2021 Nov 24;18(1):1–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2021.08.004>

Correia JA, Lóio A, Furtado IA, Capelo A, Caldas C, Santos N, et al. Anatomical factors in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Annals of Medicine* [Internet]. 2021 Apr 1;53(sup1). Available from: <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1897445>

Cremers S, Drake MT, Ebetino FH, Bilezikian JP, Russell RGG. Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2019 Jan 16;85(6):1052–62. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>

Da Silva MLO, Coutinho AVM, Melo BPC, Júnior MDM. Uso da pentoxifilina e do tocoferol para tratamento da osteonecrose medicamentosa dos maxilares. *Revista Da Faculdade De Odontologia - UPF* [Internet]. 2024 Jun 18;29(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v29i1.15891>

Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2021 Aug 10;18(16):8432. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18168432>

Di Fede O, Panzarella V, Mauceri R, Fusco V, Bedogni A, Lo Muzio L, et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw: New Paradigm of Primary Prevention. *BioMed Research International* [Internet]. 2018 Sep 16;2018:1–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306086/>

Ferreira LDS, Abreu LG, Calderipe CB, Martins MD, Schuch LF, Vasconcelos ACU. Is teriparatide therapy effective for medication-related osteonecrosis of

the jaw? A systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis International* [Internet]. 2021 Jul 31;32(12):2449–59. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06078-z>

Fosen KM, Thom SR. Hyperbaric oxygen, vasculogenic stem cells, and wound healing. *Antioxidants and Redox Signaling* [Internet]. 2014 Apr 14;21(11):1634–47. Available from: <https://doi.org/10.1089/ars.2014.5940>

Frutuoso F, Freitas F, Vilares M, Francisco H, Marques D, Caramês J, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the jaw: A Systematic Review of case Reports and case series. *Diseases* [Internet]. 2024 Sep 9;12(9):205. Available from: <https://doi.org/10.3390/diseases12090205>

Ganesan K, Goyal A, Roane D. Bisphosphonate [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470248/>

Gaudy JF, Cannas B, Gillot L, Gorce T, Charrier JL. Atlas d'anatomie implantaire. Elsevier Masson; 2011.

Goker F, Grecchi E, Grecchi F, Francetti L, Del Fabbro M. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). A systematic review. *PubMed* [Internet]. 2021 Mar 1;25(6):2662–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33829453>

Guo Y, Guo C. Enhancement of bone perfusion through cortical perforations to improve healing of medication-related osteonecrosis of the jaw: a retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2020 Oct 3;50(6):740–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2020.07.036>

Halimi JM, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, Guetz GD, et al. Effets vasculaires et rénaux des médicaments anti-angiogéniques : recommandations françaises pour la pratique (SN, SFHTA, APNET, FFCD). *Néphrologie & Thérapeutique* [Internet]. 2008 Nov 22;4(7):602–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2008.10.002>

Hernando-Calzado L, Bauer-González A, Cobo-Vázquez CM, Meniz-García C, López-Quiles J, Martínez-Pereda CM. Use of bmps as a treatment for medication-related maxillary osteonecrosis (mronj): a systematic review. *Acta Odontologica Scandinavica* [Internet]. 2026 Feb 4;85:67–74. Available from: <https://doi.org/10.2340/aos.v85.45323>

Hildebrand GK, Patel P, Kasi A. Denosumab [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535388/>

Hoong CWS, Saul D, Khosla S, Sfeir JG. Advances in the management of osteoporosis. *BMJ* [Internet]. 2025 Jul 30;390:e081250. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-081250>

Hu K, Olsen BR. The roles of vascular endothelial growth factor in bone repair and regeneration. *Bone* [Internet]. 2016 Jun 26;91:30–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.013>

Huang JF, Shen J, Li X, Rengan R, Silvestris N, Wang M, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: a large population-based study. *Annals of Translational Medicine* [Internet]. 2020 Apr 1;8(7):482. Available from: <https://doi.org/10.21037/atm.2020.03.55>

Jeanneton P, De Barros A, Alshehri S, Poulet V, Cavallier Z, Prevost A, et al. Arterial vascularization of the mandible and soft tissues. *Anatomic study. Surgical and Radiologic Anatomy* [Internet]. 2024 Jun 18;46(8):1219–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00276-024-03320-1>

Jelin-Uhlig S, Weigel M, Ott B, Imirzalioglu C, Howaldt HP, Böttger S, et al. Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the jaw and oral microbiome: clinical risk factors, pathophysiology and treatment options. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2024 Jul 24;25(15):8053. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms25158053>

Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J y. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International* [Internet]. 2018 Oct 15;30(1):3–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>

Kawahara M, Kuroshima S, Sawase T. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry* [Internet]. 2021 May 13;7(1):47. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the jaw: a Systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2014 Nov 21;30(1):3–23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the jaw: a Systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research* [Internet]. 2014 Nov 21;30(1):3–23. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>

Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 2009 Mar 1;36(3):478–90. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080759>

Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of Rheumatology* [Internet]. 2009 Mar 1;36(3):478–90. Available from: <https://doi.org/10.3899/jrheum.080759>

Kim JW, Kong KA, Kim SJ, Choi SK, Cha IH, Kim MR. Prospective biomarker evaluation in patients with osteonecrosis of the jaw who received bisphosphonates. *Bone* [Internet]. 2013 Aug 14;57(1):201–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2013.08.005>

Kim JW, Kwak MK, Han JJ, Lee ST, Kim HY, Kim SH, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Journal of Bone Metabolism* [Internet]. 2021 Nov 30;28(4):279–96. Available from: <https://doi.org/10.11005/jbm.2021.28.4.279>

Ko YY, Yang WF, Leung YY. The role of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the diagnosis and clinical management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Diagnostics* [Internet]. 2024 Aug 6;14(16):1700. Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161700>

Kolokythas A, Karras M, Collins E, Flick W, Miloro M, Adami G. Salivary biomarkers associated with bone deterioration in patients with Medication-Related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2015 Mar 29;73(9):1741–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.03.034>

Lee K, Kim K, Kim JY, Kim J, Kang Y, Kim YH, et al. Mechanisms underlying Medication-Related osteonecrosis of the jaw. *Oral Diseases* [Internet]. 2024 Nov 18;31(4):1073–83. Available from: <https://doi.org/10.1111/odi.15198>

Liu FC, Luk KC, Chen YC. Risk comparison of osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients treated with bisphosphonates vs. denosumab: a multi-institutional retrospective cohort study in Taiwan. *Osteoporosis International* [Internet]. 2023 Jun 16;34(10):1729–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06818-3>

Lobekk OK, Dijkstra W, Pedersen TØ. Surgical vs conservative treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A complex systematic review and meta-analysis. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology and Oral Radiology* [Internet]. 2021 Sep 20;132(6):671–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2021.09.009>

Lu J, Hu D, Zhang Y, Ma C, Shen L, Shuai B. Current comprehensive understanding of denosumab (the RANKL neutralizing antibody) in the treatment of bone metastasis of malignant tumors, including pharmacological mechanism and clinical trials. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2023 Feb 13;13:1133828. Available from: <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1133828>

Manole MC, Nicoară M, Burde AV, Hedeşiu I, Bele DN, Hedeşiu M, et al. Imaging Modalities in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Narrative Review of Diagnostic Findings and Staging. *Medicina* [Internet]. 2025 Aug 31;61(9):1578. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina61091578>

Marcianò A, Rubino E, Peditto M, Mauceri R, Oteri G. Oral Surgical Management of bone and soft tissues in MRONJ Treatment: a decisional tree. *Life* [Internet]. 2020 Jun 29;10(7):99. Available from: <https://doi.org/10.3390/life10070099>

Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2003 Sep 1;61(9):1115–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1)

Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Cordeiro MMR, Grando LJ. Medication-Related Osteonecrosis of jaws: A Low-Level laser therapy and Antimicrobial photodynamic therapy case approach. *Case Reports in Dentistry* [Internet]. 2016 Jan 1;2016:1–4. Available from: <https://doi.org/10.1155/2016/6267406>

Moreno-Rabié C, Gaêta-Araujo H, Oliveira-Santos C, Politis C, Jacobs R. Early imaging signs of the use of antiresorptive medication and MRONJ: a systematic review. *Clinical Oral Investigations* [Internet]. 2020 Jul 6;24(9):2973–89. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03423-0>

Ottesen C, Schiodt M, Gotfredsen K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon* [Internet]. 2020 Apr 1;6(4):e03795. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03795>

Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in Bisphosphonate-Related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2009 Feb 22;67(3):589–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.09.028>

Park JH, Kim JW, Kim SJ. Does the addition of bone morphogenetic protein 2 to Platelet-Rich fibrin improve healing after treatment for Medication-Related osteonecrosis of the jaw? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2016 Dec 10;75(6):1176–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.12.005>

Patel N, Seoudi N. Management of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw: An Overview of National and International guidelines. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* [Internet]. 2024 Sep 6;62(10):899–908. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.08.008>

Poirot G, Delattre J, Palot C, Flament J. The inferior alveolar artery in its bony course. *Surgical and Radiologic Anatomy* [Internet]. 1986 Dec 1;8(4):237–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/bf02425073>

Proff P, Römer P. The molecular mechanism behind bone remodelling: a review. *Clinical Oral Investigations* [Internet]. 2009 Mar 24;13(4):355–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0268-2>

PROLIA 60 mg sol inj en seringue préremplie - VIDAL [Internet]. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/prolia-60-mg-sol-inj-en-seringue-preremplie-99478.html>

Ramesh H, Navabalan V, Natarajan A. Bisphosphonates-what's new? International Journal of Basic & Clinical Pharmacology [Internet]. 2022 Oct 27;11(6):664. Available from: <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20222754>

Ristow O, Rückschloß T, Schnug G, Moratin J, Bleymehl M, Zittel S, et al. Comparison of Different Antibiotic Regimes for Preventive Tooth Extractions in Patients with Antiresorptive Intake—A Retrospective Cohort Study. Antibiotics [Internet]. 2023 Jun 1;12(6):997. Available from: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12060997>

Roato I, Mauceri R, Notaro V, Genova T, Fusco V, Mussano F. Immune dysfunction in Medication-Related osteonecrosis of the jaw. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2023 Apr 27;24(9):7948. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijms24097948>

Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2022 Feb 21;80(5):920–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2014 May 5;72(10):1938–56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery [Internet]. 2004 Apr 23;62(5):527–34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>

Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. Bone [Internet]. 2011 May 3;49(1):2–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Annals of Oncology [Internet]. 2011 Oct 11;23(5):1341–7. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>

Saka B, Wree A, Henkel KO, Anders L, Gundlach KKH. Blood supply of the mandibular cortex: an experimental study in Göttingen minipigs with special reference to the condyle. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery [Internet]. 2002 Feb 1;30(1):41–5. Available from: <https://doi.org/10.1054/jcms.2001.0257>

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw [Internet]. Dental Clinical Guidance. Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme; 2017. Available from: <https://www.sdcep.org.uk>

Seluki R, Seluki M, Vaitkeviciene I, Jagelaviciene E. Comparison of the Effectiveness of Conservative and Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a Systematic Review. Journal of Oral and Maxillofacial Research [Internet]. 2023 Dec 31;14(4):e1. Available from: <https://doi.org/10.5037/jomr.2023.14401>

Shamoian M. RANKL/RANK/OPG axis [Internet]. 2026 [cited 2026 Jun 15]. Available from: <https://app.biorender.com/profile/template/details/t-65f445aeeb83a2b59d001295-ranklrankopg-axis>

Sharma S, Shankar R, Kiran BSR, Breh R, Sarangi S, Upadhyay AK. A Narrative review of osteonecrosis of the jaw: What a clinician should know. Cureus [Internet]. 2023 Dec 27;15(12):e51183. Available from: <https://doi.org/10.7759/cureus.51183>

Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Hjelle CP, et al. Teriparatide promotes bone healing in Medication-Related Osteonecrosis of the jaw: a Placebo-Controlled, randomized trial. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2020 Jul 2;38(26):2971–80. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.19.02192>

Sorafenib : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sorafenib-22816.html>

Soriano RM, Brizuela M. Anatomy, head and neck, Maxilla [Internet]. StatPearls - NCBI Bookshelf. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538527/>

Sunitinib Accord : EPAR - Product Information. EUROPEAN MEDICINES AGENCY; 2021.

Sunitinib : substance active à effet thérapeutique - VIDAL [Internet]. VIDAL. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/sunitinib-22814.html>

Suyama K, Otsuru M, Nakamura N, Morishita K, Miyoshi T, Omori K, et al. Bone resection methods in medication-related osteonecrosis of the jaw in the mandible: An investigation of 206 patients undergoing surgical treatment. Journal of Dental Sciences [Internet]. 2023 Oct 13;19(3):1758–69. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jds.2023.10.007>

The clinical significance of age changes in the vascular supply to the mandible [Internet]. PubMed. 1981. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6807911/>

Trzeciak M, Michalczak M, Niziolek M, Lipski M, Musiał A, Skrzat J, et al. The surgical anatomy of the inferior alveolar nerve: a meta-analysis with clinical implications. *Folia Morphologica* [Internet]. 2023 Oct 31;83(3):509–16. Available from: <https://doi.org/10.5603/fm.97459>

Udeabor SE, Heselich A, Al-Maawi S, Alqahtani AF, Sader R, Ghanaati S. Current knowledge on the healing of the extraction socket: A narrative review. *Bioengineering* [Internet]. 2023 Sep 29;10(10):1145. Available from: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10101145>

Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, López-Ortega K. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. *CES Odontologia* [Internet]. 2018 Dec 1;31(2):48–63. Available from: <https://doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5>

Watanabe S, Nakajima K, Kinuya S. ☆Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (5), utility of bone scintigraphy and 18F-FDG PET/CT in early detection and risk assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw (secondary publication). *Japanese Dental Science Review* [Internet]. 2019 Mar 20;55(1):76–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2018.12.002>

West M. Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw [Internet]. 2024 Feb. Available from: https://www.sdcep.org.uk/media/eefo3ngn/sdcep-mronj-surveillance-review-report_march-2024.pdf

Wolf KT, Brokaw EJ, Bell A, Joy A. Variant inferior alveolar nerves and implications for local anesthesia. *Anesthesia Progress* [Internet]. 2016 Jan 1;63(2):84–90. Available from: <https://doi.org/10.2344/0003-3006-63.2.84>

XGEVA 120 mg sol inj - VIDAL [Internet]. VIDAL. 2026. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/xgeva-120-mg-sol-inj-108977.html>

Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 Jul 22;37(25):2270–90. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.19.01186>

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism* [Internet]. 2016 Dec 29;35(1):6–19. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00774-016-0810-7>

Zhang W, Gao L, Ren W, Li S, Zheng J, Li S, et al. The role of the immune response in the development of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2021 Feb 25;12:606043. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7947359/>

Zheng Y, Dong X, Chen S, He Y, An J, Liu M, et al. Low-level laser therapy prevents medication-related osteonecrosis of the jaw-like lesions via IL-1RA-mediated primary gingival wound healing. BMC Oral Health [Internet]. 2023 Jan 10;23(1):14. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12903-022-02678-1>

Zielińska M, Pacholak A, Burlaga N, Chmielewska E, Voelkel A, Kaczorek E. Determination of bisphosphonate properties in terms of bioavailability, bone affinity, and cytotoxicity. Pharmacological Reports [Internet]. 2024 Jul 15;76(5):1160–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00624-2>

Zirk M, Wenzel C, Buller J, Zöller JE, Zinser M, Peters F. Microbial diversity in infections of patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. Clinical Oral Investigations [Internet]. 2018 Oct 1;23(5):2143–51. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2655-z>