



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADA AO USO DE
BIFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Joana Patrícia Marques Antunes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

junho de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE MAXILAR ASSOCIADA AO USO DE
BIFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Joana Patrícia Marques Antunes
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Dr.ª Luísa Amado
e coorientado por
Mestre João Carvalho Gomes

junho de 2018

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr.^a Luísa Amado por se ter mostrado sempre bastante recetiva às
minhas opiniões.

Ao meu coorientador, Mestre João Carvalho Gomes, por toda a colaboração,
disponibilidade e apoio ao longo deste trabalho.

Ao Prof. Doutor Francisco Salvado, pela disponibilidade em fornecer imagens a fim de
enriquecer este trabalho.

Aos meus amigos, os de sempre, que mesmo não estando sempre por perto
proporcionaram momento de apoio e motivação; aos da faculdade, com quem pude
partilhar esta caminhada nos bons e maus momentos.

À minha colega de box, Teresa, pela paciência e companheirismo demonstrados em
diversos momentos, que assim seja daqui em diante.

À minha família, por nunca terem duvidado das minhas capacidades e terem dado
sempre uma força extra.

À minha cunhada, que tem acompanhado todo o meu progresso.

Ao meu irmão, por tornar tudo mais fácil ao jeito dele, pelo carinho e boa disposição.

À minha sobrinha, por completar os meus dias.

Por fim, mas em primeiro, aos meus pais por tudo o que fizeram e abdicaram por mim,
por todo o apoio, força e ajuda. Jamais haverá agradecimentos suficientes para eles.

A todos,
os meus maiores agradecimentos.

RESUMO

Os bifosfonatos (BFs) são medicamentos usados principalmente no tratamento de algumas complicações de cancros sólidos, osteoporose, mieloma múltiplo e doença de Paget. Desde 2002 começaram a surgir pela *Food and Drug Administration* (FDA), relatórios de osteonecrose nos maxilares em doentes medicados com estes fármacos, inicialmente em doentes em tratamento de cancro, e posteriormente pela sua utilização na osteoporose.

A etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares não está completamente compreendida. No entanto, sabe-se que entre uma variedade de possíveis fatores etiológicos, a inibição do recrutamento e a apoptose dos osteoclastos (fundamentais na redução da reabsorção óssea) causadas por estes fármacos, tornam-se um obstáculo quando existe necessidade de uma normal regeneração alveolar, por estas células serem elementos fundamentais nas primeiras fases desta.

Assim, a osteonecrose dos maxilares associada ao tratamento com bifosfonatos constitui uma complicação oral grave, que pode ser iniciada nestes doentes após um tratamento dentário comum e progredir para a exposição crónica de osso necrosado com as possíveis evoluções, complicações e consequências.

O objetivo deste trabalho é rever as indicações, mecanismos de ação, farmacocinética e efeitos adversos dos bifosfonatos e clarificar a fisiopatologia, sinais e sintomas, fatores de risco, estadiamento e protocolo terapêutico deste tipo de osteonecrose.

Palavras-chave: bifosfonatos; osteonecrose maxilar; BRONJ, MRONJ

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs commonly used in the treatment of some diseases, namely in some complications of solid cancers, osteoporosis, multiple myeloma and Paget's disease. Since 2002, Food and Drug Administration (FDA) started reporting bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in patients medicated with these drugs, initially in oncological patients and then in patients with osteoporosis.

The pathogenesis of maxillary osteonecrosis is not fully understood yet, however it's known that among a variety of possible etiological factors, the inhibition of recruitment and the apoptosis of osteoclasts (essential in the reduction of bone reabsorption) caused by these drugs, becomes an obstacle when there's a necessity of a normal alveolar regeneration, once these cells are fundamental elements in the first stages of it.

Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is a severe oral complication which might appear in these patients after a common dental procedure and progress to a chronic exposure of the necrotic bone.

The goal of this work is to revise the indications, means of action pharmacokinetics and adverse effects of bisphosphonates and to clarify the physiopathology, signs and symptoms, risk factors, staging and therapeutical protocol of these types of osteonecrosis.

Keywords: biphosphonates, maxilar osteonecrosis, BRONJ, MRONJ

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	7
ÍNDICE DE FIGURAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS.....	11
1. INTRODUÇÃO.....	13
2. DESENVOLVIMENTO.....	17
2.1. Bifosfonatos	17
2.1.1. Estrutura química.....	17
2.1.2. Indicações	18
2.1.3. Mecanismo de Ação	19
2.1.4. Farmacocinética.....	20
2.1.5. Efeitos Adversos.....	22
2.2. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos.....	25
2.2.1. Fisiopatologia	26
2.2.2. Diagnóstico.....	28
2.2.3. Sinais e Sintomas.....	31
2.2.4. Fatores de risco	33
2.2.5. Estadiamento	36
2.2.6. Controlo de doentes medicados com BFs	39
2.2.6.1. Medidas Preventivas:	39
2.2.6.2. Tratamento	41
2.2.6.3. Controlo de doentes que desenvolveram ONM	43
3. CONCLUSÃO.....	45
4. BIBLIOGRAFIA	47

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Classificação dos BFs	18
Tabela II - Bifosfonatos para uso clínico.	18
Tabela III - Sinais e sintomas de casos de MRONJ.	31
Tabela IV - Diagnóstico diferencial de osteonecrose induzida por BFs.	32
Tabela V - Estágios da MRONJ.	36
Tabela VI - Valores sérios de CTx e risco para ON.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1- Estrutura química do pirofosfato e bifosfonato	17
Fig. 2 - Doses comparativas na administração IV ou oral de BF	21
Fig. 3- Ortopantomografia com lesão de osteonecrose da mandíbula.....	29
Fig. 4 - RM à mandíbula, corte axial.....	30
Fig. 5 - TC onde se observa a destruição por osteonecrose da mandíbula	31
Fig. 6 - Exposição óssea derivada de terapêutica com BF.....	33
Fig. 7 - Exposição óssea assintomática.	38
Fig. 8 - Exposição óssea da mandíbula	38
Fig. 9 - Exposição óssea da mandíbula com extensão para o bordo inferior	39

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ATP – Adenosina trifosfato

BFs – Bifosfonatos

BRONJ – Osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos

CHx - Clorhexidina

CTx – Carboxitelo péptido de ligação cruzada ao colagénio tipo I

FDA - *Food and Drug Administration*

FPP – Farnesil difosfato

IV - Intravenoso

MRONJ – Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos

ON - Osteonecrose

ONM – Osteonecrose dos maxilares

PTH – Paratormona

RANKL - Recetor ativador do fator nuclear kappa – ligante

RM - Ressonância Magnética

VEGF - Fator de Crescimento Endotelial Vascular

1. INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são moléculas semelhantes aos pirofosfatos, cuja ligação (P-O-P) central é substituída pela ligação (P-C-P) (Jorge & Pedro, 2013). Esta substituição deu-se inicialmente com o intuito de prevenir o depósito industrial de carbonatos de cálcio nas chaminés, uma vez que são moléculas com capacidade de inibir a formação de depósitos de cálcio em diferentes superfícies (Storm, Thamsborg, Steiniche, Genant, & Sorensen, 1990).

Os BFs foram sintetizados na Alemanha em meados do século XIX, no entanto devido às suas propriedades têm sido utilizados como meio terapêutico desde 1960 (Giribone & Catagnetto, 2013). As indicações destes fármacos expandiram e presentemente são receitados para o tratamento de patologias ósseas onde há uma grande atividade osteoclástica, nomeadamente: mieloma múltiplo, doença de Paget, osteogénese imperfeita, displasia fibrosa, metástases ósseas de cancros sólidos como do pulmão, mama e próstata, entre outros (Brozoski et al., 2012; Zizic, 2004).

A disseminação dos BFs por várias áreas da medicina deu-se rapidamente pelo que em 2002, nos EUA a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou os primeiros relatórios de exposição óssea nos maxilares em doentes tratados com bifosfonatos endovenosos, tendo sido denominada osteonecrose dos maxilares associada a bifosfonatos (BRONJ) (Van Acker et al., 2016) onde os mesmos apresentam diversas alterações das estruturas, associadas ao uso dos BFs (Marx, 2003).

Segundo Coelho, Gomes, e Fernandes em 2010 a BRONJ foi caracterizada por uma zona de osso necrótico exposto, inicialmente liso, que com o evoluir da necrose se tornava numa superfície rugosa, muitas das vezes devido a fraturas durante o processo de mastigação. Caracterizava-se também por uma panóplia de sinais e sintomas, nomeadamente: edema, dor, eritema, exsudado da mucosa, ulceração dos tecidos moles, supuração, presença de fístulas e mobilidade (Coelho, Gomes, & Fernandes, 2010). Esta necrose do osso apresentava uma progressão evolutiva, na maioria das vezes levando a comprometimento da higiene oral e consequentemente ao aumento de focos infecciosos, que por si só aumentavam as zonas de necrose e naturalmente a um aumento de mobilidade e perda de peças dentárias (Migliorati et al., 2005).

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) a fim de facilitar o diagnóstico estabeleceu em 2007 três critérios que teriam de estar presentes para ser considerado BRONJ: uso prévio ou corrente de bifosfonatos; região maxilofacial com osso necrótico exposto pelo menos há 8 semanas e ausência de historial com radioterapia («*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws*», 2007).

Apesar da etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares não estar ainda completamente compreendida (Pereira et al., 2009), considera-se que esta possa estar atribuída às alterações vasculares locais e desregulação do processo de remodelação óssea, ou seja, sabe-se que os BFs reduzem a reabsorção óssea, estimulam a atividade osteoblástica, assim como inibem o recrutamento e promovem a apoptose de osteoclastos (Gegler et al., 2006).

A remodelação óssea (*turnover ósseo*), é regulada pelo controlo de osteoblastos (células responsáveis pela formação do osso) e osteoclastos (células responsáveis pela reabsorção óssea). Esta remodelação ocorre no esqueleto e é ativada em resposta à tensão mecânica. Osteócitos são células mecano-sensitivas especializadas que residem na matriz óssea. Estes detetam a tensão mecânica e iniciam vias de sinalização, promovendo tanto a osteoclastogénese como a osteoblastogénese (Poulsen, Moughan, & Kruger, 2007).

A via de administração dos bifosfonatos é considerada um fator fulcral na possível evolução da doença, porque se sabe que os BFs endovenosos comparativamente aos orais são mais potentes e mais utilizados em doentes oncológicos, pelo que são também os que oferecem maior risco de osteonecrose maxilar associada ao uso dos mesmos (Giribone & Catagnetto, 2013). Tal feito deve-se ao facto dos bifosfonatos administrados via oral serem afetados pela alimentação do doente, bem como apresentarem uma taxa de absorção mais fraca. Por sua vez, os fármacos administrados via endovenosa têm uma absorção mais acelerada e em maior quantidade, pelo que o fármaco vai estar rapidamente disponível para se depositar no osso (Fernandes, Leite & Lanças, 2005).

Segundo o *Position Paper (2009 update)* da AAOMS, aquando de um procedimento cirúrgico, doentes que façam bifosfonatos há mais de três anos ou que associem o seu uso juntamente com corticóides, devem descontinuar a toma de bifosfonatos orais (*drug-holiday*) três meses antes e três meses depois de uma

intervenção dentária invasiva, se as condições assim o permitirem (S. L. Ruggiero et al., 2009). Este procedimento não era consensual, com alguns autores a referir que não havia evidência que a interrupção da terapia alterasse o risco de ONM em doentes onde era feita a extração (Giuridici & Martini, 2009). A *American Dental Association Council of Scientific Affairs* reviu condições que já tinham sido feitas e sugeriu que doentes que recebessem pequenas dosagens de BFs com duração inferior a 2 anos, poderiam continuar a terapia durante os tratamentos dentários e por outro lado, doentes com uma exposição cumulativa superior a 4 anos ou que apresentassem co morbilidade de fatores de risco como artrite reumatóide, diabetes, exposição prévia ou atual a glucocorticoides, deveriam suspender a toma (Hellstein et al., 2011).

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. Bifosfonatos

2.1.1. Estrutura química

Os bifosfonatos (BFs) são, como se pode observar na figura 1, uma modificação dos pirofosfatos, isto é, nestas moléculas há a substituição do átomo de oxigénio por um átomo de carbono (Martínez-Rodríguez et al, 2015). Esta modificação faz com que os BFs apresentem uma vida biológica maior, uma vez que exibem maior resistência à degradação enzimática.

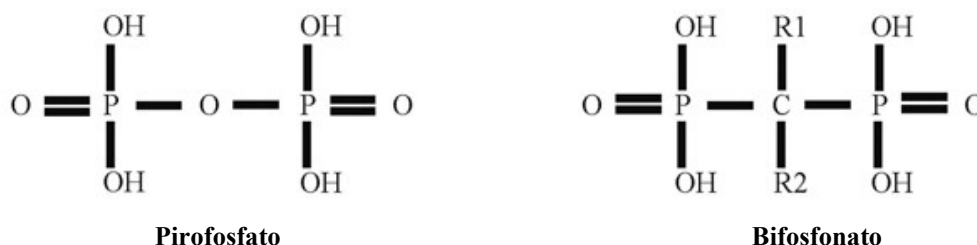


Fig. 1- Estrutura química do pirofosfato e bifosfonato (Adaptado de Drake, Clarke, & Khosla, 2008)

A ligação das cadeias laterais R^1 e R^2 ao carbono central dá-nos informações únicas acerca do bifosfonato em questão. Em 1997, Licata afirmou que o grupo R^1 apresentava afinidade pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R^2 demonstrava potência e atividade farmacológica (Licata, 1997).

Os BFs podem ser denominados bifosfonatos simples, de primeira geração ou não-amino-bifosfonatos quando não contêm um grupo amina, ou, por outro lado, se apresentarem este grupo, denominam-se amino-bifosfonatos ou bifosfonatos de segunda ou terceira gerações (Giribone & Catagnetto, 2013). Fazem parte da primeira geração o etidronato e clodronato; da segunda geração o tiludronato, pamidronato e o alendronato e da terceira geração o risedronato, ibandronato e zoledronato. A segunda geração é conhecida por apresentar uma atividade mais eficiente comparativamente com a primeira, ou seja, permanecem mais tempo no osso, uma vez que se acumulam na matriz óssea e nos osteoclastos em concentrações máximas durante as primeiras 24-48h (Martínez-Rodríguez et al., 2015). Com base na tabela I comprovamos que a potência relativa dos bifosfonatos é tanto maior quanto maior for o avanço na geração.

Tabela I - Classificação dos BFs (Adaptado de (Coelho et al., 2010a; Giribone & Catagnetto, 2013))

Nome genérico	Classificação química	Geração	Potência relativa
Etidronato	Não-amino-BF	1 ^a	1
Clodronato	Não-amino-BF	1 ^a	10
Tiludronato	Amino-BF	2 ^a	10
Pamidronato	Amino-BF	2 ^a	100
Alendronato	Amino-BF	2 ^a	500
Riseodronato	Amino-BF	3 ^a	2000
Ibandronato	Amino-BF	3 ^a	1000
Zoledronato	Amino-BF	3 ^a	10.000

2.1.2. Indicações

Considera-se que os bifosfonatos estão indicados para prevenir a diminuição da densidade óssea e conseqüentemente o risco de fratura através da inibição do processo de reabsorção óssea (Martínez-Rodríguez, Rubio-Alonso, Leco-Berrocal, Barona-Dorado, & Martínez-González, 2015). Como se pode ver na tabela II, os BFs têm como principal indicação o tratamento de osteoporose (Coelho et al., 2010), doença de Paget, metástases ósseas de cancros sólidos como cancro da mama ou da próstata, osteogénese imperfeita, entre outros. Assim, o seu uso tem como finalidade aumentar a qualidade de vida dos doentes que sejam portadores destas patologias (Caroline et al., 2017).

Tabela II - Bifosfonatos para uso clínico (Adaptado de Coelho et al., 2010; Madrid & Sanz, 2009)

Nome Genérico	Nome Comercial	Via de Administração	Indicação
Etidronato	Didronel®	Oral	Doença de Paget
Clodronato	Clastoban®	Oral/IV	Doença de Paget
Tiludronato	Skelid®	Oral	Doença de Paget
Alendronato	Fosamax®	Oral	Osteoperose
Risendronato	Actonel®	Oral	Osteoperose
Ibandronato	Boniva® Bonviva®	Oral/IV	Osteoperose

	Bandronat®		
Pamidronato	Aredia®	IV	Metástases ósseas
Zolendronato	Zometa® Aclasta®	IV	Metástases ósseas Osteoperose

2.1.3. Mecanismo de Ação

Desde a sua introdução na prática clínica em 1960 (Caires et al., 2017), os bifosfonatos transformaram os cuidados clínicos de um conjunto de doenças esqueléticas caracterizadas por excessiva reabsorção óssea mediada por osteoclastos (Drake, Clarke, & Khosla, 2008). Tal como o seu análogo (pirofosfato), os BFs apresentam uma elevada afinidade para os minerais presentes no osso uma vez que se ligam aos cristais de hidroxiapatite, sendo que 50% da dose administrada incorpora-se em sítios onde ocorre remodelação ativa do osso (Gegner et al., 2006). Os bifosfonatos que não se ligam ao esqueleto rapidamente são eliminados da circulação através de excreção renal (Russell & R. G. G., 2006). Os osteoblastos têm também como função limitar a apoptose osteoblástica e osteoclástica (L I Plotkin et al., 1999; Lilian I Plotkin et al., 2005).

A modificação da estrutura química dos BFs aumenta as diferenças entre as concentrações efetivamente necessárias para a atividade anti-reabsorção relativamente àqueles que inibem a mineralização da matriz óssea, fazendo com que as concentrações circulantes de bifosfonatos atualmente usadas na prática clínica ativem apenas a inibição da reabsorção esquelética (Russell & R. G. G., 2006). Para além da sua capacidade de inibir a calcificação, os bifosfonatos inibem também a quebra da hidroxiapatite, suprimindo ativamente a reabsorção óssea (Russell & R. G. G., 2006). Esta propriedade levou ao aumento do seu uso clínico. Ao inibirem a atividade osteoclástica, reduzem o *turnover* ósseo e restabelecem o equilíbrio entre os processos de formação e reabsorção óssea.

Uma característica farmacológica crítica dos bifosfonatos é a sua alta afinidade e consequente deposição no osso em relação a outros tecidos (Drake et al., 2008). Esta alta afinidade ao osso permite que os bifosfonatos atinjam altas concentrações ao longo de todo o esqueleto (Drake et al., 2008) com especial atração pelos maxilares devido ao excelente aporte sanguíneo, *turnover* rápido, que juntamente com o facto de existirem dentes e ligamento periodontal, faz com que ocorra uma

constante remodelação óssea por estimulação (Marx, Sawatari, Fortin, & Broumand, 2005). Os bifosfonatos tornaram-se assim, como já foi referido, numa terapia primária para o tratamento de desordens esqueléticas caracterizadas por excessiva ou não equilibrada remodelação esquelética, nas quais a atividade osteoblástica e osteoclástica não se encontram totalmente conjugadas, levando a um excesso de reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos (Drake et al., 2008).

Ao contrário dos bifosfonatos iniciais, os bifosfonatos de segunda e de terceira geração (alendronato, risedronato, ibandronato, pamidronato e ácido zoledrónico) contêm cadeias laterais R² de nitrogénio. O mecanismo pelas quais estes bifosfonatos promovem a apoptose osteoclástica difere dos bifosfonatos que não contêm nitrogénio. Os BFs de primeira geração acumulam-se no interior dos osteoclastos e funcionam como análogos da adenosina trifosfato (ATP), induzindo a apoptose e alterando o metabolismo enzimático intracelular (Martínez-Rodríguez et al., 2015). Por outro lado, os de segunda geração ligam-se e inibem a atividade da farnesil difosfato sintetase (FPP sintetase), que é uma enzima chave na regulação da sinalização da via do mevalonato nos osteoclastos, que é essencial para a produção de colesterol, outros esteróis e lípidos isprenóides (Dunford et al., 2001; Kavanagh et al., 2006). Podem também inibir os fatores de ativação dos osteoclastos, tal como o RANKL, que é o principal mediador da diferenciação, ativação e proliferação osteoclástica (Coelho et al., 2010, Zahrowski 2007).

Os BFs, na sua ação sobre os osteoclastos, produzem uma diminuição da reabsorção óssea, resultando então num aumento da formação óssea, conseguindo um balanço positivo de cálcio e um ganho de massa óssea (Marx, 2008).

Os principais mecanismos de ação dos bifosfonatos passam por:

- Inibir a reabsorção óssea osteoclástica;
- Induzir a apoptose dos osteoclastos;
- Prevenir a apoptose dos osteócitos evitando assim a libertação do conteúdo celular;
- Efeito antiangiogénico que reduz o fator de crescimento endotelial (Giribone & Catagnetto, 2013).

2.1.4. Farmacocinética

Todos os bifosfonatos apresentam propriedades farmacocinéticas semelhantes. (Fleisch, 1998) Em termos de metabolismo, os bifosfonatos apresentam fraca

absorção na parte superior do intestino delgado. Esta fraca absorção ocorre devido à baixa lipossolubilidade deste composto levando a um transporte transcelular limitado. Para além disso, os bifosfonatos também não sofrem metabolização hepática não havendo assim o efeito da primeira passagem quando a sua via de administração é a oral. Após a entrada dos BFs na corrente sanguínea, estes ligam-se à hidroxiapatite e o excesso é excretado pelo rim. Quanto maior for a ligação dos BFs à hidroxiapatite menos composto fica livre e portanto menor é a excreção. Até serem libertados durante o processo de remodelação óssea, estes consideram-se inativos. Aquando da sua libertação, estes são imediatamente transportados até aos osteoclastos, onde inibem a função das células e diminuem o seu tempo de vida (Zahrowski, 2007).

A máxima supressão da reabsorção óssea ocorre aproximadamente 3 meses após o início da terapia com bifosfonatos dada diariamente, semanalmente ou mensalmente e permanece constante ao longo do tratamento (Cremers et al., 2005; Rizzoli & Rizzoli, 2002). A reabsorção é suprimida mais rapidamente após administração IV do que via oral (Nase & Suzuki, 2006). A administração dos BFs por via IV comparativamente à administração oral, como se pode observar na figura 2, apresenta diferenças a nível da potência. Para a mesma concentração do fármaco a nível ósseo, é necessário uma dose menor quando administrado IV (por exemplo, para uma determinada concentração é necessário 1-3 doses caso seja via IV e quatro vezes mais esta concentração se for por via oral) (Marx, 2008).

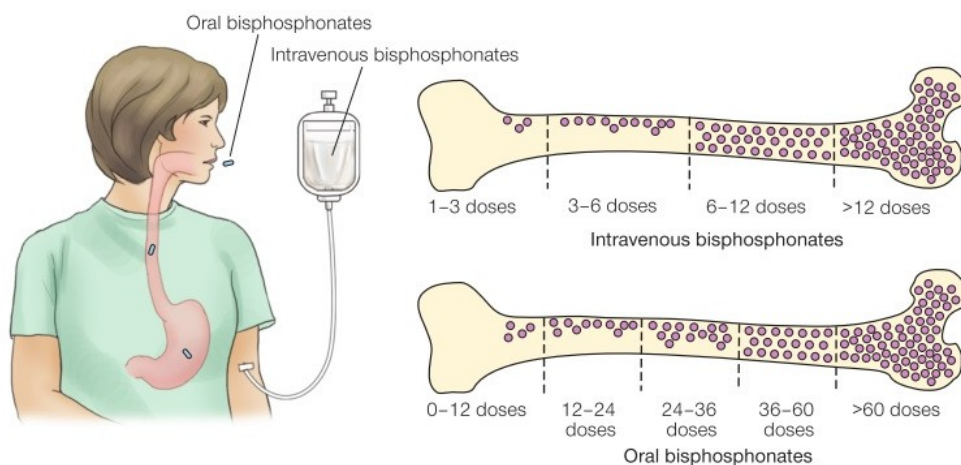


Fig. 2 - Doses comparativas na administração IV ou oral de BF (Adaptado de Marx, 2008)

Relativamente à porção circulante que não está associada ao esqueleto, esta desaparece do plasma entre trinta minutos a duas horas, ficando apenas entre 1 a

10% ligados ao osso (Nase & Suzuki, 2006). Os BFs uma vez fixados no osso apenas podem ser removidos por reabsorção osteoclástica, entrando assim no ciclo do *turnover* ósseo, mas uma vez que os BFs são tóxicos para os osteoclastos, o processo de remodelação óssea fica interrompido (Nase & Suzuki, 2006).

2.1.5. Efeitos Adversos

Mediante o efeito dos BFs ao nível dos ossos maxilares deve-se dar ênfase à prevenção dos efeitos colaterais (Sousa & Júnior, 2008). Teoricamente os BFs são fármacos bem tolerados desde que a sua administração seja feita corretamente (Castillo Pardo de Vera et al., 2007). Ainda assim existem alguns efeitos adversos conhecidos como perturbações digestivas no caso dos BFs terem sido administrados por via oral ou ainda situações menos frequentes, mas mais graves, como a afeção da função renal quando de uma administração de BFs de forma mais rápida, intravenosamente (Castillo Pardo de Vera et al., 2007).

A literatura diz-nos que os BFs administrados por via oral afetam seriamente as mucosas gástricas e digestivas tratando-se de um efeito adverso de difícil solução, na medida em que a absorção oral de BFs é bastante reduzida, quando ingeridos juntamente com alimentos (Marx, 2003).

Perturbações do trato gastrointestinal: são dos efeitos secundários mais frequentes e assim que os BFs começaram a ser introduzidos, os sintomas que foram logo associados à toma destes foram: náuseas, vômitos, dispepsia, dor epigástrica e diarreia (Papapetrou, 2009). As manifestações digestivas são efeitos de alguns destes fármacos e devido a um processo contínuo de irritação química da mucosa gástrica e esofágica desencadeiam gastrite e esofagite (Arbolea, Alperi, & Alonso, 2011).

Os distúrbios gastrointestinais secundários à toma dos BFs surgem geralmente nas primeiras semanas de tratamento e não tendem a atenuar-se com as consecutivas administrações (Mcclung, 2006).

Com o intuito de tentar minimizar estes efeitos, o doente deve tentar reduzir o tempo de contacto do fármaco com a mucosa gastro-esofágica, tentando permanecer de pé pelo menos nos 30 minutos seguintes à ingestão do fármaco, sendo que a ingestão do fármaco deve ser acompanhada por grandes quantidades de água (Drake et al., 2008).

Toxicidade Renal: os mecanismos de toxicidade renal associados aos BFs continuam desconhecidos. Inicialmente punha-se em questão que esta nefrotoxicidade fosse resultante da afinidade dos BFs para com os íons cálcio, devido ao uso dos BFs no tratamento da hipercalemia e à capacidade de formação de complexos resultantes desta afinidade que viriam a reagir com íons metálicos e a depositar-se a nível renal, porém segundo estudos de investigação levados a cabo por Papapetrou em 2009 esta hipótese foi corroborada (Papapetrou, 2009).

Habitualmente, a toxicidade surge no contexto da administração endovenosa de BFs, pelo que a utilização destes deve ser feita com precaução sobretudo se o doente já apresentar algum tipo de compromisso da sua função renal (Castillo Pardo de Vera et al., 2007; Migliorati et al., 2005; Papapetrou, 2009). A função renal deverá ainda ser avaliada antes de se iniciar a administração bem como periodicamente, durante o tratamento (Drake et al., 2008).

Síndrome do tipo gripal: esta síndrome está associada a febre, mialgia, cefaleias e suores que geralmente tendem a desaparecer espontaneamente entre 24 e 48 horas e em casos mais complicados podem ter uma duração compreendida entre 7 a 14 dias. Na maioria dos casos esta síndrome é desencadeada pelo pamidronato, ibandronato e zoledronato e o seu tratamento é sintomático passando pela administração de analgésicos como o paracetamol (Arboleya et al., 2011).

Efeitos adversos oculares: apesar de na realidade a incidência ser muito baixa, o efeito ocular mais encontrado é a conjuntivite que normalmente responde muito rapidamente a tratamento tópico, apresentando melhorias mesmo sem parar a terapia com BFs (Arboleya et al., 2011).

Outra complicação, menos frequente mas mais potente é a uveíte. Tende a aparecer numa média de 70 dias após o início do tratamento e em doentes que apresentem outras patologias associadas como espondiloartropatias, síndrome de Behçet, síndrome de Wegener, granulomatose ou sarcoidose. Nestes casos, os bifosfonatos podem agir como fator de precipitação (Arboleya et al., 2011).

Hipocalcemia e Hiperparatiroidismo: os amino-bifosfonatos são conhecidos por serem potentes inibidores da reabsorção óssea. Consequentemente, algumas semanas após a toma dos BFs sobretudo quando administrados por via intravenosa

e em concentrações abruptas, há uma diminuição da taxa de cálcio e de fósforo circulante. Este efeito ocorre com mais frequência em doentes que apresentem hipoparatiroidismo como fator de risco, na medida em que com a diminuição das taxas de cálcio e fósforo, há um aumento da secreção da PTH (paratormona) a fim de antagonizar o efeito dos BFs no osso aumentando a reabsorção tubular de cálcio e estimulando a produção de vitamina D (Arboleya et al., 2011).

A hipocalcémia e o hiperparatiroidismo podem ser evitados ou atenuados através da suplementação precoce de vitamina D e/ou cálcio, ou seja, dar início à suplementação antes de iniciar a administração dos BFs (Castillo Pardo de Vera et al., 2007; Papapetrou, 2009).

Dor musculoesquelética: este efeito não teve nenhum papel relevante até 2008 quando a FDA publicou um alerta onde indicava que doentes tratados com BFs apresentavam uma forte possibilidade de terem dores ósseas, articulares e/ou musculares (Arboleya et al., 2011). Em alguns casos foram relatadas melhorias quando da interrupção da medicação e noutros apenas diminuída a sua severidade (Papapetrou, 2009).

Osteonecrose dos maxilares: desde que em 2002 a FDA recebeu os primeiros relatórios de ONM em doentes que eram tratados com BFs o número de investigações e artigos publicados aumentou exponencialmente (Arboleya et al., 2011).

Os bifosfonatos atualmente são conhecidos por serem frequentemente utilizados no tratamento de diversas patologias. A utilização frequente deste fármaco tem permitido conhecer as suas desvantagens, sendo que um dos efeitos adversos mais graves é a osteonecrose maxilar sobretudo quando administrados intravenosamente (Vieillard et al., 2008).

Este efeito adverso, devido ao forte impacto que apresenta, foi escolhido como tema deste trabalho. Este efeito caracteriza-se por ser duradouro e acarretar possíveis complicações como consequências de tratamentos normais realizados pelos médicos dentistas. Assim sendo, a osteonecrose dos maxilares associada a este fármaco terá mais destaque no decorrer deste trabalho.

2.2. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos

A osteonecrose é uma condição irreversível do tecido ósseo que não regenera, resultando frequentemente de um conjunto de complicações derivadas da radioterapia e/ou quimioterapia para o tratamento de doenças malignas, de infecções, de fraturas e também, nos últimos anos como resultante do tratamento com antirreabsortivos ósseos e antiangiogénicos (S. L. Ruggiero et al., 2014).

Independentemente do agente causal, a osteonecrose caracteriza-se pela sua necrose óssea. Osso este, que se encontra não vital, muitas vezes acompanhado por uma inflamação da mucosa e infeção secundária (Bast, Groß, Hecht, & Schrom, 2013).

Os primeiros relatos de osteonecrose dos maxilares associados ao uso de bifosfonatos começaram em 2002, desde então tem havido um crescente aumento do número de estudos pesquisados e publicados. A osteonecrose tanto se pode dar na maxila como na mandíbula e é caracterizada por uma área de osso que pode ou não ser dolorosa e que se encontra exposta (Nicolatou-Galitis & Migliorati, 2018).

A necrose óssea é o principal efeito adverso dos bifosfonatos e o seu efeito, está diretamente relacionado com a potência e semi-vida dos mesmos. Fármacos utilizados por via intravenosa, como o pamidronato e o zoledronato são mais fortes e pelo contrário, fármacos como o alendronato, risendronato, ibandronato que têm indicação para o tratamento de osteoporose e são de administração oral apresentam um potencial menor comparativamente com os anteriores, o que por si só os torna menos lesivos (Moreno-Sánchez et al., 2016).

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) em 2014 lançou uma atualização dos critérios com o intuito de diagnosticar casos de osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ) com mais facilidade, ou seja, com o intuito de por exemplo permitir a distinção destes com outras condições de cicatrização tardia. Assim, para distinguir casos de MRONJ têm de estar presentes nos doentes as seguintes características:

- Doente esteve ou está em tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogénicos;
- Osso exposto na região maxilofacial que pode ser sondado através de uma fistula intra-oral ou extra-oral e que persiste pelo menos há oito semanas, desde a sua deteção;

- Doente sem historial de radioterapia ou doença metastática óbvia nos maxilares (S. L. Ruggiero et al., 2014).

O facto de presentemente haver troca de conhecimentos entre as várias especialidades médicas, permite aos profissionais de saúde estarem mais despertos para casos como estes, onde os doentes fazem terapia com BFs. (Giribone & Catagnetto, 2013)

2.2.1. Fisiopatologia

A fisiopatologia da osteonecrose dos maxilares ainda não é bem conhecida pelo que precisa de uma contínua investigação. No entanto, sabe-se que várias causas podem estar no aparecimento deste mesmo problema pelo que a teoria mais aceite é a multifatorial (Laguilliez, 2014; S. L. Ruggiero et al., 2014).

Teoria Óssea

Fisiologicamente, temos um metabolismo dinâmico nos ossos dos maxilares devido ao estímulo constante da oclusão. Este estímulo, juntamente com os componentes do fluido crevicular que estão constantemente no espaço biológico levam à estimulação da osteogénese (Picardo, Rodriguez Genta, & Rey, 2015).

Os maxilares têm uma taxa de remodelação óssea superior a outros ossos do corpo humano, eventualmente por apresentarem um tipo de osso diferente, osso trabeculado (Picardo et al., 2015; Ruggiero et al., 2014). Estudos realizados por Furtado et al. (2012), demonstraram que a osteonecrose se dá com uma incidência muito superior na mandíbula (66,7%) quando comparada à maxila (26,19%), sendo que em ambos os maxilares acontece apenas em 7,14% dos casos. Por outro lado, parece haver uma maior incidência no osso alveolar, devido ao suprimento sanguíneo e à rápida remodelação óssea associada à vasculatura periodontal, o que leva a uma maior concentração deste fármaco no local, contrariamente ao osso basal, que apresenta um *turnover* ósseo mais lento e consequentemente apresenta uma incidência mais baixa (Furtado, Caldas, Lança, & Silva, 2012).

Devido à afinidade dos BFs para com os cristais de hidroxiapatite e à sua fixação ao nível dos tecidos mineralizados, a reabsorção óssea fica inibida e os osteoclastos não conseguem intervir normalmente ao nível dos osteócitos, pelo que se vão acumular microlesões e dar-se modificações nas propriedades mecânicas do osso, ou seja, a resistência deste fica diminuída (Junod et al., 2005).

Teoria Vascular

Em 2014, Pillon e Soueidan, afirmaram que os bifosfonatos poderiam levar a casos de hipovascularização óssea devido ao seu efeito antiangiogénico (Pillon & Soueidan, 2014). A angiogénese é um processo que requer ligação de um fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e caracteriza-se pelo seu processo de crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais que levam à formação de novos vasos sanguíneos (Ruggiero et al., 2014; Oliveira et al., 2015).

Os BFs inibem a função das células endoteliais, ou seja, existem valores de VEGF circulantes mais baixos que o normal e esta inibição leva a uma diminuição maior da sua proliferação e a um crescente aumento da apoptose (Marx et al., 2005; Junod et al.; 2005).

Teoria Genética

Diversos autores têm desenvolvido estudos sobre a existência de fatores de predisposição genética para a osteonecrose maxilar pois, nem todos os doentes com comorbidades semelhantes e em tratamento médico semelhante desenvolvem MRONJ (Khan et al., 2015).

Através de pesquisas, têm surgido resultados que nos indicam que o polimorfismo do citocromo P450 ao nível do gene 2C8 pode predispor alguns indivíduos ao aumento do risco de osteonecrose maxilar (English et al., 2010).

Teoria da Extração Dentária

Em doentes tratados com BFs, tratamentos invasivos são atos clínicos arriscados, isto porque as fases de cicatrização ao nível da extração podem estar perturbadas, o que poderá levar a episódios de osteonecrose (Trombetti & Carballo, 2014).

A cicatrização dá-se em quatro fases: primeira fase, caracteriza-se por ser uma fase vascular e inflamatória que vai levar à formação de coágulo; segunda fase, fase de reparação tecidual e transformação do coágulo em tecido de granulação; terceira fase, formação de tecido conjuntivo e de pré-osso; quarta e última fase, dá-se a remodelação óssea e preenchimento com osso na zona cavitada resultante da extração. Sabe-se que qualquer tipo de modificação ao nível de uma destas fases pode comprometer a cicatrização, isto porque se houver bifosfonatos nesta zona, a remodelação óssea não ocorre, uma vez que as primeiras células atuar ao nível

desta remodelação vão estar inativas, o que pode explicar o atraso da cicatrização (Laguilliez, 2014).

Teoria da Infecção/Inflamação

Diversos estudos demonstram que problemas orais, sejam estes de fatores locais ou sistêmicos, são fatores etiológicos da osteonecrose maxilar. Sabe-se que existem mais de 500 grupos de bactérias ao nível da cavidade oral, sobretudo *Streptococcus spp* e *Actinomyces*, sendo estas últimas, anaeróbias gram positivas, as que se identificam em maior quantidade. As bactérias anaeróbias apresentam preferência pelos tecidos não vascularizados, ou seja, encontram-se em tecido ósseo necrosado pelo que se sugere que a necrose precede à infecção (Saussez, Filleul, & Loeb, 2008)

A presença de bactérias *Actinomyces* nas zonas de osso exposto, levou diversos investigadores a analisarem o facto do grupo *Actinomyces* de serem capazes de produzir um biofilme que se aloja nas áreas da mucosa, dos dentes e dos ossos expostos o que por si só, favorece o aparecimento e as aderências de outros microorganismos, pelo que há a necessidade de elaborar terapias sofisticadas que eliminem este biofilme (S. L. Ruggiero et al., 2014).

O conjunto aminoácido presente nos amino-bifosfonatos é um composto catiónico que apresenta a capacidade de atrair as bactérias na zona óssea por interação electrostática o que pode levar a uma adesão das mesmas ao osso (Laguilliez, 2014).

2.2.2. Diagnóstico

A história clínica do doente, o exame clínico e exames complementares de diagnóstico são a chave para um diagnóstico mais correto. A MRONJ durante longos períodos pode apresentar-se como assintomática e somente com o controlo radiográfico é possível estabelecer o diagnóstico (Khan et al., 2016).

Em casos de osteonecrose, a realização de biópsia à lesão geralmente é evitada devido à possibilidade de haver progressão das áreas que já se encontram necróticas (Sartori, Rajcovich, Taborda, Saleme Daza, & Nally, 2015).

Os exames radiográficos são um bom meio complementar de diagnóstico, pois permitem uma melhor visão do ponto de situação e dimensão da doença, permitindo

que se defina o tratamento para a patologia e se consiga também ir controlando os resultados destes mesmos tratamentos (Khan et al., 2015).

Para avaliar um doente com suspeita de ONM podem ser utilizadas diversos exames na área da imagiologia, nomeadamente tomografia computadorizada (TC), *cone beam* CT (CBCT), cintigrafia óssea, ressonância magnética (RM), tomografias, radiografias intraorais (periapicais) e radiografias panorâmicas/ortopantomografia, sendo que cada uma destas opções apresenta vantagens e limitações (Giribone & Catagnetto, 2013; Khan et al., 2015).

Radiografia intraorais e radiografias panorâmicas

As radiografias periapicais são radiografias intraorais que permitem avaliar características da ONM como expansão do espaço correspondente ao ligamento periodontal e espessamento da lâmina dura. Além disso, estas radiografias são fáceis de executar, apresentam custos reduzidos e submetem o doente a uma baixa dose radiação (Khan et al., 2015).

As radiografias panorâmicas ou ortopantomografias podem ser utilizadas numa fase inicial para avaliação dos maxilares e a principal vantagem deve-se ao facto de nos fornecer imagens de ambos os maxilares e estruturas anatómicas adjacentes, mostrando assim o grau de destruição e extensão da lesão, bem como a sua proximidade com outras estruturas como podemos constatar na figura 3 (Uyanne, Calhoun, & Le, 2014).

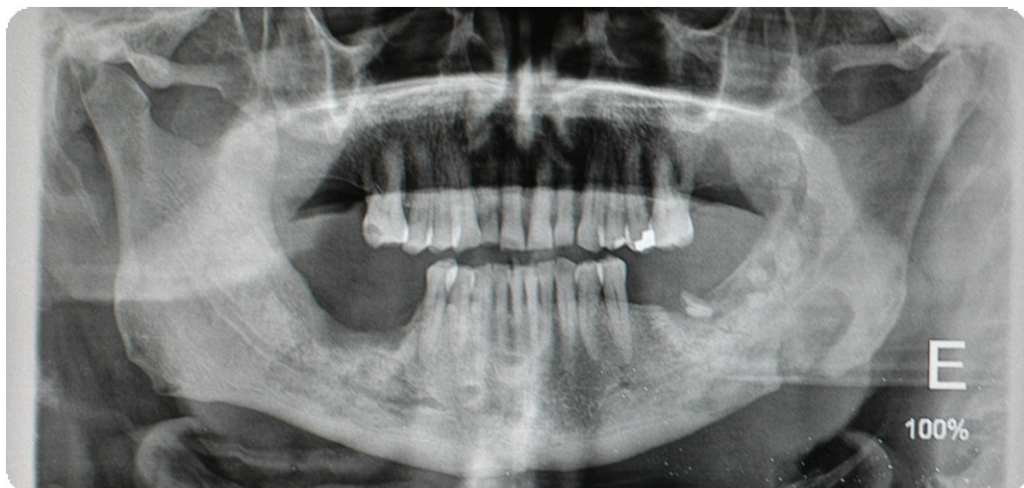


Fig. 3- Ortopantomografia com lesão de osteonecrose da mandíbula (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salvado)

Ressonância Magnética

A RM é um exame especialmente vocacionado para tecidos moles, pelo que nos dá imagens referentes a possíveis infecções e/ou inflamações dessas estruturas adjacentes (figura 4) (Sartori et al., 2015a). Oferece uma boa resolução, o que vai permitir uma avaliação mais cuidadosa da alteração dos tecidos moles adjacentes à região associada à osteonecrose e uma melhor observação de zonas com espessamento do tecido mole e edema. Como limitação, este meio complementar não é ideal para efetuar avaliações em tecidos ósseos (Khan et al., 2015; Khan et al., 2016).

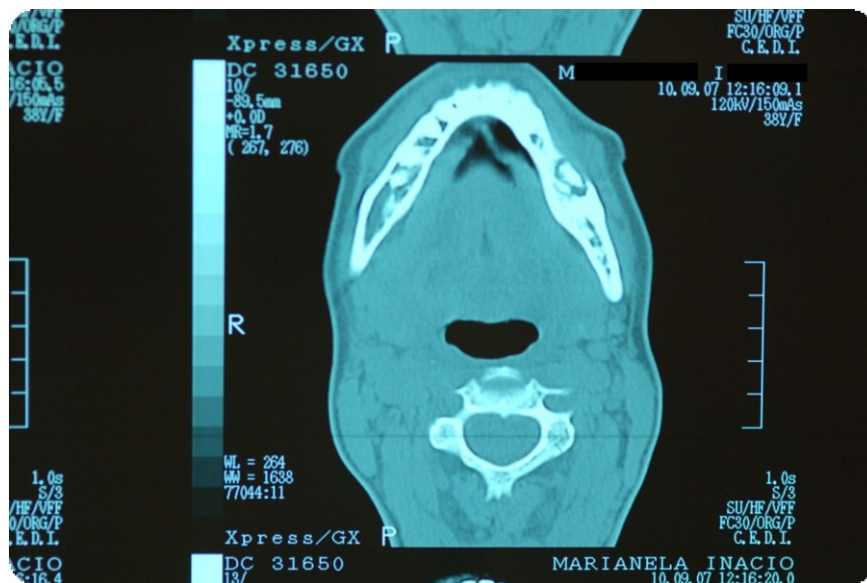


Fig. 4 - RM à mandíbula, corte axial (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salvado)

Tomografia Computorizada

A tomografia computadorizada (TC) permite ver a extensão da afeção óssea. Casos de osteonecrose menos avançada ou com pequenas áreas de exposição que na maioria dos casos são indetetáveis através de radiografias panorâmicas, são confirmadas através de TC (figura 5) (Van Poznak & Estilo, 2006).

Este meio complementar de diagnóstico fornece uma visão tridimensional da cavidade oral e permite individualizar zonas necróticas através da alteração de densidades decorrentes da osteonecrose (Bianchi, Scoletta, Cassione, Migliaretti, & Mozzati, 2007).



Fig. 5 - TC onde se observa a destruição por osteonecrose da mandíbula (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salvado)

2.2.3. Sinais e Sintomas

Por norma, os sinais e sintomas mais descritos são os apresentados na tabela III.

Tabela III - Sinais e sintomas de casos de MRONJ (Adaptado de Coelho et al., 2010b)

SINAIS E SINTOMAS
Dor
Mobilidade dentária/Avulsão dentária
Exsudado da mucosa
Eritema
Edema
Ulceração
Abcesso/Supuração
Fístula
Parestesia
Imagens radiográficas variáveis

A tabela acima descreve-nos sinais e sintomas adicionais que podem ou não estar associados a confirmações ou suspeitas de MRONJ. É necessário fazer um bom diagnóstico diferencial com doenças como as que estão referenciadas na tabela IV antes de assumir de imediato que estamos perante um caso MRONJ.

Tabela IV - Diagnóstico diferencial de osteonecrose induzida por BFs (Adaptado de Sartori et al., 2015)

<i>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</i>					
	Densidade	Osso Exposto	Sequestro	Bordos	Reação Periosteal
MRONJ	Lítica; Esclerosa; Mista	Sim (exceto no estadio 0)	Frequente	Regulares; Mal definidos	Pode existir, de bordos lisos ou laminados
Osteomielite	Lítica; Esclerosa; Mista	Sim; Não	Frequente	Regulares; Mal definidos	Pode existir, de bordos lisos ou laminados
Metástases	Lítica; Esclerosa; Mista	Não	Raramente	Regulares; Mal definidos; Irregulares	Pode existir, de bordos lisos ou laminados, radiados ou irregulares
Osteoradio- necrose	Lítica; Esclerosa; Mista	Sim	Frequente	Regulares; Mal definidos	Pode existir, de bordos lisos ou laminados
Osteosarcoma	Lítica (se é condroblástico); Esclerosa; Mista	Não	Raramente	Regulares; Mal definidos; Irregulares	Pode existir, de bordos lisos ou laminados, radiados ou irregulares

Na presença de MRONJ o osso exposto por norma tem um aspeto específico, ou seja, é caracterizado pela sua cor mais escura e amarelada, rodeada por áreas escleróticas (figura 6), podendo estar associado a situações de desconforto e muitas das vezes apresentar mau odor, devido à acumulação de alimentos que se dá ao nível das zonas cavidadas (Nørholt & Hartlev, 2016; Yazdi & Schiodt, 2015).



Fig. 6 - Exposição óssea derivada de terapêutica com BFs (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salvado)

2.2.4. Fatores de risco

A AAOMS apresentou uma classificação a fim de dividir os fatores de risco em categorias: 1. - Riscos associados ao tipo de BFs administrado; 2. – Riscos associados a fatores locais; 3. – Riscos associados a fatores sistêmicos; 4. – Riscos associados a fatores genéticos (S. L. Ruggiero et al., 2009).

Riscos associados ao tipo de bifosfonatos administrado:

Natureza dos BFs: BFs que apresentem cadeias laterais cíclicas azotadas (ex: ácido zoledrónico) apresentam um risco 9,5 vezes superior de desenvolver osteonecrose quando comparados com fármacos que não têm esta cadeia na sua constituição (ex: pamidronato). O facto do ácido zoledrónico apresentar um maior risco de desenvolver osteonecrose deve-se ao poder antireabsorvível ser superior ao pamidronato (Pillon & Soueidan, 2014).

Modo de administração: os BFs IV levam a uma maior exposição do composto que os BFs orais (S. L. Ruggiero et al., 2009). Ou seja, os BFs quando administrados por via oral apresentam um risco de 0,001% enquanto os que são administrados via IV apresentam um risco de 11% (Pillon & Soueidan, 2014).

Duração da exposição: é um dos fatores de risco com mais importância, pois quanto maior for o tempo de exposição do doente ao fármaco, maior o risco de desenvolver osteonecrose (S. L. Ruggiero et al., 2009).

Estudos evidenciam ainda uma possível relação entre o risco de desenvolver uma osteonecrose e a dose acumulada do mesmo, ou seja, o valor tende a aumentar em doentes que foram sujeitos à toma deste fármaco por mais de quatro anos consecutivos (Martínez-Rodríguez et al., 2015; Pillon & Soueidan, 2014).

Riscos associados a fatores locais:

Embora aproximadamente 25% dos casos de osteonecrose ocorram espontaneamente, a maior causa de aparecimento de osteonecrose deve-se a fatores mais comuns como exodontias, traumas iatrogénicos (ex: prótese mal-adaptada) ou até mesmo situações de *stress* fisiológico (mastigação). O aparecimento destes fatores locais deve-se ao facto de o osso apresentar-se incapacitado, pois encontra-se num estado hipodinâmico e hipovascularizados por necessidade de reparação e remodelação óssea (Carvalho A. et al, 2008).

Riscos associados a fatores sistémicos:

Idade, raça e sexo: indivíduos com idades mais avançadas, geralmente ≥ 65 anos apresentem maior prevalência para desenvolver esta patologia (S. L. Ruggiero et al., 2009); A raça negra reporta um menor risco de desenvolver esta patologia quando comparados com indivíduos caucasianos (Jadu et al., 2007). Segundo a AAOMS, a ONM afeta de igual modo o sexo feminino e masculino, porém tudo indica que há uma predominância pelo sexo feminino, devido à frequente prescrição de BFs para ajudar a combater a osteoporose pós-menopáusia (S. L. Ruggiero et al., 2009).

Patologias associadas:

- Diabetes: doentes diabéticos que fazem terapêutica com BFs apresentem um risco aumentado de desenvolver ONM devido às alterações da microarquitetura óssea nos maxilares bem como por atraso nos períodos de cicatrização (Wessel, Dodson, & Zavras, 2008).
- Insuficiência Renal: a maior parte da eliminação dos BFs ocorre via urinária, ou seja, doentes que apresentem alterações, nomeadamente

insuficiência renal, levam a uma acumulação de BFs nos tecidos ósseos e consequentemente a um aumento do risco de osteonecrose (Wessel et al., 2008).

- Obesidade: ainda não se conhece uma correlação entre a obesidade e o risco de desenvolver ONM, porém sabe-se que doentes com excesso de peso apresentam uma forte probabilidade de sofrer microtraumatismos que futuramente podem constituir um risco de desenvolvimento de ONM (Wessel et al., 2008).
- Tratamentos Concomitantes: sabe-se que a associação dos BFs (antirreabsortivos ósseos) com um antiangiogénico são um risco maior para o desenvolvimento de ONM (Jadu et al., 2007; Zervas et al., 2006) pelo que é importante conhecer a história pregressa do doente e de doenças inflamatórias orais que apresentou até então (S. L. Ruggiero et al., 2009).

Riscos associados a fatores genéticos:

Sarasquete et al em 2009 afirmaram que um polimorfismo do citocromo P450 gene CYP2C8 foram identificados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose em doentes com mieloma múltiplo tratados com BFs IV (Sarasquete, González, San Miguel, & García-Sanz, 2009).

Além destes fatores apresentados, existem tantos outros que podem influenciar o aparecimento desta patologia. Segundo Bedgoni e os seus colaboradores, outros fatores que podem influenciar o aparecimento de ONM são: trauma cirúrgico alveolar, fraca higiene oral e efeitos cumulativos nos locais de remodelação óssea ativa (Bedogni, Bettini, Totola, Saia, & Nocini, 2010).

O álcool, apesar de não estar comprovada a influência direta, é um fator de risco, pois apresenta efeitos negativos (S. L. Ruggiero et al., 2009). Relativamente ao tabaco, doentes que sejam fumadores têm um maior risco de ONM se sujeitos a terapêutica com BFs (Carr, Thompson, & Cooper, 2006).

Anatomicamente, sabe-se que a osteonecrose acontece duas vezes mais na mandíbula do que na maxila e em áreas que apresentam mucosa fina como a zona do tórus mandibular e da linha milohióideia (Rossini et al., 2006)

2.2.5. Estadiamento

A classificação da MRONJ por estágios surgiu com o intuito de permitir um agrupamento dos doentes, a fim de tornar mais fácil a avaliação do caso e poder comparar efeitos e resultados dos tratamentos (McLeod, Brennan, & Ruggiero, 2012).

As atualizações que se têm vindo a observar no sistema de caracterização dos estágios são fundamentais para garantir um correto enquadramento do estado em que se encontra o doente. A possível exclusão do estágio 0 esteve em causa, na medida em que muitos investigadores consideravam que apenas se devia ter em conta doentes com características radiográficas presentes na classificação dos estágios. Contudo, a AAOMS considerava que a frequência de MRONJ podia ser sobrestimada devido à elevada probabilidade de ocorrerem falsos negativos, ou seja, casos em que os achados radiográficos apresentavam-se bastantes similares a casos de MRONJ, mas que estavam associadas a outras patologias (S. L. Ruggiero et al., 2014).

Estudos e *upgrades* realizados por Khan, Ruggiero e as suas equipas permitiram classificar os estágios da MRONJ como demonstra a tabela V da seguinte forma:

Tabela V - Estágios da MRONJ (Adaptado de Khan et al., 2015; Lara, Márcio, & Ferraz, 2017; Ruggiero et al., 2014)

Estágios da MRONJ	Definição
Em risco	Não apresenta osso necrótico exposto em doentes submetidos a tratamento com BFs orais e IV
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas há achados clínicos não específicos, alterações de rx e sintomas
Estágio 1	Área de osso necrótico exposto ou fístulas que penetram o osso em doentes assintomáticos, mas sem evidência de infeção
Estágio 2	Área de osso necrótico exposto ou fístulas que penetram o osso com infeção associada a dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta
Estágio 3	Área de osso necrótico exposto em doentes que apresentam dor, infeção e um ou mais dos sintomas descritos em seguida:

fratura patológica, fistula extra-oral ou comunicação naso-oral, osteólise que se estende à margem inferior da mandíbula

- Em risco: doentes sem evidência clínica de osso necrótico exposto, estando estes em tratamento com BFs orais e IV;
- Estágio 0: não há exposição óssea ou sinais que evidenciam a presença de osso necrótico, mas apresentam achados clínicos e radiográficos, bem com sintomas inespecíficos.
 - Sintomas:
 - Odontalgia de causa não dentária;
 - Dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a articulação temporo-mandibular;
 - Dor sinusal, podendo esta estar associada a uma inflamação e a um aumento do volume da mucosa da parede do seio;
 - Alteração da função neurosensorial.
 - Clinicamente:
 - Perda do suporte de peças dentárias, sem relacionamento com doença periodontal;
 - Fístula periodontal/periapical não associada a necrose pulpar, causada por cárie, trauma ou restaurações.
 - Radiograficamente:
 - Perda de osso alveolar ou reabsorção sem relação com doença periodontal;
 - Alterações do padrão trabecular – sem osso novo nos alvéolos que foram submetidos a extração;
 - Regiões com presença de osteosclerose que envolvem o osso alveolar ou o osso basal;
 - Espessamento do ligamento periodontal.

Estes sinais não específicos, relativos a esta variante da osteonecrose maxilar que se caracteriza pela presença de osso não exposto podem ocorrer em doentes que apresentam um historial de estágio, 1, 2 ou 3, mas que já não apresentem evidência de osso exposto.

- Estágio 1: doentes apresentam uma área de osso necrótico exposto ou fístula assintomáticos (figura 7) e sem evidência de sinais de infecção; radiograficamente podem apresentar imagens compatíveis com o estágio 0 ao nível do osso alveolar.

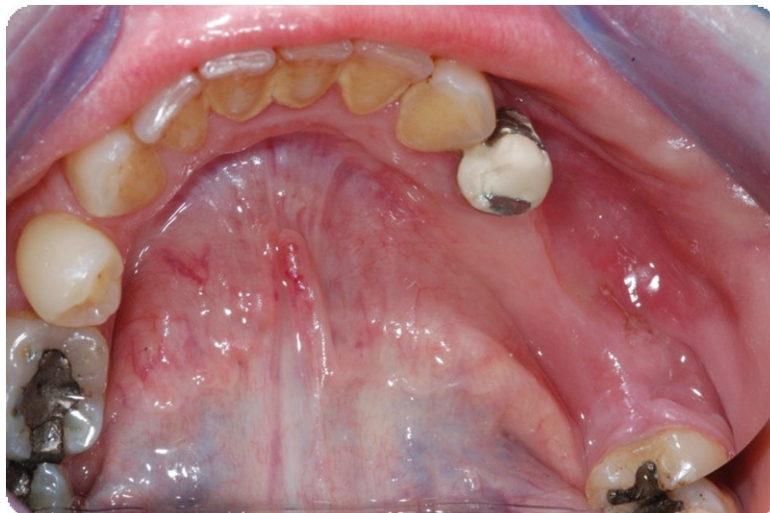


Fig. 7 - Exposição óssea assintomática. (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salgado)

- Estágio 2: existe uma exposição da área que tem osso necrótico ou fístula e com a presença evidente de infecção (figura 8); doentes já apresentam sintomatologia e radiograficamente pode existir fenômenos radiográficos típicos do estágio 0, ao nível do osso alveolar.



Fig. 8 - Exposição óssea da mandíbula (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salgado)

- Estágio 3: como demonstra a figura 9, podemos ver que esta é a fase mais avançada da doença e também a mais grave; exposição óssea necrótica ou processos fistulosos com infecção evidente e um ou mais dos seguintes sintomas:

- Exposição do osso necrótico que se estende além do osso alveolar e que pode levar a fratura patológica;
- Fístula oroantral/oronasal;
- Osteólise que se estende até ao bordo inferior da mandíbula ou pavimento do seio.



Fig. 9 - Exposição óssea da mandíbula com extensão para o bordo inferior (Imagem cedida da casuística clínica Prof. Francisco Salvado)

2.2.6. Controlo de doentes medicados com BFs

A ação dos BFs passa pela capacidade que estes têm de destruir osteoclastos, não podendo assim haver regeneração óssea, fundamental nos procedimentos cirúrgicos como extrações ou colocação de implantes (Kalra & Jain, 2013).

2.2.6.1. Medidas Preventivas: (Marx et al., 2005; Mehrotra & Ruggiero, 2006; S. Ruggiero et al., 2006; S. L. Ruggiero et al., 2014)

1. Todos os doentes devem ser inquiridos acerca do tipo de toma atual ou pregressa de BFs, sabendo que a administração IV apresenta maior tempo de semi-vida e assim, apresentam maior risco do que aqueles que façam administração oral;
2. Doentes que ainda não começaram terapia com BFs devem ser examinados para que os tratamentos dentários sejam feitos antes do início da terapia; dentes que não são passíveis de serem recuperados devem ser

extraídos; tártaro subgengival deve ser removido; próteses mal-adaptadas devem ser substituídas para evitar traumas ao nível dos tecidos moles;

3. Doentes que já iniciaram terapia com BFs devem optar por tratamentos menos invasivos preferindo, por exemplo sempre que possível um tratamento endodôntico a uma exodontia. Quando não é possível optar por este tratamento menos invasivo, deve-se ter em consideração:

- Cessação da terapia medicamentosa prévia à extração:
 - Descontinuar (*drug holiday*) de BFs orais três meses antes e três meses depois de uma intervenção invasiva (se as condições assim o permitirem) (S. L. Ruggiero et al., 2014)
- Doentes oncológicos a receberem terapia antireabsortiva:
 - Doentes que recebem terapia mensal com BFs ou outros fármacos como o denosumab para tratamento de doenças oncológicas, apresentam um risco aumentado de desenvolver ONM após extração, por isso sempre que possível deve-se evitar estes procedimentos.
 - Em caso de ONM, o oncologista deve ter em consideração a importância da medicação com os riscos de descontinuar (*drug holiday*) a terapia até haver cicatrização dos tecidos (dependendo do estágio da doença).

4. Os doentes devem ser acompanhados rotineiramente, nível radiográfico, para pesquisar possíveis lesões de osteonecrose e os seus dados devem ser continuamente armazenados. Alguns testes laboratoriais podem ajudar a monitorizar os marcadores do *turnover* ósseo e auxiliar no diagnóstico e avaliação do risco de desenvolver MRONJ. Os BFs reduzem os níveis de CTx sérico, que são fragmentos de colagénio libertados durante a remodelação e *turnover* ósseo. Portanto através da avaliação dos níveis séricos de CTx (carboxitopoléptidos de ligação cruzada do colagénio tipo I), podemos avaliar o risco de cada doente (tabela VI).

Tabela VI - Valores sérios de CTx e risco para ON (Adaptado de Kalra & Jain, 2013)

Valores Séricos de CTx (pg/ml)	Risco de osteonecrose
300 – 600 (normal)	Nenhum
150 – 299	Nenhum a mínimo
101 – 149	Moderado
<100	Alto

5. Devemos educar os doentes sobre a importância de uma boa higiene oral, visitas regulares ao dentista e dar a conhecer os possíveis sintomas associados à osteonecrose dos maxilares para que estes os consigam reportar numa fase inicial;

6. Doentes em que é impossível evitar a extração dentária, devemos primeiro consultar o médico assistente que prescreveu os BFs para pesar a importância da interrupção temporária da terapia (*drug holiday*) ou os possíveis riscos de não parar; em caso de extração esta deve ser realizada em meio estéril, com os devidos cuidados para ser o mais atraumática possível, ou seja, com o mínimo descolamento possível; após realização da extração prescrever antibioterapia e recomendar bochecho bidário com CHx durante 2 meses; neste espaço de tempo deve ser feita uma consulta de *follow-up* (Kalra & Jain, 2013). Perante casos de grande destruição coronária, elevado risco de osteonecrose e onde as raízes sejam viáveis, é recomendável fazer tratamento endodôntico do dente seguida da amputação coronária deixando assim a porção radicular (AAE, 2010).

2.2.6.2. Tratamento

A comunidade científica internacional afirma que existe consenso nos melhores recursos para tratar os casos em que os doentes fazem terapia com BFs (S. L. Ruggiero et al., 2014).

Com base na recolha de dados e comparando à caracterização dos estágios da patologia do doente, as diretrizes que nos permitem estabelecer o correto tratamento são:

- Em risco: os doentes que se encontram neste estágio não têm osso exposto e não necessitam de qualquer tipo de tratamento. No entanto,

devido ao historial de exposição com fármacos antiangiogénicos ou antireabsorção devem estar informados acerca dos sinais e sintomas devido ao risco de poderem desenvolver MRONJ (Coelho et al., 2010b; S. L. Ruggiero et al., 2014).

- Estágio 0: estes doentes devem receber essencialmente tratamentos de manutenção e a terapêutica deve ser sintomática, ou seja, incluir medicação com antibióticos (geralmente os de primeira escolha, que podem ser prescritos isoladamente ou em associação e que apresentam um largo espectro – ex: amoxicilina com ácido clavulâmico, ampicilina, metronizadol, clindamicina, entre outros) para a dor crónica e devem ainda ter uma monitorização rigorosa devido à forte possibilidade de passar para um estágio mais elevado da doença (Coelho et al., 2010b; S. L. Ruggiero et al., 2014).
- Estágio 1: ainda não se deve aplicar nenhum tratamento cirúrgico, mas o doente deve começar a incluir na sua higiene oral antimicrobianos orais como a clorhexidina a 0,12% (Coelho et al., 2010b; S. L. Ruggiero et al., 2014).
- Estágio 2: o tratamento destes estágios passa pela associação do antimicrobiano oral com antibióticos. Deve-se tentar manter sempre a dor controlada e em casos de necessidade de intervenção cirúrgica fazer um desbridamento superficial e sequestrectomia de modo atraumático para alívio da irritação dos tecidos moles bem, como para evitar a evolução para um estágio mais agressivo da doença (Coelho et al., 2010b; S. L. Ruggiero et al., 2014).
- Estágio 3: neste estadiamento, o tratamento passa igualmente por inculir bochechos com antimicrobiano oral e tentar controlar a dor e infeção, para uma melhor recuperação deve-se combinar de modo mais atraumático possível o desbridamento/ressecção com terapia antibiótica (Coelho et al., 2010b; S. L. Ruggiero et al., 2014). Em caso de doentes que se encontrem neste estágio e apresentam sintomas, o tratamento pode passar por uma ressecção com reconstrução imediata (S. L. Ruggiero et al., 2014).

Independentemente do estadio da doença, os sequestros ósseos devem ser sempre removidos para facilitar a recuperação dos tecidos moles (Khan et al., 2015; S. L. Ruggiero et al., 2014). A extração de dentes sintomáticos que estejam associados a osso necrótico deve ser considerada, uma vez que é pouco provável que esta extração venha a piorar o estado necrótico do osso. Deve ser sempre feito um estudo histológico do osso que é removido, sobretudo em doentes que apresentem um historial de doenças malignas, uma vez que há uma forte possibilidade de encontrar metástases nestas zonas (S. L. Ruggiero et al., 2014).

2.2.6.3. Controlo de doentes que desenvolveram ONM

1. Se houver suspeita de ONM, é recomendável a realização de uma ortopantomografia para determinar a extensão da necrose e a posição do sequestro e da osteomielite;
2. Fazer culturas microbianas dos tecidos moles associados ou do pús, para identificar alguma super-infeção e implementar uma correta terapia antibiótica;
3. Evitar qualquer tipo de trauma adicional dado que este pode atrasar a cicatrização;
4. Caracterização adequada do estágio para determinar o correto tratamento (Mehrotra & Ruggiero, 2006).

3. CONCLUSÃO

Desde 2002, quando surgiram os primeiros relatórios de osteonecrose maxilar associada à administração de bifosfonatos, que se tem tentado esclarecer o mecanismo de instalação desta patologia bem como os fatores etiológicos da mesma através de numerosos estudos. Os estudos realizados até então permitem-nos estabelecer formas de diagnóstico bem como de critérios que nos facilitem uma correta identificação e uma boa implementação de medidas quer ao nível da prevenção ou do tratamento.

Apesar de todas as pesquisas realizadas até então, a fisiopatologia da osteonecrose maxilar ainda não é totalmente conhecida, no entanto, considera-se que a sua origem poderá ser multifatorial. O aparecimento desta patologia é muitas vezes precedido por tratamentos dentários minimamente invasivos pelo que é importante que o profissional apresente conhecimento acerca da variedade de fatores de risco existentes, sejam estes fatores predisponentes ou preventivos.

A prevenção é sem dúvida o fator mais importante para contornar a osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos pelo que é fundamental a existência de uma boa comunicação entre o profissional e o doente, através de uma história clínica completa. É também necessário que se consiga uma comunicação com o médico assistente a fim de poder estabelecer uma terapêutica preventiva antes de o doente começar a terapêutica com fármacos. É importante a presença de um profissional de saúde oral nas equipas que definem a necessidade dos doentes iniciarem o tratamento com BFs para antever tratamentos dentários que estes necessitem. Caso o doente já se encontre a fazer uma terapêutica com estes fármacos, deve ser acompanhado em períodos mais regulares a fim de controlar possíveis aparecimentos ou evoluções de processos infecciosos devido aos efeitos a longo prazo destes medicamentos.

Presentemente considera-se que esta patologia acaba por ter uma maior incidência no sexo feminino comparativamente ao masculino, uma vez que o avanço da idade e a entrada no período pós-menopáusico dá uma maior predisposição para doenças do metabolismo ósseo como a osteoporose. Cada vez mais temos conhecimentos de casos cancerígenos pelo que o desejo de fornecer a esta população de doentes um melhor conforto/tratamento traduz-se frequentemente num aumento exponencial da prescrição de bifosfonatos.

O tratamento da osteonecrose maxilar é um tema muito discutido a nível médico, mas para tal os profissionais devem estar bem instruídos para previamente conseguir realizar um correto diagnóstico identificando a patologia e o estágio em que esta se encontra para posteriormente conseguir aplicar as medidas preventivas mais adequadas.

As medidas preventivas apresentam igual importância quer estejamos perante doentes que já fazem a administração deste fármaco ou que vão iniciar o tratamento. É imperativo que o doente tenha um controlo apertado da sua higiene oral. Caso já estejamos perante a patologia devem então ser implementados tratamentos como antibioterapia e antissépticos adaptados à progressão da patologia.

Tratamentos cirúrgicos são sempre questionáveis, sendo sempre a última opção de escolha. Nestes casos deve-se sempre ser o menos traumático possível de modo a não lesar os tecidos circundantes nem proporcionar uma proliferação da zona de necrose.

Em suma, o profissional deve ter conhecimentos necessários que lhe permitam um correto diagnóstico da patologia, deve conhecer quais os meios terapêuticos a empregar a cada estágio da doença, bem como conhecer o historial clínico completo do doente de forma a poder ajustar a terapêutica ao mesmo. Os doentes devem ainda ter conhecimento dos possíveis efeitos adversos.

Perante as últimas revisões bibliográficas, a denominação de osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonatos (BRONJ) foi alterada em 2014 com o *update* da AAOMS para osteonecrose maxilar associada ao uso de medicamentos (MRONJ), o que reflete, o que se sabe atualmente acerca da origem desta patologia. A osteonecrose não é exclusiva a uma terapia com BFs, mas também de outro tipo de medicação como denosumab e antiangiogénicos.

Futuramente, poderemos vir a ter mais informações e possíveis descobertas de novos fármacos responsáveis por desencadear esta patologia. Apesar de já muito se saber acerca desta patologia, estudos clínicos e pesquisas científicas nunca serão demais até se conseguir estabelecer um protocolo definitivo quer para a prevenção como para o tratamento desta patologia.

4. BIBLIOGRAFIA

- AAE, A. A. of E. (2010). Endodontic Implications of Osteonecrosis of the Jaws. *AAE Position Statement*, 1–4. Obtido de https://www.aae.org/uploadedfiles/clinical_resources/guidelines_and_position_statements/bisphosonatesstatement.pdf
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. (2007). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 369–376. <https://doi.org/10.1016/J.JOMS.2006.11.003>
- Arboleya, L., Alperi, M., & Alonso, S. (2011). Adverse effects of bisphosphonates. *Calcified Tissue International*, 86(6), 189–197. <https://doi.org/10.1007/s00223-010-9364-1>
- Bast, F., Groß, A., Hecht, L., & Schrom, T. (2013). Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Współczesna Onkologia*, 3(3), 281–285. <https://doi.org/10.5114/wo.2013.35275>
- Bedogni, A., Bettini, G., Totola, A., Saia, G., & Nocini, P. F. (2010). Oral Bisphosphonate–Associated Osteonecrosis of the Jaw After Implant Surgery: A Case Report and Literature Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(7), 1662–1666. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2010.02.037>
- Bianchi, S. D., Scoletta, M., Cassione, F. B., Migliaretti, G., & Mozzati, M. (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(2), 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.040>
- Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. D. G. (2012). Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 52(2), 265–270. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042012000200010>
- Caires, E. L. P., Bezerra, M. C., Junqueira, A. F. T. de A., Fontenele, S. M. de A., Andrade, S. C. de A., & d’Alva, C. B. (2017). Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 57(3), 254–263. <https://doi.org/10.1016/J.RBR.2016.12.001>

- Caroline, M., Cardoso, F., Paulo, J., Oliveira, M. De, & Sartori, E. M. (2017). RISCO DE OSTEONECROSE DEVIDO AO USO DE BIFOSFONATOS RELACIONADOS À ODONTOLOGIA, *6*(3), 21270.
- Carr, A. J., Thompson, P. W., & Cooper, C. (2006). Factors associated with adherence and persistence to bisphosphonate therapy in osteoporosis: a cross-sectional survey. *Osteoporosis International*, *17*(11), 1638–1644. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0166-2>
- Carvalho A., Mendes R., Carvalho R., Carvalho J. (2008). www.actamedicaportuguesa.com OSTEONECROSE DA MANDÍBULA ASSO-CIADA A BIFOSFONATOS INTRAVENOSOS EM DOENTES ONCOLÓGICOS. *Acta Med Port*, 505–510. Obtido de <https://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1633/1215>
- Castillo Pardo de Vera, J. L., García de Marcos, J. A., Arroyo Rodríguez, S., Galdeano Arenas, M., & Calderón Polanco, J. (2007). *Revista española de cirugía oral y maxilofacial. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial* (Vol. 29). Ediciones Ergon. Obtido de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582007000500001
- Coelho, A. I., Gomes, P. de S., & Fernandes, M. H. (2010a). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte I: Etiologia e apresentação clínica. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, *51*(2), 95–101. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70093-5](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70093-5)
- Coelho, A. I., Gomes, P. de S., & Fernandes, M. H. (2010b). Osteonecrose dos maxilares associada ao Uso de bifosfonatos. parte II: Linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentaria e Cirurgia Maxilofacial*, *51*(3), 185–191. [https://doi.org/10.1016/S1646-2890\(10\)70008-X](https://doi.org/10.1016/S1646-2890(10)70008-X)
- Cremers, S. C. L. M., Pillai, G., & Papapoulos, S. E. (2005). Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clinical pharmacokinetics*, *44*(6), 551–70. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15932344>
- Drake, M. T., Clarke, B. L., & Khosla, S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings*, *83*(9), 1032–45.

<https://doi.org/10.4065/83.9.1032>

- Dunford, J. E., Thompson, K., Coxon, F. P., Luckman, S. P., Hahn, F. M., Poulter, C. D., ... Rogers, M. J. (2001). Structure-Activity Relationships for Inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase in Vitro and Inhibition of Bone Resorption in Vivo by Nitrogen-Containing Bisphosphonates. *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 296(2), 235–242.
- English, B. C., Baum, C. E., Adelberg, D. E., Sissung, T. M., Kluetz, P. G., Dahut, W. L., ... Figg, W. D. (2010). A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Therapeutics and clinical risk management*, 6, 579–83. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S14303>
- Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates : Mechanisms of Action, 19(April), 80–100.
- Furtado, I. Á., Caldas, C. F., Lança, F., & Silva, F. S. e. (2012). Anatomic Factors related to bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Médica Portuguesa*, 25(2), 106–110. <https://doi.org/10.20344/AMP.29>
- Gegler, A., Cherubini, K., Yurgel, L. S., & Azambuja, A. a. (2006). Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar : revisão da literatura e relato de dois casos. *Revista brasileira de cancerologia*, 52(1), 25–31.
- Giribone, J., & Catagnetto, P. (2013). *Odontoestomatología*. *Odontoestomatología* (Vol. 15). Facultad de Odontología, Universidad de la República. Obtido de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392013000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- Giuridici, D. S., & Martini, V. G. B. (2009). Position paper, (November).
- Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., ... American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* (1939), 142(11), 1243–51. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041409>
- Jadu, F., Lee, L., Pharoah, M., Reece, D., & Wang, L. (2007). A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Annals of Oncology*, 18(12), 2015–2019. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm370>

- Kalra, S., & Jain, V. (2013). Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 3(1), 25–30. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2012.11.001>
- Kavanagh, K. L., Guo, K., Dunford, J. E., Wu, X., Knapp, S., Ebetino, F. H., ... Oppermann, U. (2006). The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(20), 7829–34. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601643103>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., ... Compston, J. (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>
- Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2016). Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International*, 27(3), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>
- Laguilliez, C. (2014). Risque d’ostéonécrose des maxillaires chez le patient traité par bisphosphonates: bilan des connaissances en 2014 et perspectives d’avenir. <https://doi.org/2014LIL2E016>
- Licata, A. A. (1997). Bisphosphonate Therapy. *The American Journal of the Medical Sciences*, 313(1), 17–22. [https://doi.org/10.1016/S0002-9629\(15\)40037-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9629(15)40037-0)
- Martínez-Rodríguez, N., Rubio-Alonso, L. J., Leco-Berrocal, I., Barona-Dorado, C., & Martínez-González, J. M. (2015). Exodoncia en pacientes geriátricos con bifosfonatos. *Avances en Odontoestomatología*, 31(3), 173–179. <https://doi.org/10.4321/S0213-12852015000300007>
- Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(9), 1115–7. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
- Marx, R. E. (2008). Oral and Intravenous Bisphosphonate–Induced Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(8, Supplement), 140–141. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.05.280>
- Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., & Broumand, V. (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official*

- journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 63(11), 1567–75. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>
- McClung, M. (2006). Bisphosphonates. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 50(1), 735–744.
- McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *The Surgeon*, 10(1), 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>
- Mehrotra, B., & Ruggiero, S. (2006). Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2006(1), 356–60, 515. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.356>
- Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer*, 104(1), 83–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.21130>
- Moreno-Sánchez, M., Monje Gil, F., González-García, R., & Manzano Solo de Zaldívar, D. (2016). Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 38(3), 128–135. <https://doi.org/10.1016/J.MAXILO.2014.10.002>
- Nase, J. B., & Suzuki, J. B. (2006). Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *Journal of the American Dental Association (1939)*, 137(8), 1115-9; quiz 1169-70. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873327>
- Nicolatou-Galitis, O., & Migliorati, C. (2018). Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive Bone Targeting Agents (BTAs): the power of e-learning. *Ecancermedicalscience*, 12, 10–13. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2018.ed77>
- Nørholt, S. E., & Hartlev, J. (2016). Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(10), 1256–60. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
- Papapetrou, P. D. (2009). Bisphosphonate-associated adverse events. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.07.010>
- Pereira, F. D. A., Alisson, C., Pereira, A., Wathson, R., Carvalho, F. De, & Antunes, A. A. (2009). Maxillary osteonecrosis associated to bisphosphonates. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 38(4), 283–286.
- Picardo, S. N., Rodriguez Genta, S. A., & Rey, E. (2015). Osteonecrosis maxilar asociada a bifosfonatos en pacientes osteoporóticos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 37(2), 103–107.

- <https://doi.org/10.1016/J.MAXILO.2013.05.001>
- Pillon, F., & Soueidan, A. (2014). Bisphosphonates et ostéonécrose des mâchoires. *Actualités Pharmaceutiques*, 53(535), 48–50. <https://doi.org/10.1016/J.ACTPHA.2014.02.011>
- Plotkin, L. I., Aguirre, J. I., Kousteni, S., Manolagas, S. C., & Bellido, T. (2005). Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *The Journal of biological chemistry*, 280(8), 7317–25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M412817200>
- Plotkin, L. I., Weinstein, R. S., Parfitt, A. M., Roberson, P. K., Manolagas, S. C., & Bellido, T. (1999). Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *The Journal of clinical investigation*, 104(10), 1363–74. <https://doi.org/10.1172/JCI6800>
- Poulsen, R. C., Moughan, P. J., & Kruger, M. C. (2007). Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and the Regulation of Bone Metabolism. *Experimental Biology and Medicine*, 232(10), 1275–1288. <https://doi.org/10.3181/0704-MR-100>
- Rizzoli, R., & Rizzoli, R. (2002). Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 17(11), 1988–1996. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2002.17.11.1988>
- Rossini, M., Bianchi, G., Di Munno, O., Giannini, S., Minisola, S., Sinigaglia, L., & Adami, S. (2006). Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. *Osteoporosis International*, 17(6), 914–921. <https://doi.org/10.1007/s00198-006-0073-6>
- Ruggiero, S., Gralow, J., Marx, R. E., Hoff, A. O., Schubert, M. M., Huryn, J. M., ... Valero, V. (2006). Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of oncology practice*, 2(1), 7–14. <https://doi.org/10.1200/JOP.2006.2.1.7>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., Mehrotra, B., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 67(5 Suppl), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>

- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., ... American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10), 1938–56. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Russell, & R. G. G. (2006). Bisphosphonates: From Bench to Bedside. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1068(1), 367–401. <https://doi.org/10.1196/annals.1346.041>
- Sarasquete, M., González, M., San Miguel, J., & García-Sanz, R. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*, 15(6), 382–387. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01568.x>
- Sartori, P., Rajcovich, G., Taborda, N., Saleme Daza, M. C., & Nally, C. (2015). Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso. *Revista Argentina de Radiología*, 79(1), 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2014.11.001>
- Saussez, S., Filleul, O., & Loeb, I. (2008). Bisphosphonates et ostéonécrose maxillo-mandibulaire. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale*, 109(6), 367–373. <https://doi.org/10.1016/J.STOMAX.2008.09.008>
- Sousa, F. R. N. de, & Júnior, E. G. J. (2008). Osteonecrose Associada com o uso dos Bifosfonatos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 8(3), 375–380. <https://doi.org/10.4034/1519.0501.2008.0083.0020>
- Storm, T., Thamsborg, G., Steiniche, T., Genant, H. K., & Sorensen, O. H. (1990). Effect of Intermittent Cyclical Etidronate Therapy on Bone Mass and Fracture Rate in Women with Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 322(18), 1265–1271. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005033221803>
- Trombetti, A., & Carballo, S. (2014). Risque d'ostéonécrose des maxillaires avec l'utilisation des bisphosphonates, 1930–1934.
- Uyanne, J., Calhoun, C. C., & Le, A. D. (2014). Antiresorptive Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Dental Clinics of North America*, 58(2), 369–384. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2013.12.006>
- Van Acker, H. H., Anguille, S., Willemen, Y., Smits, E. L., & Van Tendeloo, V. F. (2016). Bisphosphonates for cancer treatment: Mechanisms of action and lessons from clinical trials. *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.11.008>

- Van Poznak, C., & Estilo, C. (2006). Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 20(9), 1053-62; discussion 1065–6. Obtido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16986349>
- Vieillard, M.-H., Maes, J.-M., Penel, G., Facon, T., Magro, L., Bonnetterre, J., & Cortet, B. (2008). Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy. *Joint Bone Spine*, 75(1), 34–40. <https://doi.org/10.1016/J.JBSPIN.2007.05.003>
- Wessel, J. H., Dodson, T. B., & Zavras, A. I. (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(4), 625–31. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.11.032>
- Yazdi, P. M., & Schiodt, M. (2015). Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 119(4), 416–22. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2014.12.024>
- Zahrowski, J. J. (2007). Bisphosphonate treatment: An orthodontic concern calling for a proactive approach. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, 131(3), 311–320. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2006.09.035>
- Zervas, K., Verrou, E., Teleioudis, Z., Vahtsevanos, K., Banti, A., Mihou, D., ... Terpos, E. (2006). Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology*, 134(6), 620–623. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2006.06230.x>
- Zizic, T. M. (2004). Pharmacologic prevention of osteoporotic fractures. *American Family Physician*, 70(7), 1293–1300.