

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CBCT: MEIO COMPLEMENTAR DECISIVO PARA PACIENTES COM OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA

Trabalho submetido por
Margarida Piteira Carvalho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

setembro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

CBCT: MEIO COMPLEMENTAR DECISIVO PARA PACIENTES COM OSTEONECROSE MEDICAMENTOSA

Trabalho submetido por
Margarida Piteira Carvalho
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor Pedro Abecasis

setembro de 2025

DEDICATÓRIA

Aos meus pais

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Doutor Pedro Abecasis, pela disponibilidade inigualável e orientação ao longo deste último ano com a elaboração deste projeto. Agradeço por todos os conhecimentos que me transmitiu e pela confiança que depositou em mim e nas minhas capacidades.

À Egas Moniz, que foi casa durante 5 anos, que me fez crescer, que me proporcionou um ambiente académico incomparável e um ambiente profissional da mesma dimensão.

À minha família por ser o porto seguro que me permitiu crescer durante este percurso. Aos meus pais por todo o esforço, dedicação e paciência que tiveram nesta grande jornada que fizeram comigo. Cheguei onde quis, tornei-me no que sou graças a vocês. Tudo isto que é meu, é na verdade nosso. Aos meus tios por acreditarem em mim e terem o dom da palavra que tantas vezes foi ouro.

Ao meu irmão, por ser a força de viver e me desafiar de formas que nunca imaginei serem possíveis.

À Maria, por ser tudo o que uma melhor amiga poderia ser e muito mais, muitas vezes sem o saber foi uma estrelinha que guiava o caminho.

Ao António e à Box 41, por me ensinar a trabalhar em equipa e acima de tudo pela honestidade nestes últimos dois anos, sem dúvida um apoio muitas vezes escondido mas sempre presente.

Aos Moscãoteiros, Isabel, Tiago, Mariana e Gonçalo, por me formarem, me ensinarem que o trabalho fica mais fácil com a amizade e se terem tornado casa mesmo após saída. Aos Guardians, Lota, Ricky e Martim, por me fazerem perder a cabeça e me mostrarem que o compromisso é para ser cumprido. Aos Five Guys, Joana e Maria, por serem tudo o que imaginei, por serem o ombro amigo, por serem os irmãos que tinha fora de casa, tudo foi sempre mais fácil com vocês.

À Carolina, por ser muito mais do que uma madrinha, por ser um guia durante 5 anos. À Alina e à Nina por me ensinarem as bases que precisei para crescer. À Marques, à Filipa, à Joana e ao Pedro por estarem sempre lá e tornarem a Medicina Dentária mais fácil e mais bonita, não teria chegado onde cheguei sem vocês nesta caminhada.

À Missão País Egas Moniz por me ensinar que todos temos um propósito e me deixar contribuir com um pedaço meu.

À menina dos meus olhos, segunda casa, AAIUEM. Por me ter feito crescer, por me ter ensinado tanto, por me ter dado os melhores amigos e os melhores anos académicos que poderia ter. Naquelas paredes muitas vezes encontrei calma no meio da tempestade, muitas vezes foi o propósito de levantar da cama. Tornámo-nos maiores e melhores juntas, passámos tempos difíceis, mas até nas horas infinitas de reuniões, o tempo parecia voar. Quem corre por gosto não cansa.

RESUMO

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares (MRONJ) é uma complicação rara, mas clinicamente relevante, associada principalmente à utilização de fármacos anti-reabsortivos, como os bifosfonatos e o denosumab, bem como a agentes antiangiogénicos. Esta condição caracteriza-se pela exposição óssea persistente, dor, infecção recorrente e significativa deterioração da qualidade de vida dos pacientes. A sua patogénese envolve mecanismos multifatoriais, incluindo remodelação óssea anormal, fatores sistémicos e predisposições individuais, o que dificulta o diagnóstico precoce e o planeamento terapêutico.

A imagiologia desempenha um papel fundamental na avaliação da patologia descrita. A radiografia panorâmica representa o exame inicial, mas possui limitações na deteção de alterações precoces. A tomografia computadorizada de feixe cónico (CBCT) destaca-se como a técnica de eleição, permitindo uma análise tridimensional de elevada resolução, capaz de identificar alterações ósseas iniciais, como espessamento da lâmina dura, alargamento do espaço do ligamento periodontal e áreas de osteoesclerose. Além disso, possibilita avaliar a extensão das lesões, o envolvimento de estruturas adjacentes e o acompanhamento pós-terapêutico, sendo, portanto, uma ferramenta indispensável no diagnóstico diferencial e no estadiamento da doença.

Assim, o CBCT desempenha um papel determinante na gestão da MRONJ, tornando-se um método bastante fiável. Destaca-se o seu papel na identificação precoce, na diferenciação de patologias com apresentações semelhantes e na orientação de estratégias terapêuticas individualizadas, tornando-se uma ferramenta indispensável na prática clínica para pacientes com esta patologia.

Palavras-chave: MRONJ; CBCT; Bifosfonatos.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a rare but clinically significant complication, primarily associated with the use of antiresorptive agents, such as bisphosphonates and denosumab, as well as antiangiogenic drugs. This condition is characterized by persistent bone exposure, pain, recurrent infection, and a marked deterioration in patients quality of life. Its pathogenesis is multifactorial, involving abnormal bone remodeling, systemic factors, and individual predispositions, which together hinder early diagnosis and therapeutic planning.

Imaging plays a pivotal role in the assessment of MRONJ. While panoramic radiography is commonly employed as an initial diagnostic tool, it presents limitations in detecting early changes. Cone-beam computed tomography (CBCT) has emerged as the modality of choice, providing high-resolution three-dimensional analysis capable of identifying initial osseous alterations, such as thickening of the lamina dura, widening of the periodontal ligament space, and areas of osteosclerosis. Furthermore, CBCT allows accurate evaluation of lesion extent, assessment of adjacent structures, and post-therapeutic monitoring, thereby constituting an indispensable tool for differential diagnosis and disease staging.

In conclusion, CBCT plays a decisive role in the management of MRONJ, proving to be a highly reliable diagnostic method. Its contribution is particularly relevant in early detection, differentiation from pathologies with similar presentations, and in guiding individualized therapeutic strategies, making it an essential tool in clinical practice for patients affected by this condition.

Keywords: MRONJ; CBCT; Bisphosphonates.

LISTA DE ABREVIATURAS:

3D – Três dimensões

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

BPs – *Bisphosphonates* – Bifosfonatos

BRONJ – Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw - Osteonecrose dos Maxilares Associada a Bifosfonatos

CBCT – *Cone Beam Computed Tomography* – Tomografia Computorizada de Feixe Cônico

DICOM - *Digital Imaging and Communications in Medicine*

DM – Diabetes Mellitus

DMO – Densidade Mineral Óssea

DRONJ – *Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw* - Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Denosumab

FOV – *Field of View* – Campo de Visão

HAP – Hidroxiapatite

IV - Intravenosa

MRONJ – *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw* – Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares

ONM – Osteonecrose dos Maxilares

PR – *Periosteal Reaction* – Reação Periostal

TC – Tomografia Computorizada

ÍNDICE GERAL

I.	INTRODUÇÃO	11
II.	DESENVOLVIMENTO	15
2.1.	Bifosfonatos	15
2.1.1.	Oral Vs Injetável.....	18
2.2.	Denosumab	20
2.3.	CBCT – Cone Beam Computed Tomography	22
2.3.1.	Contexto histórico e evolução.....	22
2.3.2.	Definição.....	24
2.3.3.	Princípios Básicos de Funcionamento	25
2.3.4.	Vantagens do CBCT	27
2.3.5.	Limitações do CBCT	29
2.4.	Evidências Imagiológicas	30
2.4.1.	Osteoesclerose.....	32
2.4.2.	Reação Periostal.....	34
2.4.3.	Sequestro ósseo.....	38
2.5.	Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares	40
2.5.1.	Definição e Enquadramento Clínico	41
2.5.2.	Patogénese	41
2.5.3.	Manifestações Clínicas	42
2.5.4.	Estadiamento segundo a AAOMS	43
2.5.5.	Fatores de risco e condições associadas.....	44
2.5.6.	Tratamento e Gestão da Doença	48
III.	CONCLUSÃO	49
IV.	BIBLIOGRAFIA	51

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: CBCT, princípio básico da aquisição de imagem, evidenciado a rotação em torno do paciente. Retirado de (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).	24
Figura 2: O princípio básico da aquisição de imagens em CBCT. Retirado de (Kaasalainen et al., 2021).	27
Figura 3: Osteoesclerose periapical na região do dente 34, separada da lâmina dura do dente no CBCT, nos planos transversal (A) e ortorradial (B). A lesão apresenta-se aderente ao endósteo vestibular (setas largas) e relação direta com o canal mandibular (setas pequenas). Retirado (Nemec et al., 2025).	34
Figura 4: (a)- Osteoesclerose da mandíbula observada em CBCT. (b)- localização do foramen mentoniano. Retirado de (Ko et al., 2024).	34
Figura 5: Características radiológicas da MRONJ, assinaladas pelas setas vermelhas em cortes axiais reformatados de CBCT. (A) Sequestro ósseo. (B) Formação óssea subperiosteal. (C) Lise do bordo cortical do maxilar. Retirado de (Pichardo et al., 2020)	35
Figura 6: As evidências da PR. A - Lesão osteolítica localizada acima do canal mandibular. B- Lesão osteolítica que envolve o canal mandibular. C- PR que não envolve o bordo inferior da mandíbula. D- PR que envolve o bordo inferior da mandíbula. Retirado de (Soutome et al., 2021).	36
Figura 7: Imagens de CBCT com evidência de reação periostal (setas vermelhas). B- reação periostal paralela; D- reação periostal irregular. Retirado de (Jalali et al., 2023).	37
Figura 8: Cortes de CBCT com evidência de reação periostal: (a) Corte sagital; (b) Corte axial; (c) Corte Coronal. Retirado de (Ko et al., 2024).	37
Figura 9: Cortes Axiais com evidência de osteólise, representada por setas e de sequestro ósseo inserido nos círculos. Retirado de (Huber et al., 2020).	38
Figura 10: Radiografia Periapical Intraoral, com evidência do espessamento do ligamento periodontal e radiotransparência associadas aos dentes 36 e 37. Seta verde: espessamento do ligamento; Seta vermelha: envolvimento de furca. Retirado de (Al-Sarraj et al., 2023).	46
Figura 11: Exame de CBCT da mandíbula esquerda evidenciando uma radiotransparência perirradicular associada ao dente 36, estendendo-se desde a crista alveolar até aos ápices radiculares. Retirado de (Al-Sarraj et al., 2023).	47

I. INTRODUÇÃO

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) define a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) como a presença, na região maxilofacial, de osso exposto ou a possibilidade de sondagem do osso através de fístulas intraorais ou extraorais por um período superior a oito semanas, em pacientes que receberam ou estão a receber tratamento com agentes anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, sem histórico de radioterapia ou doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

Esta patologia pode ser indolor ou dolorosa. Ao contrário da osteorradionecrose, a osteonecrose afeta a maxila com relativa frequência, e até um quinto dos casos ocorre espontaneamente (Khan et al., 2015).

Vários fatores têm sido associados a um aumento do risco de osteonecrose dos maxilares (ONM). Um dos mais importantes é a potência do fármaco no caso dos bifosfonatos, sendo o ácido zoledrónico o agente anti-reabsortivo mais frequentemente relacionado com o desenvolvimento desta patologia. O seu uso tem implicações significativas para a Medicina Dentária (Kumar et al., 2007).

Os bifosfonatos são análogos estáveis do pirofosfato inorgânico. Inibem a reabsorção óssea e são utilizados no tratamento da hipercalemia associada ao cancro e do envolvimento ósseo no mieloma múltiplo e em tumores sólidos. Esta medicação tem sido utilizada para tratar doenças metabólicas ósseas (Kumar et al., 2007; Nogueira et al., 2023).

Os bifosfonatos são também eficazes na redução dos sintomas e complicações da doença óssea metastática (Kumar et al., 2007).

Devido ao uso extensivo de bifosfonatos orais, a probabilidade de um Médico Dentista tratar um paciente que esteja a utilizar esses medicamentos para prevenir a osteoporose é elevada. Os profissionais de saúde devem obter uma boa história clínica dos seus pacientes e informá-los sobre o risco de complicações resultantes da terapia com esta medicação, para que possam avaliar a necessidade de tratamento dentário antes de iniciar a terapia (Kumar et al., 2007).

A primeira descrição da ONM associada a bifosfonatos remonta a 2003 (Nogueira et al., 2023).

Embora a etiologia da ONM associada ao uso de medicamentos não tenha sido definida de forma precisa, sugere-se que o principal responsável seja a supressão da renovação e remodelação óssea, mediada pelo efeito inibidor sobre os osteoclastos, que determina o efeito anti-reabsortivo como ação terapêutica. Sem os osteoclastos, não existe um sinal para a formação de novos osteoblastos, tornando o osso acelular e necrótico; os capilares ósseos envolvem e o osso torna-se avascular. Este fenómeno, aliado a uma lesão da mucosa, pode expor ao meio oral um osso que perdeu a sua capacidade de regeneração. A localização da ONM no território oral explica-se pelo elevado nível de remodelação do osso alveolar maxilar e mandibular (Foncea et al., 2020).

Existem evidências clínicas e radiográficas que permitem realizar o diagnóstico. Estas evidências são inespecíficas e podem estar presentes em qualquer um dos quatro estádios da patologia. A tomografia computadorizada é um exame útil que permite determinar e avaliar a extensão da ONM em relação ao que é observado clinicamente. Histologicamente, é possível observar osso necrótico com lacunas de osteócitos e espaços medulares vazios, desprovidos dos elementos celulares normais (Foncea et al., 2020).

As evidências radiográficas passam por perda de osso alveolar ou reabsorção não atribuível a doença periodontal crónica; alterações no trabeculado ósseo e ausência de formação de novo osso em alvéolos pós-extração e regiões de osteosclerose que incluam o osso alveolar ou que rodeiem o osso basal e/ou espessamento ou diminuição do ligamento periodontal apical ou da lâmina dura (Foncea et al., 2020).

A via de administração intravenosa também aumenta o risco de desenvolver ONM e favorece a sua manifestação em estádios mais avançados. A duração e a frequência do tratamento também são consideradas fatores de risco, especialmente devido à longa semi-vida que estes fármacos podem ter. No que diz respeito aos bifosfonatos administrados por via oral, observou-se uma maior incidência de ONM em pacientes tratados por um período superior a 3 anos (Foncea et al., 2020).

No âmbito da Medicina Dentária Digital, a Medicina Dentária tem registado avanços significativos na última década, não apenas a nível do diagnóstico, mas também no plano cirúrgico e de tratamento (Gaêta-Araujo et al., 2020).

As radiografias podem ser consideradas um complemento ao diagnóstico (Gaêta-Araujo et al., 2020).

Na prática clínica diária, as radiografias mais frequentemente utilizadas são as periapicais, interproximais (bitewing) e panorâmicas no entanto, as panorâmicas são insuficientes para o diagnóstico de fraturas faciais complexas. Estas técnicas podem, por vezes, induzir em erro, uma vez que representam uma versão bidimensional de uma estrutura tridimensional (3D). As limitações incluem erros de projeção, sobreposição de estruturas anatómicas e a falta de visibilidade na direção vestibulo-lingual (Davidopoulou et al., 2024; Fan et al., 2023).

Tendo em conta a evolução dos métodos de diagnóstico e tratamento em diversas áreas da medicina dentária tem sido evidenciada a necessidade de imagens tridimensionais (3D) para superar as limitações das projeções bidimensionais (Gaêta-Araujo et al., 2020).

A Tomografia Computadorizada de Feixe Cónico (CBCT), tem objetivo de fornecer maior precisão e informação diagnóstica, constituindo uma modalidade de Tomografia Computadorizada (TC) que foi especificamente adaptada para aplicações em imagiologia maxilofacial, tendo sido aceite e incorporada pela medicina dentária (Mandelaris et al., 2017).

O CBCT é um sistema de varrimento/scanning de baixa dose, especificamente concebido para produzir imagens tridimensionais do esqueleto maxilofacial. Os seus scanners utilizam a tomografia reconstruída por retroprojeção para obter dados da área de interesse através de uma rotação total ou parcial do feixe cónico de raios X e do recetor de imagem correspondente (Dawood et al., 2009).

Desde a sua introdução na radiologia dentomaxilofacial, o CBCT tornou-se uma ferramenta radiográfica amplamente aceite. Melhorou a precisão diagnóstica e os resultados dos tratamentos, reduzindo simultaneamente a exposição do paciente à radiação e a invasividade dos procedimentos (Fan et al., 2023; Gaêta-Araujo et al., 2020).

Em comparação com as imagens radiográficas bidimensionais, o CBCT destaca-se pela precisão das suas dimensões em relação ao tamanho real, além de eliminar a distorção e a sobreposição de imagens (De Faria Vasconcelos et al., 2012).

Na prática clínica, o CBCT é essencial, em comparação com as radiografias panorâmicas, uma vez que fornece mais informações. Através das imagens obtidas, é possível identificar facilmente os limites das cáries, doenças periapicais, doenças ósseas e muitas outras lesões (Fan et al., 2023).

O volume de dados capturado é denominado "campo de visão" (FOV). Existem scanners capazes de obter imagens que variam desde o crânio completo até pequenos volumes que abrangem apenas alguns dentes. Idealmente, o FOV deve ser ajustável em altura e largura para limitar a exposição à radiação apenas à área de interesse, reduzindo assim a dose de radiação recebida pelo paciente (Dawood et al., 2009).

A TC apresenta uma vantagem na obtenção de imagens ósseas, e o CBCT herda essa mesma vantagem. Além disso, o CBCT emite menos radiação e é mais económico. Por isso, em comparação com a TC, o CBCT tem uma grande vantagem no diagnóstico de doenças ósseas maxilofaciais (Fan et al., 2023).

Assim, o principal objetivo deste trabalho é realçar a importância do CBCT no contexto da osteonecrose medicamentosa dos maxilares, destacando a sua utilidade no diagnóstico diferencial, na determinação da extensão das lesões e no acompanhamento clínico ao longo da evolução da doença.

II. DESENVOLVIMENTO

2.1. Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BPs) são amplamente utilizados na prevenção de fraturas associadas à osteoporose em pacientes com esta condição. A sua administração pode ser feita por via oral ou por via parenteral. O seu mecanismo de ação envolve a inibição do remodelamento ósseo e o aumento da densidade óssea (AlRowis et al., 2022; Ruggiero et al., 2022).

O fármaco é um análogo estável do pirofosfato inorgânico. É geralmente dividido em duas categorias principais: bifosfonatos não contendo azoto e bifosfonatos contendo azoto, de acordo com os seus mecanismos moleculares de ação (Nogueira et al., 2023).

Os bifosfonatos que possuem azoto na sua constituição são muito mais potentes no que corresponde à atividade anti-reabsortiva óssea do que os bifosfonatos sem azoto (Izzotti, 2013).

Os bifosfonatos contendo azoto inibem a produção de enzimas essenciais para a função e sobrevivência dos osteoclastos, enquanto os subtipos não contendo azoto são metabolizados pelos osteoclastos para induzir apoptose (Ko et al., 2024).

Os bifosfonatos promovem a apoptose dos osteoclastos através da inibição da enzima farnesil difosfato sintase. Esta inibição reduz a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos, interferindo no processo normal de remodelação. Como consequência, o osso torna-se mais frágil, uma vez que a remoção de células danificadas é comprometida e ocorre um aumento da mineralização, resultante do efeito supressor do fármaco sobre a renovação do tecido ósseo. Este fenómeno, que reconhece o osso maxilar como tecido-alvo, conduz à ONM devido à acumulação de BPs em locais esqueléticos com elevado turnover ósseo (Cremers et al., 2019; Izzotti, 2013).

Os bifosfonatos apresentam uma elevada afinidade pela hidroxiapatite (HAP) nos ossos, tornando a sua semi-vida muito prolongada, podendo ultrapassar uma década. Esta característica permite-lhes interagir de forma próxima com osteoclastos maduros e

exercer as suas propriedades inibitórias. Assim, a retenção dos bifosfonatos no tecido ósseo depende diretamente da quantidade de locais disponíveis de ligação à hidroxiapatite. Este fármaco inibe a degradação da HAP, uma vez que suprime de forma eficiente a reabsorção óssea (AlRowis et al., 2022; Drake et al., 2008; Ko et al., 2024; Lončar Brzak et al., 2023).

São os grupos fosfato laterais que conferem aos bifosfonatos uma forte afinidade pelos cristais de hidroxiapatite no osso, enquanto o grupo hidroxilo aumenta ainda mais a capacidade de ligação ao cálcio. Em conjunto, os grupos fosfato e hidroxilo estabelecem uma interação terciária entre o bifosfonato e a matriz óssea, proporcionando a estes fármacos uma notável especificidade pelo tecido ósseo (Drake et al., 2008).

Após administração oral e parenteral, os bifosfonatos podem ser encontrados no fígado, mas os fármacos, em geral, não sofrem metabolismo de fase I ou de fase II. O único metabolismo descrito para os bifosfonatos corresponde à transformação intracelular em análogos citotóxicos de ATP, observada nos bifosfonatos não contendo azoto. Este processo é fundamental para o mecanismo pelo qual estes bifosfonatos inibem a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos (Cremers et al., 2019).

A maioria dos bifosfonatos circulantes é direcionada para o tecido calcificado ou eliminada pelos rins, predominantemente através da filtração glomerular (Cremers et al., 2019).

Os bifosfonatos ligam-se a cristais de hidroxiapatite no osso, que estão particularmente disponíveis para ligação em locais de elevada remodelação óssea. Estes fármacos ligam-se fortemente em locais de nova deposição mineral, que denominamos “frente de calcificação” no osteóide. Também apresentam elevada afinidade em locais de reabsorção, presumivelmente porque os minerais de fosfato de cálcio ficam expostos durante o processo de reabsorção. Podem também ligar-se a locais com baixa remodelação óssea, embora de forma muito menos intensa (Cremers et al., 2019).

No esqueleto, uma maior quantidade de BPs é incorporada no osso trabecular do que no osso cortical, o que provavelmente reflete a taxa mais elevada de renovação e a maior área de superfície disponível no osso trabecular. A distribuição dos BPs no esqueleto não é homogênea (Cremers et al., 2019).

Aproximadamente 50% do fármaco absorvido é seletivamente retido no esqueleto, enquanto a fração restante é eliminada pela urina sem sofrer metabolização. A captação e retenção óssea dependem sobretudo de fatores do hospedeiro (função renal, taxa de remodelação óssea e disponibilidade de locais de ligação), bem como da potência do bifosfonato para a matriz óssea. A quantidade de bifosfonato retida após administração oral ou intravenosa (IV) varia significativamente entre doentes e em diferentes condições clínicas, refletindo principalmente variações no ritmo de remodelação óssea (Drake et al., 2008).

Após a ligação ao osso, os BPs são novamente libertados do osso por dissolução ou ficam incorporados no novo osso que recobre os locais de reabsorção, sendo posteriormente libertados para a circulação durante a reabsorção óssea mediada por osteoclastos, quer diretamente, quer através destes (Cremers et al., 2019).

Durante a reabsorção óssea, os BPs são internalizados por endocitose nos osteoclastos. Intracelularmente, os bifosfonatos que contêm azoto inibem a farnesil pirofosfato sintase, o que conduz, em última análise, à perda de função dos osteoclastos (Cremers et al., 2019).

Curiosamente, verificou-se também que os BPs atuam noutras células ósseas, como os osteoblastos e os osteócitos, preservando a sua viabilidade. Para estes últimos, em particular, é importante a penetração na rede canalicular dos osteócitos, sendo essa penetração mais eficaz nos BPs de baixa afinidade (Cremers et al., 2019).

A modificação da estrutura química dos bifosfonatos ampliou as diferenças entre as concentrações eficazes necessárias para a atividade anti-reabsortiva e aquelas que inibem a mineralização da matriz óssea, tornando as concentrações circulantes de todos os bifosfonatos atualmente utilizados na prática clínica ativas, essencialmente, apenas na inibição da reabsorção esquelética (Drake et al., 2008).

Assim, os bifosfonatos tornaram-se a principal terapêutica no controlo de doenças esqueléticas caracterizadas por um aumento da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Esta reabsorção excessiva está na base de várias condições patológicas para as quais os bifosfonatos são atualmente amplamente utilizados, incluindo diferentes formas de osteoporose (Drake et al., 2008).

Atualmente, o tratamento com bifosfonatos é considerado o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Esta condição surge principalmente em doentes que recebem BPs por via intravenosa para o tratamento de doenças oncológicas, ou por via oral no contexto do tratamento da osteoporose (Izzotti, 2013).

O principal efeito adverso dos bifosfonatos é a osteonecrose dos maxilares, mas podem também ocorrer outros efeitos, como perturbações gastrointestinais, fraturas atípicas do fêmur, inflamação do esôfago com erosões da mucosa, hiperparatireoidismo secundário, fibrilhação auricular, secreção ocular, dores musculares, entre outros (Lončar Brzak et al., 2023).

Os parâmetros clínicos mais relevantes do tratamento com BPs são a redução do risco de fratura na osteoporose, a diminuição de eventos relacionados com o esqueleto na doença óssea metastática e parâmetros mais específicos noutras doenças, como dor e deformação na doença de Paget, ou número de fraturas e dor óssea na osteogénese imperfeita (Cremers et al., 2019).

2.1.1. Oral Vs Injetável

Os bifosfonatos podem ser administrados oralmente ou por via parentérica/intravenosa. A administração oral é indicada para pacientes com condições como a osteoporose, doença de Paget, osteogénese imperfeita, entre outras. São menos potentes na indução de osteonecrose em comparação com a administração parentérica. Os bifosfonatos parentéricos são utilizados no tratamento de várias condições associadas a doenças malignas. Quando administrados por via parentérica, os bifosfonatos estimulam mecanismos imunitários antitumorais inatos e, assim, inibem o crescimento e a formação de metástases ósseas (Lončar Brzak et al., 2023).

Todos os bifosfonatos orais apresentam uma biodisponibilidade baixa e altamente variável. São absorvidos no estômago, duodeno e íleo através de um mecanismo de transporte paracelular e ativo (Cremers et al., 2019).

Os bifosfonatos orais apresentam uma probabilidade de 0,02–0,1% de causar MRONJ, podendo aumentar para até 0,21% quando a duração do tratamento ultrapassa quatro anos (AlRowis et al., 2022).

A supressão máxima da reabsorção óssea ocorre aproximadamente três meses após o início da terapêutica oral com bifosfonatos, administrada diariamente, semanalmente ou mensalmente, e mantém-se relativamente constante com a continuidade do tratamento. A supressão da reabsorção instala-se de forma mais rápida após a administração IV de bifosfonatos do que com a via oral (Drake et al., 2008).

Existe uma maior incidência de ONM em pacientes que tomam bifosfonatos por via intravenosa do que em pacientes que fazem a administração oralmente, uma vez que os bifosfonatos administrados por via intravenosa são mais potentes (AlRowis et al., 2022).

Os bifosfonatos de administração intravenosa apresentam uma taxa de absorção consideravelmente superior à dos bifosfonatos administrados oralmente, consequentemente, a osteonecrose medicamentosa dos maxilares tem maior probabilidade de ocorrer mesmo quando a duração da terapêutica intravenosa é inferior à da terapêutica oral (S.-H. Lee et al., 2021).

A taxa de osteonecrose medicamentosa dos maxilares em pacientes com osteoporose que fazem a administração de bifosfonatos por via intravenosa é de 0,017%, sem aumento desse valor mesmo após mais de quatro anos de tratamento (AlRowis et al., 2022).

Após uma única dose IV de BPs, quantidades negligenciáveis são depositadas em tecidos não calcificados (Cremers et al., 2019).

Um dos entraves associados à terapêutica oral com bifosfonatos é o incômodo relacionado com a toma diária, que exigia que o doente permanecesse em posição vertical durante 30 minutos e evitasse a ingestão de alimentos nas duas horas anteriores e nos 30 minutos subsequentes à administração do comprimido. Além disso, esta forma de administração estava frequentemente associada a efeitos adversos gastrointestinais (Drake et al., 2008).

De um modo geral, a incidência de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos associada à administração intravenosa é significativamente superior à observada com a medicação oral. Os bifosfonatos orais apresentam um efeito relativamente menor sobre a função dos osteoclastos, uma vez que possuem uma taxa de absorção baixa (cerca de 10%) no trato gastrointestinal e são excretados em grande parte inalterados pelos rins (S.-H. Lee et al., 2021).

O desenvolvimento de MRONJ associado aos bifosfonatos orais requer um período de exposição mais prolongado (53,1 meses) em comparação com os bifosfonatos intravenosos (31,4 meses) (Lee et al., 2021).

Em conclusão, a administração intravenosa de bifosfonatos provoca uma inibição mais severa da remodelação óssea e pode resultar num grau mais elevado de inflamação. Assim, mesmo quando a duração da medicação intravenosa é inferior à da medicação oral, a extensão da lesão pode ser mais abrangente. Além disso, a MRONJ associada a bifosfonatos intravenosos está relacionada com um prognóstico menos favorável (Lee et al., 2021).

2.2. Denosumab

O denosumab é um fármaco anti-reabsortivo de desenvolvimento relativamente recente. A sua ação incide sobre a osteoprotegerina produzida pelos osteoblastos, sendo classificado como um anticorpo anti-RANKL. O seu mecanismo de atuação consiste em reduzir a reabsorção óssea através da inibição da ligação RANKL/RANK, o que interfere diretamente na formação, diferenciação e sobrevivência dos osteoclastos. Interfere também ao nível da reabsorção óssea (AlRowis et al., 2022; Assili et al., 2021; Baron et al., 2011; Shibahara, 2019).

O RANKL, expresso por osteoblastos e células mesenquimais liga-se ao seu recetor RANK presente nos precursores de osteoclastos, estimulando a sua diferenciação, ativação e sobrevivência. Esse mecanismo garante o equilíbrio entre a formação e a reabsorção óssea. No entanto, uma ativação excessiva do RANKL está associada a uma reabsorção óssea exacerbada, como se observa em patologias osteometabólicas (Baron et al., 2011; Brandi, 2009).

Vários estudos confirmam que este mecanismo se traduz no aumento da densidade mineral óssea e na redução do risco de fraturas em doentes com osteoporose pós-menopáusia e em situações de perda óssea associada a outras doenças sistémicas (Izzotti, 2013; Assili et al., 2021).

É administrado uma vez a cada 4 semanas para prevenir eventos relacionados com o esqueleto em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos (fraturas patológicas, dor óssea, compressão medular, entre outros). Pode também ser prescrito em adultos e adolescentes com esqueleto maduro que apresentem tumor de células gigantes do osso irressecável, ou quando a ressecção cirúrgica é suscetível de provocar morbilidade grave (Assili et al., 2021).

O denosumab apresenta um efeito mais curto no tecido ósseo quando comparado aos bisfosfonatos, em virtude da sua curta semi-vida. Ao contrário destes últimos, os inibidores do RANKL não se ligam à matriz óssea e são, em geral, eliminados do organismo cerca de seis meses após a suspensão do tratamento (AlRowis et al., 2022; Baron et al., 2011).

A semi-vida do denosumab é de 26 dias, enquanto as semi-vidas dos bisfosfonatos podem variar entre 1 e 10 anos (Ko et al., 2024).

Uma diferença importante entre o denosumab e os bifosfonatos relativamente aos osteoclastos é que os bifosfonatos têm de ser absorvidos pelas células para atuarem sobre elas, enquanto o denosumab atua no meio extracelular (Baron et al., 2011).

No contexto da medicina dentária, a utilização de fármacos anti-reabsortivos, como o denosumab, levanta particular interesse devido à associação com a osteonecrose dos maxilares (Shibahara, 2019; AlRowis et al., 2022).

O tempo de incidência é também um fator diferenciador importante entre a osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (BRONJ) e a osteonecrose dos maxilares associada ao denosumab (DRONJ). A BRONJ pode ocorrer após cerca de 33 meses, caso seja administrada oralmente e, 4 anos caso seja administrada por via intravenosa. No entanto, a DRONJ surge regularmente pouco tempo após a administração. Os bifosfonatos atuam diretamente ao induzir apoptose dos osteoclastos, enquanto o denosumab atua de forma indireta, impedindo a maturação da diferenciação

dos osteoclastos. Independentemente do mecanismo, ambos provocam atraso na cicatrização óssea (AlRowis et al., 2022; Shibahara, 2019).

A prevalência da patologia em utilizadores de denosumab é pelo menos tão elevada quanto em utilizadores de bisfosfonatos, provavelmente devido à sua maior potência em inibir a reabsorção óssea (Ruggiero, 2022).

Este fármaco conduz a características clínicas comparáveis às da BRONJ. As alterações radiológicas específicas na DRONJ estão menos bem descritas em comparação com as da BRONJ. No que toca à presença de osso subperiosteal e no tamanho dos sequestros na DRONJ, foi observada uma diferença significativa. No entanto, não se verificou uma presença significativa de sequestros na DRONJ. Os diferentes mecanismos de ação destes fármacos podem resultar em apresentações radiográficas distintas. Ambos os medicamentos anti-reabsortivos atuam nos osteoclastos, mas em níveis diferentes (Pichardo et al., 2020).

Com o surgimento de casos de MRONJ em pacientes tratados com denosumab, torna-se cada vez mais evidente que a fisiopatologia subjacente envolve a disfunção dos osteoclastos (Ruggiero et al., 2022).

Embora o denosumab apresente várias vantagens em relação aos bisfosfonatos, como maior eficácia na prevenção de eventos esqueléticos relacionados, administração subcutânea em vez de intravenosa e ausência de necessidade de ajuste da dose em casos de insuficiência renal, por outro lado, alguns estudos demonstraram que a utilização de denosumab está associada a uma maior probabilidade de desenvolvimento de MRONJ em comparação com o ácido zoledrónico (AlRowis et al., 2022).

2.3. CBCT – Cone Beam Computed Tomography

2.3.1. Contexto histórico e evolução

Foi em 1895 que foram identificados os raios X por Wilhelm Conrad Röntgen, descoberta esta que se tornou decisiva na evolução da medicina moderna. Posteriormente, a imagiologia diagnóstica tem registado um notável aperfeiçoamento, particularmente nas últimas décadas, em virtude da integração de tecnologias de imagem cada vez mais sofisticadas. Neste contexto, o advento da imagiologia tridimensional (3D) constituiu uma resposta às crescentes exigências da prática clínica moderna, permitindo não só uma

maior acuidade na execução de tratamentos, mas também a concepção e implementação de novas abordagens terapêuticas (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

As radiografias intraorais obtidas em película convencional ou através de sensores digitais constituem representações bidimensionais em forma de sombras, refletindo a absorção do feixe de raios X incidente à medida que este atravessa as diferentes estruturas antes de alcançar o recetor da imagem. No entanto, a quantidade de informação útil fornecida por estas técnicas radiográficas é limitada, uma vez que as complexas estruturas anatómicas situadas entre a fonte de radiação e o recetor de imagem são comprimidas nessa projeção bidimensional. Acresce ainda que, com frequência, se verifica um certo grau de distorção geométrica e de ampliação da imagem obtida. Para além disso, o ruído anatómico resultante da sobreposição de estruturas pode dificultar a interpretação radiográfica (Dawood et al., 2009).

Diversas estruturas de relevância clínica, nomeadamente as raízes dentárias em relação aos tecidos moles adjacentes e à anatomia óssea alveolar, não são representadas de forma adequada nas técnicas radiográficas convencionais, o que pode conduzir à omissão de evidências clínicas significativas, como, por exemplo, lesões periapicais localizadas ao nível do ápice radicular (Durack & Patel, 2012; Kaasalainen et al., 2021).

Em 1998, Piero Mozzo introduziu pela primeira vez na prática clínica de Medicina Dentária e cirurgia maxilofacial uma nova TC, a tomografia computadorizada de feixe cónico, CBCT, que apresentava a vantagem de doses reduzidas de radiação X e uma aplicação eficaz na obtenção de imagens dentomaxilofaciais. A sua maior vantagem era a capacidade de gerar imagens 3D. Conforme previsto pelo autor, o CBCT tornou-se uma ferramenta indispensável na medicina oral moderna, ao possibilitar uma caracterização precisa dos detalhes multiplanares das estruturas ósseas maxilofaciais, bem como dos tecidos moles circundantes, cumprindo a sua promessa como técnica de imagem não invasiva (Davidopoulou et al., 2024; Durack & Patel, 2012; Fan et al., 2023; Gaêta-Araujo et al., 2020; Kaasalainen et al., 2021).

2.3.2. Definição

A tomografia computadorizada de feixe cônico é uma técnica radiográfica tridimensional, que adquiriu elevada relevância e ampla aceitação na imagiologia dentária ao longo das últimas duas décadas (Kaasalainen et al., 2021).

O CBCT utiliza um feixe de raios X em forma de cone, em conjugação com um detetor plano digital de estado sólido, realizando uma única rotação em torno do paciente, entre 180° e 360°, de modo a abranger o volume anatômico previamente definido (desde o volume dentário/maxilofacial completo até uma região limitada de interesse), em vez da aquisição sequencial de cortes axiais característica da tomografia computadorizada convencional (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

Numa única rotação, o CBCT regista os dados pretendidos, produzindo entre 180 e 1024 imagens bidimensionais, comparáveis a radiografias cefalométricas laterais, mas com ligeiros desvios de posicionamento entre si que, diferentemente das fatias axiais sobrepostas da TC, permitem reduzir de 6 a 15 vezes a dose de radiação absorvida. O tempo de aquisição da CBCT pode variar aproximadamente entre 5 e 40 segundos (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

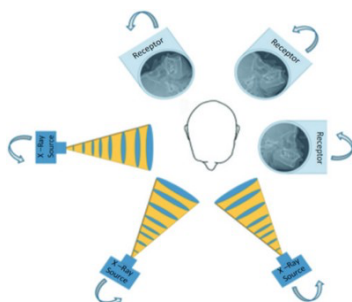


Figura 1: CBCT, princípio básico da aquisição de imagem, evidenciado a rotação em torno do paciente. Retirado de (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

As imagens bidimensionais adquiridas são imediatamente transferidas para o computador, onde são reconstruídas, gerando um volume anatômico passível de visualização em escala real (1:1) nos planos axial, coronal e sagital, correspondentes aos planos ortogonais. Os dados obtidos são armazenados em formato *Digital Imaging and Communications in Medicine* (DICOM), o que facilita a sua transmissão eletrônica e a interoperabilidade com softwares de imagiologia desenvolvidos por terceiros. No contexto da cirurgia ortognática, os dados DICOM provenientes de exames CBCT podem

ser utilizados para a geração de modelos anatômicos em 3D físicos ou para a geração dos mesmos virtualmente. Estas reconstruções podem, subsequentemente, servir de apoio intraoperatório, nomeadamente na adaptação de guias de corte personalizados e na análise da relação espacial entre estruturas anatômicas adjacentes (Heller et al., 2024; Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

Um relatório radiológico de CBCT deve conter: identificação do paciente, dados técnicos do exame, observações radiológicas e impressão radiológica. As observações radiológicas e impressão radiológica apesar de frequentemente subvalorizados, são os componentes mais relevantes do relatório. As observações radiológicas devem contemplar tanto estruturas intraorais, como também estruturas extraorais. A impressão radiológica deve integrar um diagnóstico diferencial relacionado com a indicação clínica do exame ou com achados incidentais clinicamente relevantes, a comparação com exames prévios, bem como recomendações para estudos clínicos ou imagiológicos adicionais que permitam clarificar, confirmar ou excluir hipóteses diagnósticas (Heller et al., 2024).

Investigações com o objetivo de comparar eficácia das imagens volumétricas 3D com as imagens 2D na identificação de defeitos ósseos artificiais revelam que o CBCT apresenta uma sensibilidade entre 80% e 100% na deteção e categorização de defeitos ósseos. Em comparação, as radiografias intraorais apresentam uma sensibilidade entre 63% e 67% (Davidopoulou et al., 2024).

2.3.3. Princípios Básicos de Funcionamento

A tomografia computadorizada de feixe cónico é realizada através de uma plataforma rotatória que integra simultaneamente a fonte de raios X e o detetor. O colimador presente no tubo de raios X permite a formação de um feixe em forma de cone, que é direcionado através da região de interesse, sendo o feixe residual atenuado projetado sobre um detetor plano posicionado no lado oposto. A exposição ao longo do movimento rotacional pode ser realizada em regime contínuo ou em regime pulsado. São adquiridas sequencialmente múltiplas projeções planas (variando entre aproximadamente 150 e 599 imagens radiográficas únicas). O conjunto completo destas projeções constitui os denominados dados de projeção (Gaêta-Araujo et al., 2020; Heller et al., 2024; Kaasalainen et al., 2021; Kiljunen et al., 2015; Miracle & Mukherji, 2009).

O *software* de reconstrução converte os dados de projeção num volume digital de informação anatômica, que pode ser visualizado tridimensionalmente com resolução ao nível do voxel. Um voxel corresponde à menor subunidade de um volume digital e variam em dimensão, medindo aproximadamente entre 0,07 mm e 0,40 mm por cada lado. O tamanho está diretamente relacionado com a resolução espacial, os de menor dimensão permitem uma resolução espacial mais elevada e a visualização de estruturas finas e pequenas, como é o caso em situações de trauma dentário, uma vez que utilizam uma dose mais elevada. Para além do tamanho do voxel, o tamanho do foco também influencia a resolução espacial. A maioria dos sistemas CBCT utiliza um tamanho de foco de 0,5 mm (variando entre 0,2 e 0,7 mm). Quanto menor for o tamanho do foco, menor será a penumbra projetada no detector, resultando numa imagem mais nítida (Heller et al., 2024; Kaasalainen et al., 2021).

Os equipamentos de CBCT fornecem voxels isotrópicos, ou seja, com dimensões iguais nas três proporções, ao contrário dos voxels anisotrópicos encontrados em tomografia computadorizada convencional. Embora os voxels da TC possam ter superfícies de até 0,625 mm², a sua profundidade situa-se geralmente entre 1 e 2 mm, enquanto o CBCT produz resolução submilimétrica, variando entre 0,4 mm e 0,09 mm. Esta resolução submilimétrica é suficientemente precisa para medições em aplicações orais e maxilofaciais, atendendo às exigências de exatidão necessárias para avaliação de sítios de implantes e análises ortodônticas (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

A informação obtida nos três planos ortogonais é limitada pelas dimensões do volume de aquisição, conhecido como campo de visão (FOV). As unidades de CBCT classificam-se em função do FOV máximo alcançado: exames com FOV amplo permitem a visualização de todo o esqueleto craniofacial; exames com FOV intermédio abrangem estruturas como a maxila ou a mandíbula; e exames com FOV restrito ou focado proporcionam imagens de alta resolução de áreas anatómicas limitadas (Heller et al., 2024; Kaasalainen et al., 2021).

A atenuação dos raios X obedece aos princípios físicos fundamentais da interação da radiação com a composição atômica das estruturas anatómicas incluídas no FOV (Gaêta-Araujo et al., 2020; Kaasalainen et al., 2021; Kiljunen et al., 2015; Miracle & Mukherji, 2009).

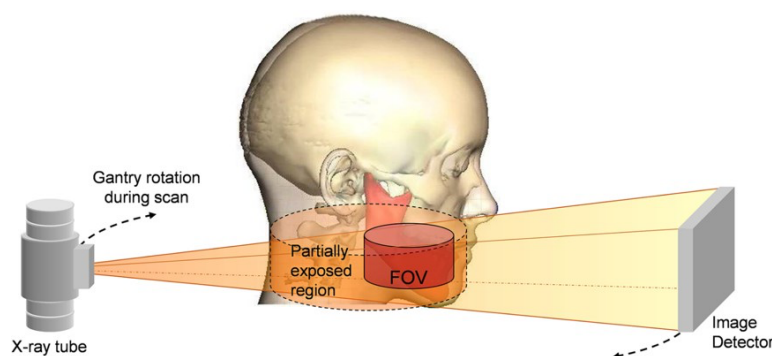


Figura 2: O princípio básico da aquisição de imagens em CBCT. Retirado de (Kaasalainen et al., 2021).

2.3.4. Vantagens do CBCT

A imagiologia por feixe cônico apresenta múltiplas vantagens, tornando-se particularmente adequada para aplicações em medicina dentária. Entre essas vantagens destacam-se: a menor dimensão física e o custo reduzido do equipamento, a maior rapidez na aquisição de imagens, a elevada resolução e a menor dose de radiação associada. Acresce que, em virtude dos recentes avanços na tecnologia de detetores de estado sólido, da melhoria das taxas de aquisição de imagens e da evolução da capacidade de processamento computacional, a maioria dos exames CBCT pode ser concluída em menos de 30 segundos (Dawood et al., 2009; Heller et al., 2024).

A possibilidade de interação direta com os dados adquiridos, permitindo a reconstrução de imagens que reproduzem aquelas habitualmente utilizadas em contexto clínico, como as radiografias panorâmicas, cefalométricas ou as projeções multiplanares bilaterais da articulação temporomandibular, mostrou-se uma grande vantagem na tecnologia do CBCT. Estas reconstruções permitem a obtenção de imagens comparáveis, ou mesmo superiores, no que respeita à visualização das estruturas ósseas dos maxilares e do crânio. Posteriormente poderão ser analisadas, interpretadas e medidas, fornecendo suporte essencial tanto para o diagnóstico como para o planeamento terapêutico (Dawood et al., 2009; Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

Os exames de tomografia computadorizada de feixe cônico, graças à sua maior resolução e à amplitude do campo de visão, expandiram significativamente o leque de patologias que podem ser detetadas de forma inesperada. A probabilidade de identificar

uma patologia inesperada num exame CBCT é aproximadamente três vezes superior à observada numa radiografia panorâmica (Heller et al., 2024).

Através de uma única rotação, a tecnologia de CBCT adquire imagens básicas para reconstrução 3D, geralmente com tempo de varredura entre 5 e 40 segundos, semelhante à radiografia panorâmica. Este tempo reduzido contribui para a diminuição de artefactos resultantes de movimentos do paciente (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

A dose efetiva do CBCT varia consoante o modelo e categoria selecionados, assim como o FOV. É também possível reduzir até 40% da dose através do ajuste da posição do paciente, como corrigir a inclinação do queixo, e utilização de medidas adicionais de proteção individual, nomeadamente o colar cervical. A dose de radiação do CBCT corresponde a 5 a 74 vezes a de uma radiografia panorâmica ou 3 a 48 dias de radiação natural. Comparativamente à tomografia convencional, o CBCT permite reduções significativas da dose (Dawood et al., 2009; Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

Em comparação com a TC, o CBCT pode fornecer imagens com melhor resolução espacial e alta resolução isotrópica de voxel, variando de 0,07 a 0,4 mm. Outra vantagem do CBCT é a menor dose de radiação. Dependendo do campo de visão e do protocolo do equipamento, a dose de radiação aplicada corresponde a 3% a 20% da de uma TC. Outras vantagens da CBCT incluem maior acessibilidade com imagens realizadas no próprio consultório e redução de custos (Ko et al., 2024).

Apesar da sua versatilidade, a tomografia computadorizada médica tende a implicar doses de radiação mais elevadas para o paciente, quando comparada com a CBCT, em virtude da amplitude das suas aplicações e dos protocolos de aquisição utilizados (Zaman, 2024).

A menor dose de radiação associada ao CBCT resulta das suas características técnicas, uma vez que recorre a um feixe de raios X em forma de cone e a detetores planos, possibilitando uma aquisição de imagem mais direcionada e precisa. Em contraste, a tomografia computadorizada convencional utiliza feixes em forma de leque e foi concebida para finalidades mais abrangentes, o que geralmente implica uma maior exposição à radiação (Guo et al., 2016; Zaman, 2024).

É de salientar que a decisão entre a utilização de CBCT ou de tomografia computadorizada médica deve basear-se no cenário clínico específico, nos requisitos diagnósticos e nas características individuais do doente (Zaman, 2024).

Este meio complementar de diagnóstico pode também ser utilizado como ferramenta de comunicação com os pacientes e com outros profissionais das áreas da medicina dentária e médica envolvidos em casos específicos, tais como prostodontistas, endodontistas, ortodontistas, cirurgiões orais e maxilofaciais, otorrinolaringologistas, radiologistas e patologistas orais (Mandelaris et al., 2017).

2.3.5. Limitações do CBCT

Embora a tomografia computadorizada de feixe cónico tenha tido uma rápida adesão na área da Medicina Dentária, continua a apresentar limitações que podem estar associadas à geometria de projeção do feixe cónico, à sensibilidade do detetor e à resolução de contraste. A nitidez das imagens de CBCT é frequentemente comprometida por diversos elementos (AlRowis et al., 2022).

A aquisição de imagens por CBCT demora aproximadamente trinta segundos, o que torna o exame suscetível à ocorrência de artefactos de movimento resultantes da respiração ou de outros movimentos involuntários do paciente. Esta limitação condiciona a sua utilização em crianças e em indivíduos que não conseguem permanecer imóveis durante o procedimento. Acresce a limitação de baixa qualidade na representação dos tecidos moles, consequência que deriva das reduzidas doses de radiação aplicadas e de uma distorção espacial dependente da região. O contraste de tecidos moles é inferior ao da tomografia convencional, limitado por três fatores: aumento do ruído da imagem, divergência do feixe de raios X e diversos artefactos inerentes aos detetores de painel plano. O CBCT revela-se como o método menos indicado para avaliação de lesões que envolvam tecidos moles e ósseos simultaneamente. Estas limitações podem, ser parcialmente mitigadas através da edição de imagem, reforçando o contraste da mesma e aperfeiçoamento da densidade (Dawood et al., 2009; Fan et al., 2023; Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

Um artefacto consiste em qualquer distorção ou erro na imagem que não esteja relacionado com a anatomia estudada, prejudicando a qualidade da imagem e limitando a visualização adequada das estruturas da região dento-alveolar. Estes podem surgir por

endurecimento do feixe, movimentos do paciente, resultando em desfoque da imagem reconstruída, falhas do scanner ou efeitos específicos do feixe cônico (Venkatesh & Venkatesh Elluru, 2017).

A capacidade limitada de capturar dentes e superfícies oclusais com precisão torna-se uma limitação importante da CBCT no planeamento cirúrgico virtual. Apesar da maior precisão registada no planeamento cirúrgico virtual em comparação com a cirurgia em modelo convencional, ainda existem etapas suscetíveis a erros. Um ponto crítico no planeamento cirúrgico virtual que pode gerar discrepâncias significativas é a aquisição do CBCT. A aquisição do CBCT deve ser realizada com o paciente em relação cêntrica (Heller et al., 2024).

Apesar das diversas vantagens do CBCT, a análise das imagens ainda apresenta limitações práticas. A identificação manual de todos os pontos de referência anatómicos e a medição dos parâmetros necessários é um processo moroso, exigindo tempo considerável por parte dos médicos. Além disso, a curva de aprendizagem para que novos profissionais adquiram habilidade na localização e interpretação desses marcos em imagens de CBCT é longa e exigente. O desenvolvimento e a aplicação de técnicas de informatização surgem, assim, como uma estratégia promissora para superar estas dificuldades (Fan et al., 2023; Gaêta-Araujo et al., 2020).

2.4. Evidências Imagiológicas

As radiografias panorâmicas e o CBCT são considerados a primeira escolha e exames de referência para a avaliação do estado do osso, enquanto a ressonância magnética é pela sua capacidade ótima de contraste dos tecidos moles e, consequentemente, pela avaliação dos tecidos moles na região da cabeça e do pescoço (Huber et al., 2020; Lončar Brzak et al., 2023).

A avaliação radiográfica é um elemento crucial no estabelecimento de um diagnóstico, permitindo aos médicos dentistas determinar a extensão das alterações ósseas, o tamanho e a localização da secreção óssea, a proximidade em relação aos feixes neurovasculares e aos seios maxilares e, a presença de uma fratura patológica. A disponibilidade de informação tridimensional proporcionada pelo CBCT melhorou a nossa compreensão da evolução da osteonecrose medicamentosa dos maxilares (Ko et al., 2024).

A tomografia computadorizada de feixe cônico fornece informações mais detalhadas sobre o tamanho da lesão e expõe o paciente a menor radiação em comparação com a tomografia computadorizada multidetector (Pichardo et al., 2020).

O CBCT também apresenta um melhor desempenho no diagnóstico de alterações patológicas em amostras ósseas (Gaêta-Araujo et al., 2021).

A AAOMS define que o diagnóstico de MRONJ depende da história do paciente e das suas características clínicas. A exposição de osso maxilar e fistula com sondagem óssea positiva são pré-requisitos para um diagnóstico correto. Segundo a AAOMS, atualmente a imagiologia desempenha um papel importante no diagnóstico e avaliação a extensão em pacientes com MRONJ, especialmente em pacientes sem osso necrótico exposto. Nestes pacientes, ligeiras evidências radiográficas, como osteólise localizada, proeminência do canal mandibular e o espessamento da lâmina dura podem anteceder a exposição óssea e indicar um risco aumentado de desenvolvimento de MRONJ (Huber et al., 2020; Pichardo et al., 2020).

No contexto clínico da MRONJ, estas três características radiológicas são consideradas indicativas para o diagnóstico de osteonecrose dos maxilares (Pichardo et al., 2020).

As alterações dimensionais ósseas associadas à MRONJ têm sido alvo de estudo. Constatou-se que o osso cortical mandibular é mais espesso em pacientes com MRONJ, principalmente na cortical bucal e apical. O volume e a área global do osso cortical mandibular apresentam valores aumentados nos casos de MRONJ. No entanto, deve ser salientado que o córtex cortical mandibular é significativamente mais espesso tanto em pacientes oncológicos como em pacientes com osteoporose, expostos a bifosfonatos (Ko et al., 2024)

As manifestações radiológicas da MRONJ apresentam semelhanças com outras entidades patológicas ósseas, como osteorradionecrose, osteomielite e metástases mandibulares. Estas condições podem frequentemente parecer indistinguíveis em radiografias panorâmicas bidimensionais. No entanto, o CBCT permite a identificação de diferenças subtis que auxiliam na sua diferenciação (Ko et al., 2024).

O aumento de volume e área global do osso cortical aumentados sugerem que o sinal radiológico pode ser induzido por uma redução na taxa de remodelação óssea devido à utilização de bifosfonatos, em vez de ser um sinal radiológico específico da MRONJ. A neuropatia do nervo mentoniano pode também manifestar-se como um sinal precoce de MRONJ (Ko et al., 2024).

Além disso, o CBCT tem sido utilizado para avaliar alterações nas dimensões dos feixes neurovasculares. Foi observada a diminuição do foramen mandibular, do foramen mentoniano, do foramen lingual e do canal incisivo em regiões afetadas pela MRONJ (Ko et al., 2024).

A destruição do osso cortical e trabecular foram as evidências radiológicas mais comuns, sendo que a sua ocorrência parece aumentar com a gravidade da MRONJ (Ko et al., 2024).

As alterações radiográficas refletem-se de forma menos sensível nos estádios iniciais, enquanto se mantêm confinadas à região dentoalveolar, independentemente da extensão ântero-posterior do envolvimento (Badabaan et al., 2023).

Para avaliar objetivamente a extensão e a gravidade das alterações radiográficas associadas à MRONJ, Walton e os seus colaboradores desenvolveram um índice radiográfico composto, no ano de 2019. O índice possui uma pontuação com base em quatro parâmetros radiográficos: esclerose, alterações líticas, reação periosteal (PR) e sequestro ósseo. A extensão das alterações radiográficas é avaliada visualmente da seguinte forma: 0 para ausência, 1 para alterações localizadas dentro da dimensão de um dente mesiodistalmente a partir do local de exposição óssea clínica e limitadas ao alvéolo e, 2 para alterações além destes limites. A pontuação total pode variar de 0 a 8 e ser classificada como baixa (0–2), média (3–5) ou alta (6–8) (Ko et al., 2024).

2.4.1. Osteoesclerose

A osteoesclerose é definida como um aumento da calcificação e da formação óssea associado a fatores genéticos, lesões neoplásicas, infeções hematológicas ou distúrbios de natureza metabólica ou gastrointestinal, habitualmente detetada em exames imagiológicos. Apesar de não representar risco para a saúde, é fundamental no diagnóstico diferencial de outras patologias ósseas orais. Assim, o conhecimento das suas

características mais sugestivas permite reduzir a realização de biópsias exploratórias desnecessárias e constitui um guia para uma avaliação cuidadosa no radiodiagnóstico dentário de rotina (Azizi et al., 2017; Gamba et al., 2021).

A osteosclerose idiopática é definida como uma formação óssea local densa, originada a partir das superfícies endosteais do osso cortical em direção ao osso esponjoso. Estes agregados ósseos são mais frequentes na mandíbula do que na maxila, sendo a maioria dos casos observada nas regiões pré-molar e molar. De um modo geral, estas lesões são assintomáticas, embora em casos raros possam provocar reabsorção radicular externa. Importa referir que, em todos os casos, os dentes permanecem vitais e que a reabsorção radicular é geralmente autolimitada (Azizi et al., 2017).

Na avaliação radiográfica, as lesões apresentam-se frequentemente bem delimitadas, de forma arredondada ou oval, sem a presença de radiotransparência periférica, encontrando-se em continuidade direta com o osso normal circundante e exibindo uma estrutura interna uniformemente radiopaca (Azizi et al., 2017).

A etiologia permanece desconhecida, mas esta lesão é convencionalmente considerada uma variação do desenvolvimento da arquitetura óssea normal, não estando associada a estímulos locais ou sistémicos. Uma alteração no processo fisiológico de remodelação ou de maturação óssea, com deposição excessiva de tecido, surge como um possível mecanismo explicativo (Gamba et al., 2021).

A osteoesclerose é frequentemente diagnosticada como uma descoberta imprevista, isto é, não relacionada com o objetivo inicial do exame imagiológico e questão, sendo recorrentemente identificada em exames solicitados no âmbito de tratamentos dentários, como o planeamento ortodôntico (Gamba et al., 2021).

A sua lesão que envolve o canal mandibular constitui um exemplo plausível que requer observação minuciosa através de CBCT (Gamba et al., 2021).

A utilização generalizada e crescente do CBCT na avaliação de lesões ósseas, tem despertado interesse relativamente à sua aplicação no diagnóstico de osteoesclerose. O CBCT contribui também para o seu seguimento e para a sua gestão (Nemec et al., 2025).



Figura 3: Osteoesclerose periapical na região do dente 34, separada da lâmina dura do dente no CBCT, nos planos transversal (A) e ortorradial (B). A lesão apresenta-se aderente ao endósteo vestibular (setas largas) e relação direta com o canal mandibular (setas pequenas). Retirado (Nemec et al., 2025).

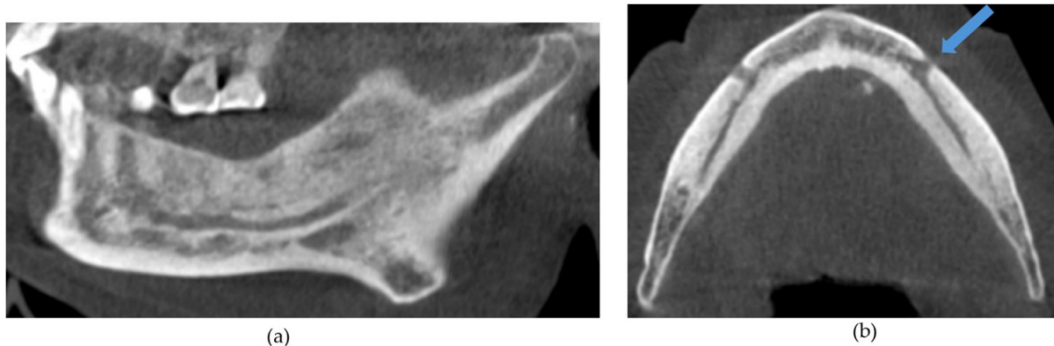


Figura 4: (a)- Osteoesclerose da mandíbula observada em CBCT. (b)- localização do foramen mentoniano. Retirado de (Ko et al., 2024).

2.4.2. Reação Periosteal

A reação periosteal é um processo de neoformação óssea onde a camada interna osteogénica do perióstio responde a uma agressão ou lesão localizada através da formação de uma nova camada de osso ao longo da superfície do córtex subjacente (Allen et al., 2023).

A PR está, por vezes, associada à osteomielite e, especialmente em pacientes jovens, acredita-se que se trate de uma lesão reativa a algum estímulo inflamatório. Em

contraste, a natureza biológica e o significado patológico da PR na MRONJ permanecem controversos (Soutome et al., 2021).

A resposta do periósteo a fraturas de ossos longos ilustra bem os mecanismos pelos quais o periósteo saudável contribui para a manutenção normal do esqueleto. No período agudo após uma fratura, o sangramento do periósteo lesionado conduz à formação de hematoma (Allen et al., 2023).

A reação periostal mineralizada é detetável radiograficamente em adultos entre 10 dias e 3 semanas após a lesão inicial. A reação periosteal ocorre ainda mais precocemente em crianças, sendo visível já 5 dias após a fratura. O processo de ossificação endocondral, observado no desenvolvimento ósseo primário, ocorre nas fraturas para converter o calo mole imaturo em osso cortical duro e trabeculado (Allen et al., 2023).

A relevância clínica da PR em termos de desfecho terapêutico ainda não foi esclarecida, permanece indeterminada a sua natureza, tanto se esta é de origem adaptativa ou de origem infecciosa (Soutome et al., 2021).

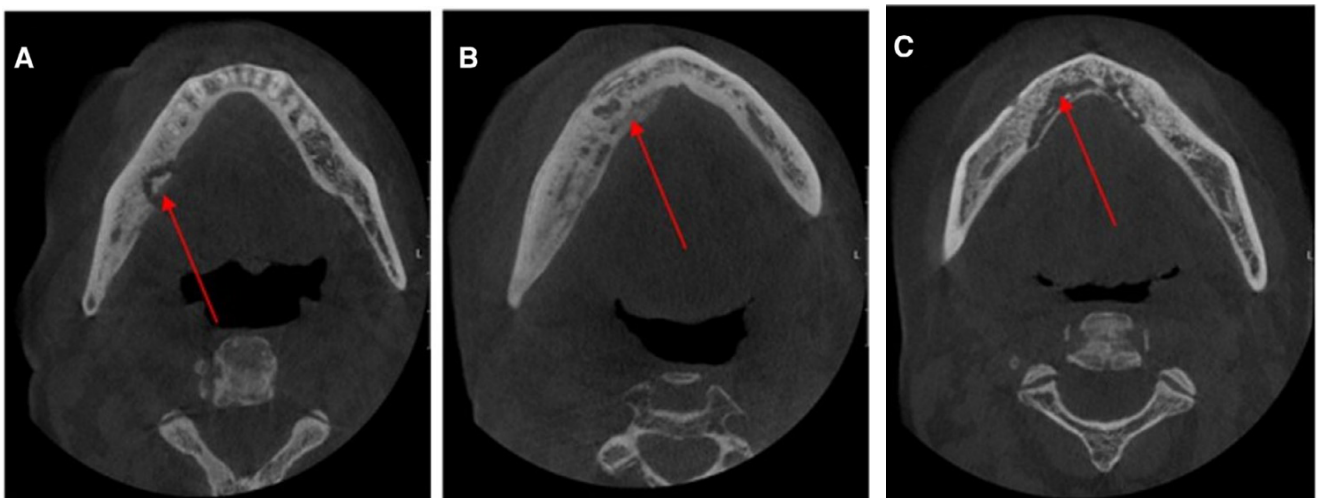


Figura 5: Características radiológicas da MRONJ, assinaladas pelas setas vermelhas em cortes axiais reformatados de CBCT. (A) Sequestro ósseo. (B) Formação óssea subperiosteal. (C) Lise do bordo cortical do maxilar. Retirado de (Pichardo et al., 2020)

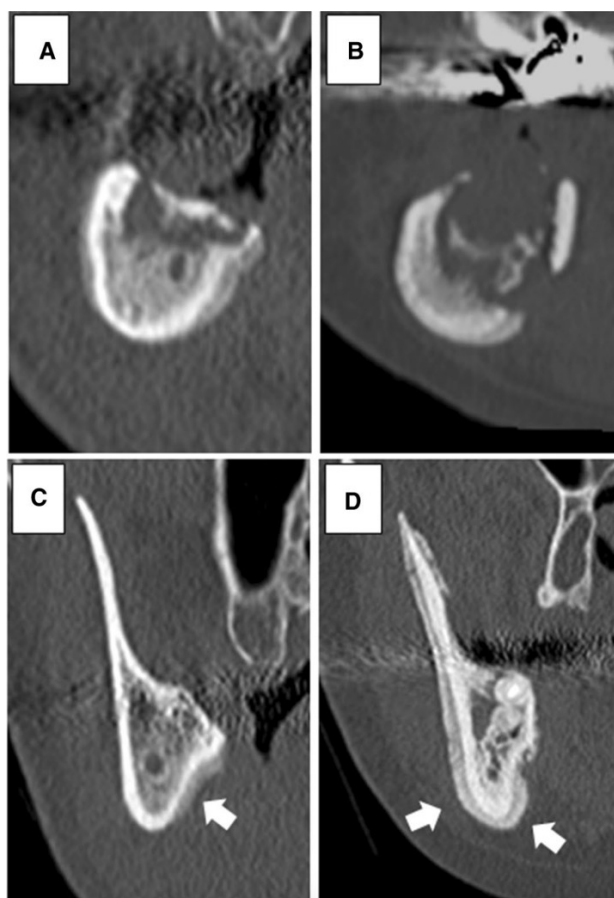


Figura 6: As evidências da PR. A - Lesão osteolítica localizada acima do canal mandibular. B- Lesão osteolítica que envolve o canal mandibular. C- PR que não envolve o bordo inferior da mandíbula. D- PR que envolve o bordo inferior da mandíbula. Retirado de (Soutome et al., 2021).

Inicialmente, esta reação apresenta-se pouco nítida na imagiologia, tornando-se progressivamente mais evidente ao longo do tempo devido ao aumento da mineralização, até atingir uma densidade óssea semelhante à do osso normal quando completamente desenvolvido (Allen et al., 2023).

A patologia pode ser classificada em não agressiva e agressiva. Estas categorias não são sinónimas de lesões benignas ou malignas, uma vez que existem entidades benignas capazes de induzir uma reação periosteal agressiva, assim como múltiplas entidades malignas que frequentemente se manifestam com uma reação periosteal não agressiva ou até mesmo sem qualquer reação (Allen et al., 2023).

Os tipos de reação periosteal não agressiva incluem a fina, sólida, espessa irregular e em concha. A presença destes padrões de reação periosteal indica que o processo ósseo

subjacente é relativamente lento e organizado, de modo semelhante ao que se observa habitualmente na consolidação controlada e não patológica de fraturas. As reações periostais finas, espessas irregulares e sólidas são frequentemente observadas em contexto de trauma e em lesões ósseas iatrogénicas, como as osteotomias. A reação periosteal fina, composta por uma única camada de novo osso, é mais comum em condições benignas e apresenta-se, geralmente, como uma linha ténue localizada a 1–2 mm da superfície do córtex (Allen et al., 2023).

Uma reação periosteal não agressiva, normalmente associada à periodontite apical, indica uma resposta inflamatória intensa e sugere a necessidade de um tratamento abrangente e de monitorização a longo prazo (Jalali et al., 2023).

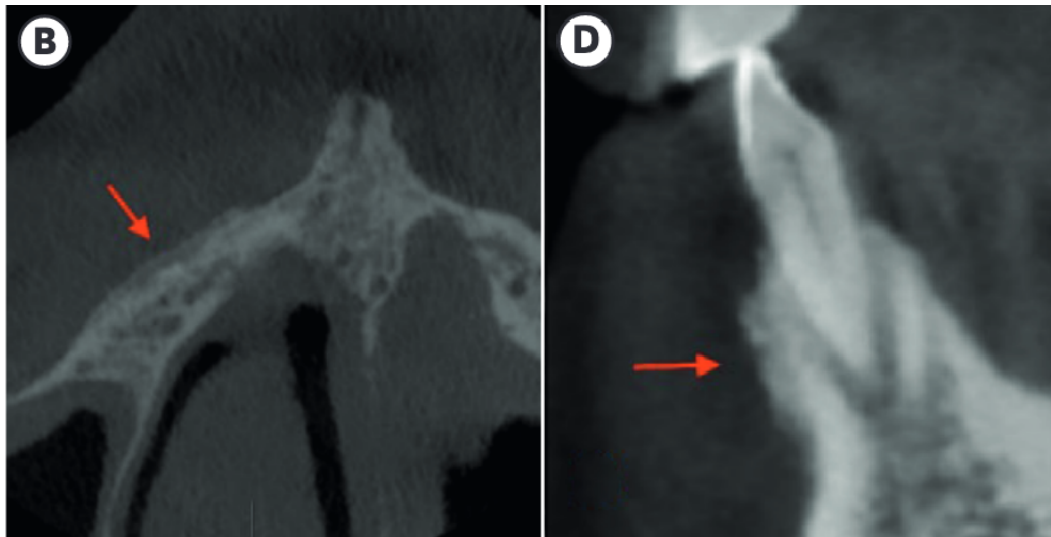


Figura 7: Imagens de CBCT com evidência de reação periosteal (setas vermelhas). B- reação periosteal paralela; D- reação periosteal irregular. Retirado de (Jalali et al., 2023).

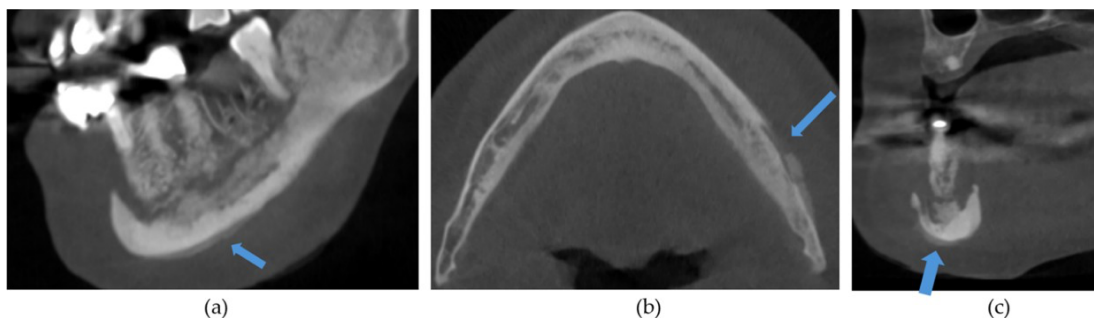


Figura 8: Cortes de CBCT com evidência de reação periosteal: (a) Corte sagital; (b) Corte axial; (c) Corte Coronal. Retirado de (Ko et al., 2024).

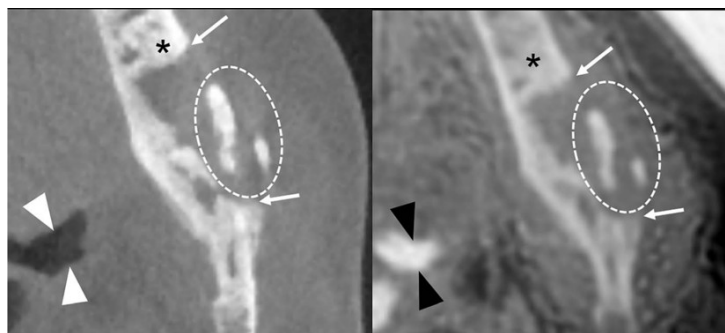


Figura 9: Cortes Axiais com evidência de osteólise, representada por setas e de sequestro ósseo inserido nos círculos. Retirado de (Huber et al., 2020).

A classificação radiográfica precisa, facilitada pelo índice radiográfico composto, fornece informações valiosas sobre a gravidade da MRONJ e orienta na escolha das modalidades de tratamento adequadas (Ko et al., 2024).

2.4.3. Sequestro ósseo

Com base nas observações radiológicas em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos (IV), Barragan-Adjemian desenvolveu um outro modelo para ilustrar a progressão de uma variante não exposta para uma variante clinicamente exposta. O modelo demonstra a formação de invólucros, que possivelmente representa osso necrótico, no interior das trabéculas do osso mandibular esclerótico. A resposta imunitária conduz à formação de uma circunferência de reabsorção em torno do invólucro, que aumenta lentamente ao longo do tempo. O invólucro migra, seguindo o caminho de menor resistência, normalmente em direção à região edêntula ou lingual, conduzindo a osso exposto, clinicamente reconhecido como sequestro (Ko et al., 2024).

O sequestro ósseo e a osteoesclerose foram observados em todos os estágios, enquanto a formação de novo osso periosteal apenas esteve presente nos estágios avançados. O índice foi posteriormente modificado por Badabaan et al., atribuindo uma pontuação de '3' a alterações radiográficas extensas ou difusas, de forma a dar maior peso a alterações radiográficas generalizadas, aumentando assim a sua precisão em associação com a classificação clínica (Ko et al., 2024).

Algumas alterações em particular, sequestros, formação óssea subperiosteal e lise da borda cortical conduzem a um diagnóstico definitivo de MRONJ. Outras características, como o espessamento da lâmina dura ou a proeminência do canal mandibular inferior, fornecem informações sobre o efeito da medicação anti-reabsortiva no osso de forma geral (Pichardo et al., 2020).

As medições da densidade mineral óssea (DMO) também podem ser realizadas através da quantificação do tamanho e do valor de cinzento dos píxeis da imagem obtida por CBCT. Verificou-se que as áreas afetadas por MRONJ apresentam valores de DMO mais elevados em comparação com as áreas ipsilaterais e contralaterais não afetadas, sendo o valor mais alto registado junto às lesões de MRONJ. Além disso, foram observados valores mais baixos de densidade óssea intracortical em doentes com MRONJ em comparação com indivíduos saudáveis (Ko et al., 2024).

A imagiologia por CBCT revelou que áreas escleróticas mais extensas e a formação de osso periosteal são mais frequentemente observadas em lesões de MRONJ em comparação com osteorradionecrose e osteomielite. Alvéolos de extração não cicatrizados e sequestros ósseos também são mais comuns na MRONJ do que na osteomielite e nas metástases mandibulares. Lesões líticas e fraturas patológicas são mais prevalentes na MRONJ em comparação com a osteomielite (Ko et al., 2024).

Tem sido especulado que as características radiológicas das lesões de MRONJ podem variar consoante o tipo de medicação administrada. Num estudo retrospectivo envolvendo 34 doentes com MRONJ, Pichardo et al. observaram que a sequestração e a lise da margem cortical eram 30% menos prevalentes em doentes sob denosumab em comparação com aqueles sob BPs. Além disso, os locais da variante não exposta tratados com bifosfonatos apresentaram maior osteosclerose do que os tratados com denosumab. Assim, foi levantada a hipótese de que esta diferença possa conduzir ao subdiagnóstico e ao subtratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao denosumab (Ko et al., 2024).

A via e a duração da medicação podem influenciar a apresentação radiológica. A gravidade da osteosclerose varia consoante a duração e potência da terapêutica com bifosfonatos. Através da segmentação semiautomática de imagens de CBCT, é obtida a medição volumétrica de lesões osteolíticas de MRONJ. Verificou-se que os doentes submetidos a administração intravenosa de bisfosfonatos apresentavam volumes de lesão significativamente maiores em comparação com aqueles que receberam administração oral ou subcutânea de denosumab. Além disso constatou-se que os valores de

radiodensidade são mais elevados em regiões osteoscleróticas em doentes com uma maior duração de administração de bisfosfonatos (Ko et al., 2024; Pichardo et al., 2020).

É possível que alterações necróticas no osso ocorram antes da evidência clínica, tornando os exames imagiológicos uma ferramenta útil no diagnóstico precoce (AlRowis et al., 2022).

A ortopantomografia é utilizada como exame de primeira linha eficaz na avaliação do tecido ósseo, seguida pela tomografia computadorizada de feixe cónico. Em fases mais avançadas da doença, a imagiologia torna-se essencial para determinar a extensão das lesões e identificar potenciais complicações. Após intervenções clínicas, a utilização deste meio complementar de diagnóstico pode também ser uma mais valia no acompanhamento da progressão da doença. A ressonância magnética é particularmente útil na avaliação do envolvimento dos tecidos moles e da integridade nervosa contudo, apresenta limitações no que respeita ao contraste e à definição do tecido ósseo, quando comparada com o CBCT (Huber et al., 2020; Ko et al., 2024).

Os métodos avançados de imagiologia 3D estão indicados, sobretudo quando se verifica exposição óssea, permitindo avaliar a extensão da lesão e o impacto nas estruturas adjacentes, uma vez que oferecem maior capacidade de deteção de alterações imagiológicas, como destruição cortical e presença de sequestro. O CBCT apresenta ainda a vantagem de possibilitar a deteção precoce de alterações ósseas iniciais na MRONJ. Esta identificação precoce de sinais radiográficos subtis pode contribuir para reconhecer doentes em risco de desenvolver lesões osteonecroticas (Gaêta-Araujo et al., 2021).

A AAOMS mantém, no entanto, a preocupação de que uma ênfase excessiva nas variações das características radiográficas frequentemente atribuídas à MRONJ possa levar à sobrestimação da verdadeira frequência da doença, ao incluir falsos positivos (Ruggiero, 2022).

2.5. Osteonecrose Medicamentosa dos Maxilares

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares constitui uma patologia debilitante, caracterizada pela exposição do osso maxilar em indivíduos submetidos a terapêutica com agentes anti-reabsortivos, isoladamente ou em associação com fármacos

antiangiogénicos. Esta condição afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, comprometendo funções essenciais como a mastigação, a fala e o conforto diário (Kim et al., 2022; K. Lee et al., 2025; Ruggiero et al., 2022).

2.5.1. Definição e Enquadramento Clínico

De acordo com a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, a MRONJ é definida como uma complicação grave que pode surgir em pacientes que estejam ou tenham estado sob tratamento com agentes anti-reabsortivos ou antiangiogénicos (AlRowis et al., 2022).

2.5.2. Patogénese

A condição patológica é incapacitante, caracterizada pela exposição do osso maxilar, como antes descrito, ou pela formação de uma fistula persistente por um período superior a oito semanas, sem que exista qualquer historial prévio de radioterapia na região maxilofacial. É característica em indivíduos submetidos a terapêutica com agentes anti-reabsortivos, isoladamente ou em associação com fármacos antiangiogénicos ou imunomoduladores. Esta condição afeta de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes, comprometendo funções essenciais como a mastigação, a fala e o conforto diário (AlRowis et al., 2022; Foncea et al., 2020; Kim et al., 2022; K. Lee et al., 2025; Ruggiero, 2022).

Apesar de existirem várias hipóteses acerca da patogénese da MRONJ, a explicação mais aceite sugere que os agentes anti-reabsortivos podem provocar uma supressão excessiva da remodelação óssea. No entanto, esta teoria não esclarece de que forma a redução da remodelação conduz efetivamente à osteonecrose, nem justifica os casos em que a doença surge associada à combinação de fármacos anti-reabsortivos e antiangiogénicos (K. Lee et al., 2025).

As duas classes de fármacos antireabsortivos implicadas na MRONJ são os bisfosfonatos e o denosumab; ambos atuam a nível celular para inibir a atividade dos osteoclastos (Ko et al., 2024).

A osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos afeta significativamente a qualidade de vida do doente e está associada a uma percentagem significativa de mortalidade. Esta condição está relacionada com dificuldades em funções

essenciais, bem como com o aparecimento de mucosas inchadas e dolorosas, sinusite crónica, entre outras manifestações (Lončar Brzak et al., 2023).

Um dos principais desafios apresentados pela MRONJ é a dificuldade em alcançar um diagnóstico precoce e um estabelecimento de estágio preciso. Os estágios iniciais da MRONJ podem manifestar-se com sintomas semelhantes a infeções dentárias ou podem até ser assintomáticos. Além disso, a apresentação clínica frequentemente subestima a verdadeira extensão da doença óssea (Ko et al., 2024).

No âmbito do diagnóstico diferencial, esta condição pode ser indevidamente identificada como alveolite, sinusite, gengivite ou periodontite, lesões periapicais, bem como alterações funcionais ou inflamatórias da articulação temporomandibular (Lončar Brzak et al., 2023).

Diversos fatores têm sido apontados como possíveis causas, incluindo a toma de medicamentos, o consumo de álcool, estados de hipercoagulabilidade, embolias lipídicas provenientes da medula óssea, aumento da pressão intraóssea e alterações na função do endotélio vascular (Xiang et al., 2025).

A hipótese mais aceite em relação à patogénese da MRONJ aponta para uma supressão excessiva da remodelação óssea induzida por agentes anti-reabsortivos (K. Lee et al., 2025).

As análises histomorfológicas das lesões de MRONJ revelaram três padrões distintos: reabsorção óssea proeminente em regiões de inflamação ativa, sequestros necróticos acelulares com grandes canais de Havers, e aumento da deposição óssea com canais de Havers menores e espessuras trabeculares aumentadas em regiões não necróticas (Ko et al., 2024).

2.5.3. Manifestações Clínicas

O turnover ósseo anormal, caracterizado por uma atividade osteoclástica reduzida e por uma osteogénese de aposição aumentada, contribui para o padrão radiológico observado nas lesões de MRONJ. Nas fases iniciais da MRONJ, podem também ser observados alvéolos pós-extração que não cicatrizam, espessamento da lâmina dura e alargamento do espaço do ligamento periodontal. Na MRONJ maxilar, é possível observar um espessamento mais pronunciado da mucosa do seio maxilar, embora

não tenham sido registadas diferenças significativas nos volumes dos seios (Ko et al., 2024).

De acordo com a AAOMS, a variante com osso exposto clinicamente pode ser categorizada em três estágios com base na presença de inflamação ou infeção, nos sintomas do paciente e no envolvimento das estruturas adjacentes. Além disso, a apresentação clínica da MRONJ pode subestimar a extensão da doença em comparação com a evidência radiológica, destacando a importância da avaliação radiológica no planeamento do tratamento (Ko et al., 2024).

2.5.4. Estadiamento segundo a AAOMS

O sistema de estadiamento facilita a criação de linhas orientadoras de tratamento racionais e orienta a recolha de dados que permitem avaliar o prognóstico e os resultados em doentes com osteonecrose medicamentosa dos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

No estágio 0 da osteonecrose dos maxilares (variante sem osso exposto), os doentes não apresentam evidência clínica de osso necrótico exposto, mas manifestam sintomas inespecíficos ou alterações clínicas e radiográficas. Entre estes encontram-se a dor dentária, dor persistente na mandíbula que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular, dor sinusal frequentemente associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar (Ruggiero et al., 2022).

No estágio descrito da osteonecrose dos maxilares as observações clínicas consistem em mobilidade dentária não explicada por doença periodontal crónica, bem como a presença de edema intraoral ou extraoral. Do ponto de vista radiográfico, podem verificar-se perda ou reabsorção do osso alveolar, alterações do padrão trabecular com osso esclerosado e ausência de formação óssea nos alvéolos após extrações dentárias. Além disso, podem observar-se áreas de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou o osso basal circundante, bem como espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição do espaço do ligamento periodontal (Ruggiero et al., 2022).

No estágio 1, os doentes apresentam osso exposto e necrótico, ou uma fistula que comunica com o osso, apesar de serem assintomáticos e sem sinais clínicos de infeção ou inflamação. Nestes casos, podem também observar-se alterações radiográficas

semelhantes aos descritos para o estágio 0, mas localizados na região do osso alveolar (Ruggiero et al., 2022).

No estágio 2, verificam-se as mesmas condições nos doentes, mas acompanhadas de sinais clínicos de infecção e inflamação. No entanto encontram-se sintomáticos e, tal como no estágio anterior, podem exibir evidências radiográficas compatíveis com os observados no estágio 0, restritos ao osso alveolar (Ruggiero et al., 2022).

No último estágio, estão presentes as mesmas características dos estágios anteriores descritos, associadas a infecção ativa. Para além disso, surgem manifestações adicionais, tais como extensão da necrose óssea para além do osso alveolar (podendo atingir a margem inferior e o ramo da mandíbula, o seio maxilar ou o osso zigomático), fraturas patológicas e fístulas extraorais (Ruggiero et al., 2022).

2.5.5. Fatores de risco e condições associadas

Considera-se que a ocorrência de MRONJ resulta de uma combinação entre a interação dos fármacos com a presença de contaminação microbiológica numa determinada área, bem como com trauma local. Os medicamentos anti-reabsortivos e antiangiogénicos são, na sua maioria, prescritos para estabilizar a perda de massa óssea causada pela osteoporose em mulheres, mas também para o tratamento de lesões ósseas disseminadas provocadas por doenças oncológicas. Os fármacos anti-reabsortivos inibem a diferenciação e a função dos osteoclastos, o que leva à sua apoptose e provoca uma diminuição da reabsorção e remodelação óssea (Lončar Brzak et al., 2023).

O valor do pH assume particular relevância no que toca a esta patologia. Em condições de acidificação local, os bifosfonatos são libertados da matriz óssea e tornam-se ativos, ligando-se aos osteoclastos e inibindo a sua atividade, o que influencia negativamente não apenas sobre estas células, mas também sobre osteoblastos, entre outros tipos celulares. Acresce ainda que a indicação terapêutica que motiva a prescrição do fármaco constitui um dos parâmetros centrais para a avaliação do risco de desenvolvimento de MRONJ (Lončar Brzak et al., 2023).

Estabelecer a relação de causalidade em complicações associadas à medicação constitui um desafio do ponto de vista epidemiológico. A MRONJ é reconhecida como uma condição rara e multifatorial, sendo observados casos de doentes com apresentação

clínica idêntica que nunca estiveram expostos a agentes anti-reabsortivos (Ruggiero et al., 2022).

A literatura descreve uma maior ocorrência de MRONJ em doentes do sexo feminino e em indivíduos de idade mais avançada, principalmente em pacientes com uma idade superior a 65 anos (AlRowis et al., 2022).

Muitos doentes submetidos a terapêutica com fármacos associados à MRONJ apresentam também outras condições clínicas, que provavelmente funcionam como fatores agravantes ou contribuintes. A presença destas variáveis de confusão torna complexa a estimativa da incidência e da prevalência da doença (Ruggiero et al., 2022).

Após a primeira publicação sobre a MRONJ, em 2003 por Marx, a utilização prolongada de bifosfonatos ou a administração intravenosa em altas doses passaram a ser considerados fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares (S.-H. Lee et al., 2021).

Como mencionado anteriormente, os bifosfonatos administrados por via intravenosa ou oral, bem como o denosumab, são certamente fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ. Além disso, têm sido reportados como possíveis fatores de risco para a MRONJ os inibidores da angiogénese, os imunossuppressores, entre outros (Kawahara et al., 2021).

O tempo até à ocorrência da MRONJ não apresenta uma distribuição normal, verifica-se se que na maioria dos casos surge nos primeiros três anos de tratamento, embora a patologia seja igualmente observada após terapêutica prolongada (Tani et al., 2024).

As cirurgias dentoalveolares são o fator predisponente mais comum para o desenvolvimento de MRONJ. Verificou-se que o risco de desenvolver MRONJ após uma exodontia variam de 1,6% a 14,8% entre pacientes oncológicos e de 0 a 0,15% entre pacientes com osteoporose. O risco de desenvolver MRONJ após colocação de implantes permanece incerto (Ko et al., 2024).

No entanto, é possível que a MRONJ já esteja presente antes da realização de extrações dentárias, permanecendo não reconhecida ou sendo equivocadamente interpretada como uma patologia de origem odontogénica (Al-Sarraj et al., 2023).

A AAOMS destaca a categoria de Estádio 0 de MRONJ, de modo a contemplar apresentações radiográficas da doença antes da exposição óssea evidente e na ausência de sinais de infecção (Al-Sarraj et al., 2023).

Estas alterações podem igualmente ser observadas em doenças apicais de origem odontogénica ou em patologia periodontal, o que comprova a elevada dificuldade no reconhecimento de casos de MRONJ pré-existente. O único método fiável e consistente para o diagnóstico desta condição é a utilização do CBCT (Al-Sarraj et al., 2023).

Evidências crescentes na literatura sugerem que a inflamação local poderá constituir o principal fator predisponente para o desenvolvimento de MRONJ, em comparação com a intervenção cirúrgica (Al-Sarraj et al., 2023).



Figura 10: Radiografia Periapical Intraoral, com evidência do espessamento do ligamento periodontal e radiotransparência associadas aos dentes 36 e 37. Seta verde: espessamento do ligamento; Seta vermelha: envolvimento de furca. Retirado de (Al-Sarraj et al., 2023).

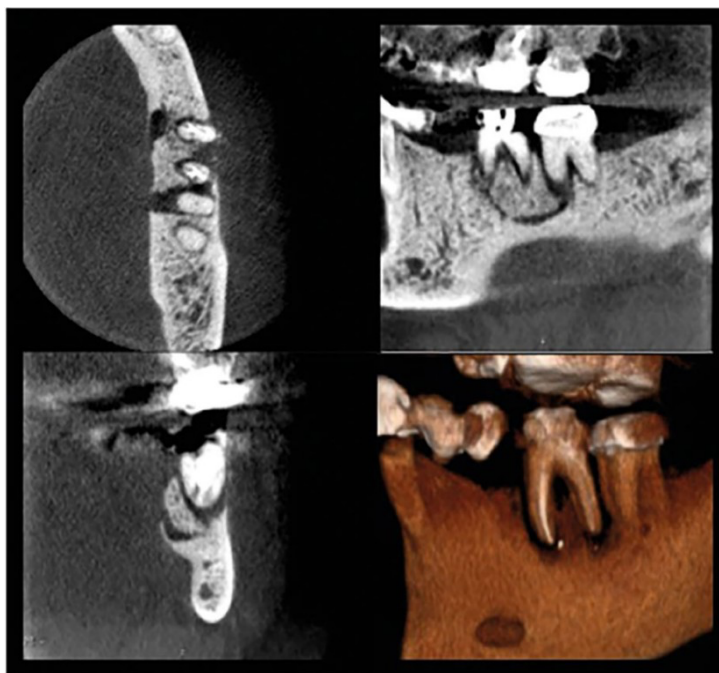


Figura 11: Exame de CBCT da mandíbula esquerda evidenciando uma radiotransparência perirradicular associada ao dente 36, estendendo-se desde a crista alveolar até aos ápices radiculares. Retirado de (Al-Sarraj et al., 2023).

A quimioterapia para tumores malignos, a utilização de corticosteróides, diabetes, tabagismo, má higiene oral, utilização de próteses dentárias e, doenças cardiovasculares são os fatores de risco sistêmicos mais frequentemente reportados (Drake et al., 2008; Kawahara et al., 2021).

Assim, diversos estudos têm evidenciado que doentes oncológicos sob terapêutica anti-reabsortiva oral apresentam um risco significativamente superior de desenvolver MRONJ quando comparados com indivíduos que possuem outras condições, tal como osteoporose ou osteopenia (Lončar Brzak et al., 2023)

Diversos estudos têm avaliado também a diabetes mellitus (DM) enquanto possível fator de risco para a osteonecrose medicamentosa. A evidência científica aponta, na sua maioria, para uma associação positiva. Dados de estudos observacionais evidenciaram uma maior prevalência de DM em pacientes com MRONJ, sugerindo que a nefropatia diabética pode aumentar o risco em cerca de quatro vezes (Peer & Khamaisi, 2015).

Os mecanismos que podem justificar esta relação incluem perturbações do metabolismo ósseo, nomeadamente a redução da remodelação e da neoformação do osso alveolar e o aumento da apoptose de osteoblastos e osteócitos. Paralelamente, a diabetes

mellitus está associada a disfunção endotelial e microangiopatia, que prejudicam a vascularização do tecido ósseo, e a alterações imunológicas que favorecem estados de infecção crônica e inflamação persistente (Peer & Khamaisi, 2015).

A interação entre diabetes mellitus e doença periodontal constitui outro ponto de relevância clínica. A inflamação gengival associada à ativação de células T e B aumenta a expressão de RANKL, potenciando a atividade osteoclástica e, consequentemente, a perda de osso alveolar. Esta relação bidirecional contribui para agravar o risco de MRONJ (Peer & Khamaisi, 2015).

Embora a evidência atual ainda não estabeleça uma relação causal definitiva, a presença de DM, especialmente mal controlada ou com complicações microvasculares, é considerada um importante fator de risco que pode agravar a predisposição para MRONJ em indivíduos expostos a terapêuticas anti-reabsortivas (Peer & Khamaisi, 2015).

2.5.6. Tratamento e Gestão da Doença

A gestão da doença visa fornecer controle dos sintomas, eliminar infecções e limitar a progressão da necrose. As abordagens variam desde métodos conservadores até intervenções cirúrgicas que removem o osso necrótico. Em casos avançados, pode ser necessária a ressecção radical seguida de reconstrução, o que tem demonstrado melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes (Ko et al., 2024).

A maioria dos efeitos observados nos doentes pode ser explicada por uma combinação de fatores, incluindo o tipo de doença, a sua extensão e progressão, a polimedicação, o modo de administração do fármaco, a afinidade de ligação e a potência dos fármacos administrados (Cremers et al., 2019).

III. CONCLUSÃO

A osteonecrose medicamentosa dos maxilares traduz-se numa patologia complexa e debilitante, resultante da interação entre agentes anti-reabsortivos e antiangiogénicos, fatores locais como trauma e infeção, e condições sistémicas predisponentes. A sua fisiopatologia está essencialmente associada à supressão da remodelação óssea, com redução da atividade osteoclástica e incremento da osteogénese de aposição, resultando em alterações estruturais do osso cortical e trabecular, cuja gravidade pode ser subestimada clinicamente.

A avaliação radiográfica desempenha um papel central no diagnóstico, estadiamento e planeamento terapêutico da MRONJ. O CBCT oferece resolução tridimensional de elevada precisão, permitindo detetar alterações iniciais, como osteólise, espessamento da lâmina dura, alargamento do ligamento periodontal e alterações periosteais, muitas vezes ausentes em exames bidimensionais. Este meio complementar revela-se, assim, o método mais fiável e consistente para o diagnóstico precoce, permitindo identificar pacientes em risco e orientar intervenções preventivas ou terapêuticas.

O conhecimento detalhado das manifestações radiológicas, incluindo osteoesclerose, sequestros ósseos, lise cortical, reação periostal e alterações nos canais neurovasculares, possibilita uma avaliação objetiva da extensão e gravidade da doença. Estes parâmetros são fundamentais para diferenciar MRONJ de outras patologias ósseas, como osteomielite, osteorradionecrose ou lesões periapicais de origem odontogénica, reforçando a necessidade de interpretação cuidadosa e contextualizada das evidências imagiológicas.

Os fatores de risco sistémicos e locais, bem como a duração, via e tipo de terapêutica anti-reabsortiva ou antiangiogénica, influenciam significativamente a apresentação clínica e radiológica da MRONJ. Doentes oncológicos, mulheres idosas, indivíduos com diabetes mellitus mal controlada ou com histórico de cirurgias dentoalveolares apresentam maior propensão para o desenvolvimento da patologia, evidenciando a necessidade de estratégias preventivas personalizadas e monitorização rigorosa.

Em termos de gestão clínica, a abordagem deve ser multidisciplinar, adaptada ao estágio da doença e à extensão das lesões. Enquanto os casos iniciais podem beneficiar de métodos conservadores, os estágios avançados frequentemente exigem intervenções cirúrgicas com remoção de osso necrótico e, em algumas situações, reconstrução. A integração de dados imagiológicos, particularmente os obtidos por CBCT, permite otimizar decisões terapêuticas e melhorar significativamente a qualidade de vida dos pacientes.

Conclui-se que a MRONJ representa um desafio clínico e radiológico significativo. A utilização do CBCT como ferramenta de diagnóstico e seguimento constitui um avanço crucial na detecção precoce, caracterização minuciosa das lesões e planejamento terapêutico, evidenciando a importância de protocolos de monitorização individualizados, baseados na combinação de fatores de risco, apresentação clínica e evidências imagiológicas. Futuras investigações deverão focar-se na quantificação objetiva das alterações ósseas e na aplicação de metodologias de inteligência artificial para apoio diagnóstico, com vista à otimização da prevenção, monitorização e tratamento desta condição complexa.

IV. BIBLIOGRAFIA

- Allen, H., Barnthouse, N. C., & Chan, B. Y. (2023). Periosteal Pathologic Conditions: Imaging Findings and Pathophysiology. *RadioGraphics*, 43(2), e220120.
<https://doi.org/10.1148/rg.220120>
- AlRowis, R., Aldawood, A., AlOtaibi, M., Alnasser, E., AlSaif, I., Aljaber, A., & Natto, Z. (2022). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Review of Pathophysiology, Risk Factors, Preventive Measures and Treatment Strategies. *The Saudi Dental Journal*, 34(3), 202–210.
<https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.01.003>
- Al-Sarraj, M., Burns, M., & Patel, V. (2023). Pre-existing medication-related osteonecrosis of the jaw before dental extraction. *British Dental Journal*, 235(10), 783–788. <https://doi.org/10.1038/s41415-023-6447-8>
- Assili, Z., Dolivet, G., Salleron, J., Griffaton-Tallandier, C., Egloff-Juras, C., & Phulpin, B. (2021). A Comparison of the Clinical and Radiological Extent of Denosumab (Xgeva®) Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2390.
<https://doi.org/10.3390/jcm10112390>
- Azizi, Z., Mosafery, H., Safi, Y., Dabirzadeh, S., & Vasegh, Z. (2017). *Prevalence of idiopathic osteosclerosis on cone beam computed tomography images*. 35(2).
- Badabaan, G., Strickland, M., Singer, S. R., Creanga, A. G., & Subramanian, G. (2023). Novel modified quantitative index for cone-beam CT assessment of medication-related osteonecrosis of the jaw—Comparative analysis with original index. *The Saudi Dental Journal*, 35(4), 310–316.
<https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2023.03.003>

- Baron, R., Ferrari, S., & Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677–692.
<https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Brandi, M.-L. (2009). Biphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and physiopathological considerations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 217. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S1697>
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 85(6), 1052–1062. <https://doi.org/10.1111/bcp.13867>
- Davidopoulou, S., Karakostas, P., Batas, L., Barmpalexis, P., Assimopoulou, A., Angelopoulos, C., & Tsalikis, L. (2024). Multidimensional 3D-Printed Scaffolds and Regeneration of Intrabony Periodontal Defects: A Systematic Review. *Journal of Functional Biomaterials*, 15(2), 44.
<https://doi.org/10.3390/jfb15020044>
- Dawood, A., Patel, S., & Brown, J. (2009). *Cone beam CT in dental practice*.
- De Faria Vasconcelos, K., Evangelista, K., Rodrigues, C., Estrela, C., De Sousa, T., & Silva, M. (2012). Detection of periodontal bone loss using cone beam CT and intraoral radiography. *Dentomaxillofacial Radiology*, 41(1), 64–69.
<https://doi.org/10.1259/dmfr/13676777>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice. *Mayo Clinic Proceedings*, 83(9), 1032–1045. <https://doi.org/10.4065/83.9.1032>
- Fan, W., Zhang, J., Wang, N., Li, J., & Hu, L. (2023). The Application of Deep Learning on CBCT in Dentistry. *Diagnostics*, 13(12), 2056.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics13122056>

- Foncea, C., Von Bischoffshausen, K., Teuber, C., Ramírez, H., Goñi, I., Sánchez, C., Retamal, I. N., & Vargas, A. (2020). Osteonecrosis de los maxilares asociada a medicamentos: Revisión de la literatura y propuesta para la prevención y manejo. *Revista médica de Chile*, 148(7), 983–991.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000700983>
- Gaêta-Araujo, H., Alzoubi, T., Vasconcelos, K. D. F., Orhan, K., Pauwels, R., Casselman, J. W., & Jacobs, R. (2020). Cone beam computed tomography in dentomaxillofacial radiology: A two-decade overview. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49(8), 20200145. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20200145>
- Gaêta-Araujo, H., Leite, A. F., Vasconcelos, K. D. F., & Jacobs, R. (2021). Two decades of research on CBCT imaging in DMFR – an appraisal of scientific evidence. *Dentomaxillofacial Radiology*, 50(4), 20200367.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.20200367>
- Gaêta-Araujo, H., Vanderhaeghen, O., Vasconcelos, K. D. F., Coucke, W., Coropciuc, R., Politis, C., & Jacobs, R. (2021). Osteomyelitis, osteoradionecrosis, or medication-related osteonecrosis of the jaws? Can CBCT enhance radiographic diagnosis? *Oral Diseases*, 27(2), 312–319. <https://doi.org/10.1111/odi.13534>
- Gamba, T. O., Maciel, N. A. P., Rados, P. V., Da Silveira, H. L. D., Arús, N. A., & Flores, I. L. (2021). The imaging role for diagnosis of idiopathic osteosclerosis: A retrospective approach based on records of 33,550 cases. *Clinical Oral Investigations*, 25(4), 1755–1765. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03477-0>
- Guo, Y.-J., Ge, Z., Ma, R., Hou, J., & Li, G. (2016). A six-site method for the evaluation of periodontal bone loss in cone-beam CT images. *Dentomaxillofacial Radiology*, 45(1), 20150265.
<https://doi.org/10.1259/dmfr.20150265>

- Heller, Z. A., Hogge, M., Ragan, M. R., & Portnof, J. E. (2024). Applications of Cone Beam Computed Tomography Scans in Dental Medicine and Potential Medicolegal Issues. *Dental Clinics of North America*, 68(1), 55–65.
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2023.07.009>
- Huber, F. A., Schumann, P., Von Spiczak, J., Wurnig, M. C., Klarhöfer, M., Finkenstaedt, T., Bedogni, A., & Guggenberger, R. (2020). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—Comparison of Bone Imaging Using Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography. *Investigative Radiology*, 55(3), 160–167.
<https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000617>
- Izzotti, A. (sem data). *Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: The role of gene-environment interaction*.
- Jalali, P., Riccobono, J., Augsburger, R. A., & Tahmasbi-Arashlow, M. (2023). Radiographic patterns of periosteal bone reactions associated with endodontic lesions. *Restorative Dentistry & Endodontics*, 48(3), e23.
<https://doi.org/10.5395/rde.2023.48.e23>
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: A comprehensive literature review. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 47.
<https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... on behalf of the International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A

- Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
- Kim, C. M., Lee, S., Hwang, W., Son, E., Kim, T. W., Kim, K., & Kim, Y. H. (2022). Obesity and periodontitis: A systematic review and updated meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 999455. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.999455>
- Ko, Y. Y., Yang, W.-F., & Leung, Y. Y. (2024). The Role of Cone Beam Computed Tomography (CBCT) in the Diagnosis and Clinical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Diagnostics*, 14(16), 1700. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14161700>
- Kumar, V., Pass, B., Guttenberg, S. A., Ludlow, J., Emery, R. W., Tyndall, D. A., & Padilla, R. J. (2007). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *The Journal of the American Dental Association*, 138(5), 602–609. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0230>
- Lee, K., Kim, K., Kim, J. Y., Kim, J., Kang, Y., Kim, Y. H., & Kim, S. (2025). Mechanisms Underlying Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Diseases*, 31(4), 1073–1083. <https://doi.org/10.1111/odi.15198>
- Lee, S.-H., Choi, S.-Y., Bae, M.-S., & Kwon, T.-G. (2021). Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment. *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*, 43(1), 24. <https://doi.org/10.1186/s40902-021-00310-w>
- Lončar Brzak, B., Horvat Aleksijević, L., Vindiš, E., Kordić, I., Granić, M., Vidović Juras, D., & Andabak Rogulj, A. (2023). Osteonecrosis of the Jaw. *Dentistry Journal*, 11(1), 23. <https://doi.org/10.3390/dj11010023>

- Mandelaris, G. A., Scheyer, E. T., Evans, M., Kim, D., McAllister, B., Nevins, M. L., Rios, H. F., & Sarment, D. (2017). American Academy of Periodontology Best Evidence Consensus Statement on Selected Oral Applications for Cone-Beam Computed Tomography. *Journal of Periodontology*, 88(10), 939–945.
<https://doi.org/10.1902/jop.2017.170234>
- Nemec, S. F., Zimmermann, M., Watzak, G., Weber, M., Nkenke, E., & Schwarz-Nemec, U. (2025). Follow-up of idiopathic osteosclerosis on cone-beam computed tomography: A retrospective longitudinal study. *Scientific Reports*, 15(1), 25497. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-09831-0>
- Nogueira, D., Caldas, I. M., & Dinis-Oliveira, R. J. (2023). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Clinical and forensic aspects. *Archives of Oral Biology*, 155, 105792. <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2023.105792>
- Peer, A., & Khamaisi, M. (2015). Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research*, 94(2), 252–260.
<https://doi.org/10.1177/0022034514560768>
- Pichardo, S. E. C., Broek, F. W. T., Fiocco, M., Appelman-Dijkstra, N. M., & Van Merkesteyn, J. P. R. (2020). A comparison of the cone beam computed tomography findings in medication-related osteonecrosis of the jaws related to denosumab versus bisphosphonates: An observational pilot study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 129(4), 411–417.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.09.010>
- Ruggiero, S. L. (2022). Reply: AAOMS Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. Diagnostic Milestones, Doubts, and Perspectives on MRONJ. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(11), 1724. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.07.150>

- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Shibahara, T. (2019). Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 247(2), 75–86. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>
- Soutome, S., Yanamoto, S., Sumi, M., Hayashida, S., Kojima, Y., Sawada, S., Rokutanda, S., Iwai, H., Saito, T., & Umeda, M. (2021). Effect of periosteal reaction in medication-related osteonecrosis of the jaw on treatment outcome after surgery. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(2), 302–310.
<https://doi.org/10.1007/s00774-020-01154-6>
- Tani, M., Hatano, K., Yoshimura, A., Horibe, Y., Liu, Y., Sassi, N., Oka, T., Okuda, Y., Yamamoto, A., Uemura, T., Yamamichi, G., Ishizuya, Y., Yamamoto, Y., Kato, T., Kawashima, A., & Nonomura, N. (2024). Cumulative incidence and risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaw during long-term prostate cancer management. *Scientific Reports*, 14(1), 13451.
<https://doi.org/10.1038/s41598-024-64440-7>
- Venkatesh, E., & Venkatesh Elluru, S. (2017). CONE BEAM COMPUTED TOMOGRAPHY: BASICS AND APPLICATIONS IN DENTISTRY. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 51(0).
<https://doi.org/10.17096/jiufd.00289>
- Xiang, X.-N., He, H.-C., & He, C.-Q. (2025). Advances in mechanism and management of bone homeostasis in osteonecrosis: A review article from basic to clinical

applications. *International Journal of Surgery*, 111(1), 1101–1122.

<https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000002094>

Zaman, M. U. (2024). Comparing Radiation Doses in CBCT and Medical CT Imaging for Dental Applications. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 16(Suppl 1), S883–S885. https://doi.org/10.4103/jpbs.jpbs_1077_23