



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A
MEDICAMENTOS – ALÉM DOS BIFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Maria Inês Cabeceiro Fernandes da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Outubro de 2018



INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA A
MEDICAMENTOS – ALÉM DOS BIFOSFONATOS**

Trabalho submetido por
Maria Inês Cabeceiro Fernandes da Silva
para a obtenção do grau de **Mestre** em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Dr. Francisco Salvado

Outubro de 2018

Para ti pai,

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Francisco Salgado pela disponibilidade e paciência de todas as vezes que o aborreci ao longo dos últimos três anos.

À minha família e amigos pelo apoio e incentivo ao longo desta segunda jornada no ensino superior.

Resumo

A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (MRONJ) é uma entidade clínica que advém do uso de medicamentos antireabsortivos como os bifosfonatos e o denosumab, utilizados tanto para o tratamento da osteoporose e de outras patologias osteo-esqueléticas, como de fármacos antiangiogénicos utilizados para o tratamento de doenças oncológicas. Para se proceder ao diagnóstico desta patologia é necessário que o doente tenha sido sujeito a terapêutica com um fármaco destas classes farmacoterapêuticas e que cumpra os critérios de diagnóstico estabelecidos pela AAOMS. O diagnóstico é maioritariamente clínico sendo, no entanto vantajoso o apoio de exames complementares de diagnóstico. Esta patologia é extremamente debilitante apesar de rara, com uma incidência entre 1% e 12% nos doentes oncológicos e, de 0.001% a 0.01% naqueles que são tratados para a osteoporose. A multifactorialidade da sua fisiopatologia é consensual porém, os mecanismos envolvidos ainda não se encontram completamente esclarecidos. É essencial investir na prevenção desta patologia, minimizando o risco de que os doentes sujeitos a estas terapêuticas venham a desenvolvê-la. Assim, a prevenção consiste em informar o doente, incentivar para o cuidado com a higiene oral e minimizar as cirurgias dentoalveolares invasivas durante o tratamento optando por abordagens mais conservadoras e mantendo uma vigilância apertada. As vantagens da interrupção da terapêutica de base permanecem por esclarecer. O tratamento faz-se de acordo com o estadiamento e permanece também pouco consensual, sendo que a opinião mais generalizada defende que deve optar-se por uma terapêutica tão conservadora quanto possível. A prevenção parece ser a melhor abordagem à doença e para tal é importante consciencializar os profissionais e combater a pré-concepção que apenas a associa aos bifosfonatos.

Palavras-chave: MRONJ, medicamentos, osteonecrose, maxilares

Abstract

MRONJ is a clinical entity caused by the use of anti-resorptive drugs such as bisphosphonates and denosumab, both used for the treatment of osteoporosis and other osteo-skeletal disorders, as well as antiangiogenic drugs used for the treatment of oncological diseases. In order to diagnose this pathology, it is necessary that the patient has been treated with a drug of these pharmacotherapeutic classes and that meets the diagnostic criteria established by AAOMS. The diagnosis is mostly clinical, however, it is advantageous to support complementary diagnostic tests. This pathology is extremely debilitating although rare, with an incidence between 1% and 12% in cancer patients, and 0.001% to 0.01% in those who are treated for osteoporosis. The multifactoriality of its pathophysiology is consensual, but the mechanisms involved are still not completely clear. It is essential to invest in the prevention of this pathology, minimizing the risk that patients undergoing these therapies will develop it. Thus, prevention consists of informing the patient, encouraging oral hygiene and minimizing invasive dentoalveolar surgeries during treatment by opting for more conservative approaches and maintaining close surveillance. The advantages of stopping baseline therapy remain unclear. The treatment is done according to the staging and remains also not consensual, being the more general opinion that one should opt for a therapy as conservative as possible. Prevention seems to be the best approach to the disease and for this it is important to raise the awareness among professionals and combat the preconception that only associates it with bisphosphonates.

Key words: MRONJ, medication, osteonecrosis, jaws

ÍNDICE

ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	11
INTRODUÇÃO	13
MATERIAIS E MÉTODOS.....	15
DESENVOLVIMENTO	17
Diagnóstico	17
Estadiamento.....	23
Fisiopatologia	24
Medicamentos reportados como potencialmente associados ao desenvolvimento de MRONJ.....	28
Factores de Risco.....	41
Prevenção	46
Tratamento	48
DISCUSSÃO / CONCLUSÃO.....	53
BIBLIOGRAFIA.....	55

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1:** A imagem C mostra uma zona de osso exposto num alvéolo que não foi preenchido por osso num doente tratado com Denosumab. Na imagem D mostra alguma deposição óssea 4 meses após a terapêutica ter sido interrompida. (Badr, Kyriakidou, Atkins, & Harrison, 2017)13
- Figura 2:** Ortopantomografias seccionais onde se reconhecem sequestros ósseos evidenciados por setas. (Badr et al., 2017).....14
- Figura 3:** Tomografia Computorizada sagital onde se observa destruição óssea na face anterior da mandíbula estendendo-se até ao bordo inferior. (Badr et al., 2017).....14
- Figura 4:** As fotografias A e B mostram o desenvolvimento de sequestros na face anterior da maxila e a presença de úlcera no palato (ver setas). A fotografia B foi tirada dois meses após a fotografia A. As imagens C e D mostram o envolvimento sinusal obtidas através de CBCT e tecnologia 3D.(Badr et al., 2017).....15
- Figura 5:** Perfis taxonómicos das amostras de osso necrosado recolhido para análise por (Hallmer et al., 2017) A maior diversidade observou-se nos grupos Actinomyces, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Prevotella, Streptococcus, e Treponema...20
- Figura 6:** Fotografias intra-orais de um caso de MRONJ associado à terapêutica com Denosumab seguida de tratamento periodontal não cirúrgico (Diniz-Freitas, Fernández-Feijoo, Diz, Pousa, & Limeres, 2018)25
- Figura 7:** Representação esquemática do mecanismo de acção do Romosozumab. Adaptado de (Lim & Bolster, 2017).....26
- Figura 8:** Fotografia intra-oral de doente com GIST tratada 22 meses com Imatinib (Viviano, Rossi, & Cocca, 2017)28
- Figura 9:** Ortopantomografia do mesmo doente após exodontias mostrando sequestro ósseo e osteonecrose do trígono retromolar mandibular direito (Viviano et al., 2017)....28

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo dos Critérios recomendados pela AAOMS para diagnóstico de osteonecrose da mandíbula (Ruggiero et al., 2014).....	17
Tabela 2 – Estadiamento da MRONJ de acordo com as orientações da AAOMS (Ruggiero et al., 2014)	17
Tabela 3 – Resumo das características dos fármacos associado à MRONJ (EMA/INFARMED).....	33
Tabela 4 – Resumo dos Factores de Risco Associados aos Medicamentos. Adaptado a partir de (Hamadeh, Ngwa, & Gong, 2015; McGowan, McGowan, & Ivanovski, 2018)	36
Tabela 5 – Resumos dos potenciais factores de risco para o desenvolvimento de MRONJ adaptado de (McGowan et al., 2018)	39
Tabela 6 – Lista de doenças oncológicas e outras doenças sistémicas associadas a MRONJ reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática de (McGowan et al., 2018).....	40
Tabela 7 - Orientações clínicas para o tratamento da MRONJ (Ruggiero et al., 2014)	43
Tabela 8 - Resumo das estratégias terapêuticas e das variáveis dos resultados estudados em cada uma a partir da revisão sistemática de Fliefel et al. (Fliefel, Tröltzsch, Kühnisch, Ehrenfeld, & Otto, 2015).....	48

LISTA DE ABREVIATURAS

- AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
- BRONJ – Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw
- CBCT – Cone Beam Computed Tomography
- CTLA-4 - Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4
- CTx – C terminal telopeptide (telopeptídeo C terminal)
- EMA – European Medicines Agency
- FDA – U.S. Food and Drug Administration
- FPS – Farnesil Pirofosfato Sintetase
- GIST – Tumores do Estroma Gastrointestinal
- INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
- IV- intravenous (endovenoso)
- LMC – Leucemia Mielóide Crónica
- LMC Ph+ - Leucemia Mielóide Crónica positiva para o cromossoma Filadélfia (bcr-abl)
- LLA Ph+ - Leucemia Linfoblástica Aguda positiva para o cromossoma Filadélfia
- MDS – Síndrome Mielodisplásica
- MPS – Doenças Mieloproliferativas
- MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaw
- mTOR – Proteína Alvo da Rapamicina em mamíferos
- NTx – N-Telopeptides of Type I Collagen (telopéptido na região aminoterminal do colagénio tipo I)
- PET – Positron Emission Tomography
- RANK – receptor activator for nuclear factor-Kappa B
- RANK-L – receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand
- SC – Sub cutânea

SRE – Squeletal-related events

T1/2 – Tempo de semi-vida de eliminação

VEGF – Vascular endothelial growth factor

INTRODUÇÃO

A Osteonecrose dos Maxilares Associada a Bifosfonatos (BRONJ – Biphosphonate related osteonecrosis of the jaw) foi relatada pela primeira vez em 2003 numa série de 36 doentes oncológicos tratados com Zolendronato e Pamidronato por via endovenosa como terapêutica para a hipercalcemia decorrente de mieloma múltiplo ou de cancro da mama metastático. (Marx, 2003)

A generalização do uso dos bifosfonatos, tanto via endovenosa em doentes oncológicos, como per os para o tratamento da osteoporose conduziu a que, em 2005, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos fosse considerada uma reacção adversa medicamentosa da classe farmacoterapêutica. (Ruggiero et al., 2014)

Mais recentemente, outros casos têm vindo a ser reportados de osteonecrose dos maxilares, particularmente em doentes oncológicos, que remetem para a utilização de outros fármacos que não bifosfonatos. (Khan et al., 2015) Por este motivo, a denominação BRONJ foi substituída, em 2009, pela nova entidade nosológica Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos, doravante designada neste trabalho pela sigla MRONJ (do Inglês Medication Related Osteonecrosis of the Jaw). Esta caracteriza-se, de acordo com a AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) pela presença, na região maxilofacial, de osso exposto ou osso passível de ser sondado através de fístula extra ou intra-oral, e que assim persista por um mínimo de 8 semanas, num doente a ser tratado, ou que tenha sido tratado com fármacos anti-reabsortivos ou anti-angiogénicos, e que não tenha sido alvo de radioterapia de cabeça e pescoço nem apresente metastização óssea nos maxilares. (Ruggiero et al., 2014) A MRONJ revela-se uma patologia clinicamente relevante e potencialmente debilitante para o doente, afectando a sua qualidade de vida. (Miksad et al., 2011)

De acordo com a bibliografia disponível, a incidência desta doença em doentes oncológicos medicados com antireabsortivos (bifosfonatos ou denosumab) por via endovenosa varia entre 0,8% e os 12%. Por outro lado, nos doentes osteoporóticos ou com doença de Paget tratados com a mesma classe farmacoterapêutica per os, a incidência de osteonecrose varia entre 0.001% e 0.01%. (Rossini, Adami, Adami, Viapiana, & Gatti, 2016)

Esta diferença significativa prende-se com a dose administrada que poderá ser até 12 vezes superior nos doentes oncológicos. Além da dose, outro factor que influencia significativamente o risco será o tempo de exposição uma vez os doentes tratados com

zolendronato i.v. ou denosumab, a incidência é de 0.6% e 0.5% no primeiro ano, de 0.9% e 1.1% no segundo ano e de 1.3% e 1.1% aos três anos, respetivamente. No caso dos doentes tratados com bifosfonatos per os, a incidência aumenta significativamente após 4 anos de exposição. (Ruggiero et al., 2014)

Devido ao aumento do número de casos de MRONJ reportados associados a diferentes fármacos, tanto a antireabortivos como as outras classes de fármacos, administradas isoladamente ou, mais frequentemente, em conjunto com os primeiros, e ao aumento significativo da utilização destes medicamentos nos últimos anos, um maior número de pessoas estão hoje em o risco de desenvolver a doença, tornando-se premente investir no estudo e, na prevenção desta patologia. (Otto, Pautke, Van den Wyngaert, Niepel, & Schiødt, 2018) O objectivo deste trabalho é sistematizar a informação disponível acerca da MRONJ, particularmente quando associada a outros fármacos que não, ou não somente, bifosfonatos.

MATERIAIS E MÉTODOS

O objectivo desta revisão bibliográfica é recolher e sistematizar a informação científica disponível acerca da Osteonecrose dos Maxilares relacionada com Medicamentos que não Bifosfonatos. Para isso pesquisou-se nas bases de dados MEDLINE e Cochrane Library através da plataforma Pubmed em Agosto de 2018 tendo sido seleccionado um limite temporal de 10 anos. A pesquisa foi ainda restringida a estudos efectuados em humanos e relativamente ao idioma, a trabalhos publicados em Inglês, Português e Espanhol.

Seleccionaram-se para análise Guidelines, Revisões Sistemáticas, Ensaio Clínicos Randomizados, Meta-Análises e Estudos de Caso-Controlo.

A pesquisa foi feita utilizando os termos: “Medication Related Osteonecrosis of the Jaw” e “MRONJ”. Repetiu-se ainda a pesquisa utilizando a ferramenta de linguagem controlada MeSH.

Fez-se uma primeira selecção dos resultados obtidos com base na análise dos resumos e foram excluídos os trabalhos que apenas se referiam a osteonecrose dos maxilares decorrente do uso de bifosfonatos. Posteriormente voltou-se a pesquisar nas mesmas bases de dados, utilizando os mesmos filtros mas como termos de pesquisa os fármacos identificados como potencialmente indutores de osteonecrose dos maxilares (Denominação Comum Internacional e Nomes Comerciais). Ou seja, a título de exemplo, para o medicamento Denosumab, a pesquisa foi repetida com: Denosumab AND osteonecrosis, Prolia AND osteonecrosis e Xgeva AND Osteonecrosis.

Foram ainda consultadas plataformas clinicaltrials.gov e clinicaltrialsregister.eu na tentativa de encontrar ensaios clínicos que remetessem para a osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos ou para qualquer um dos medicamentos visados.

E finalmente foram consultados os sítios na Internet da FDA, EMA e INFARMED para obtenção de informações detalhadas acerca dos fármacos como os respectivos European Public Assessment Reports, Resumo das Características dos Medicamentos e para verificar a existência, ou não, de autorização de introdução no mercado em Portugal.

DESENVOLVIMENTO

Diagnóstico

Apesar de os doentes poderem permanecer assintomáticos por períodos que se podem estender de semanas a anos, (Ruggiero et al., 2014) os sinais e sintomas são muitas vezes variados e inespecíficos podendo incluir dor, sinais infecciosos como a presença de exsudado purulento e fístulas não associados a causa periodontal ou odontogénica, edema e celulite, alterações neurológicas como parestesias do lábio ou da região do mento, mobilidade dentária e/ou perda de peças dentárias e halitose. Além da subsequente exposição óssea e colonização da mesma com formação de biofilme. (Otto et al., 2018; Saad et al., 2012)

Note-se que estas lesões podem acontecer, mais comumente, em localizações onde ocorreu algum tipo de trauma como cirurgia oral, particularmente exodontias, pese embora também possa ocorrer espontaneamente em locais sem qualquer historial traumático. Quando o osso necrosado, na maxila ou na mandíbula, se encontra secundariamente infectado podem surgir fístulas intra ou extra-orais, sinusite maxilar crónica com ou sem fístula oro-antral. Desta forma, a história clínica detalhada e um exame objectivo minucioso são as principais ferramentas de diagnóstico da MRONJ. (Abt, 2017; Gaudin, Seidel, Bacevic, Rompen, & Lambert, 2015; Poubel, Silva, Mezzomo, De Luca Canto, & Rivero, 2018)

As culturas microbianas isoladas a partir das zonas ósseas expostas são, normalmente, iguais à flora microbiana oral em saúde. Contudo, na presença de grande quantidade de tecido inflamatório eritematoso circundante à lesão, as culturas microbianas conseguem identificar entidades patogénicas prevalentes e ajudar na selecção de terapêutica antibiótica adequada. (Hallmer et al., 2017; Katsarelis, Shah, Dhariwal, & Pazianas, 2015; Kumar et al., 2010)

Assim, diagnóstico diferencial e que se pretende precoce, pode ser desafiante tendo em conta a inespecificidade dos sintomas numa fase inicial, que podem facilmente ser confundidos com infecções periapicais ou periodontite, patologias muitíssimo mais comuns. Outras condições passíveis de serem confundidas com a osteonecrose dos

maxilares embora menos frequentemente serão as disfunções temporo-mandibulares, osteíte alveolar, osteomielite esclerosante ou mesmo gengivite. (Khan et al., 2015; Ruggiero et al., 2014)

A dor odontológica, que muitas vezes é o primeiro e principal sintoma, pode ter um sem número de causas que necessitam ser cuidadosamente excluídas. Apesar do diagnóstico ser maioritariamente baseado no exame clínico e na história clínica do doente, é recomendado o recurso à ortopantomografia para auxiliar na avaliação da extensão da doença e à ressonância magnética ou ao CBCT quando se opta por uma estratégia cirúrgica de tratamento. (Devlin et al., 2018; Klingelhoffer, Klingelhoffer, Muller, Ettl, & Wahlmann, 2016; Otto et al., 2018)

Os exames auxiliares de diagnóstico são úteis e particularmente importantes quando o doente faz algum dos fármacos potencialmente associados à doença e apresenta apenas sintomas inespecíficos sem exposição óssea evidente. Porque as patologias periapicais e periodontais constituem factores de risco para MRONJ, conforme se verá mais à frente, identificar estas lesões precocemente e tratá-las evitará subsequentes exodontias reduzindo desta forma o risco. Mais acresce que as técnicas de imagem são potencialmente úteis no diagnóstico diferencial, podendo potencialmente excluir outras condições que possam progredir para a necrose óssea, como é o caso da doença metastática. Assim, apesar de não existirem características imagiológicas patognomónicas da MRONJ, a imagiologia pode contribuir de forma indelével para a avaliação da extensão da doença tanto a nível ósseo como dos tecidos moles além de fornecer informação detalhada acerca do estado de saúde dentário, periapical e periodontal.

As radiografias intra-orais como periapicais e bitewings têm aplicação no diagnóstico e monitorização da doença uma vez que permitem verificar algumas das suas características mais precoces como o espessamento da lamina dura ou o do ligamento periodontal, de forma prática e económica e sem sujeitar o doente a grandes doses de radiação.

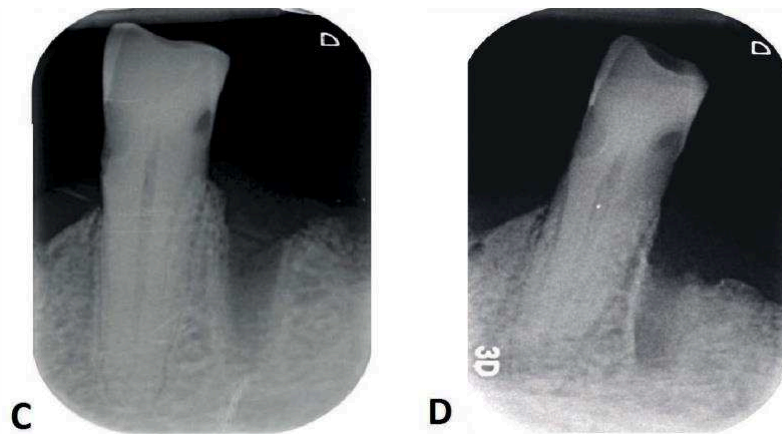


Figura 1: A imagem C mostra uma zona de osso exposto num alvéolo que não foi preenchido por osso num doente tratado com Denosumab. Na imagem D mostra alguma deposição óssea 4 meses após a terapêutica ter sido interrompida. (Badr et al., 2017)

Por outro lado, as ortopantomografias aliam estas vantagens ao facto de permitirem visualizar ambas as arcadas em simultâneo bem como as estruturas anatómicas adjacentes de interesse, como o seio maxilar, por exemplo. Os achados radiográficos característicos das situações de MRONJ são o aumento da densidade do osso trabecular, a não cicatrização das locas cirúrgicas, sequestros ósseos, espessamento do canal mandibular, formação de uma camada cortical no assoalho do seio e formação de perióstio. (Arce, Assael, Weissman, & Markiewicz, 2009; Bedogni et al., 2008; Bianchi, Scoletta, Cassione, Migliaretti, & Mozzati, 2007; Phal, Myall, Assael, & Weissman, 2007; Treister, Friedland, & Woo, 2010)

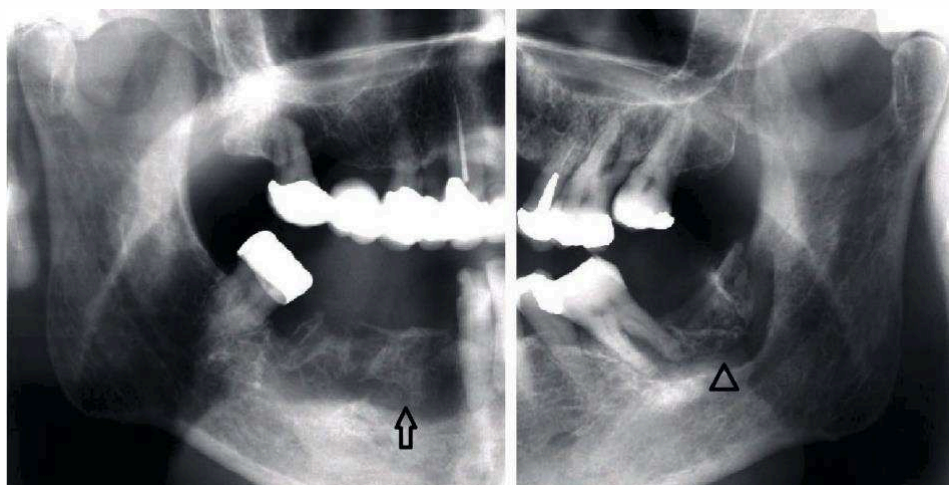


Figura 2: Ortopantomografias seccionais onde se reconhecem sequestros ósseos evidenciados por setas. (Badr et al., 2017)

Estas técnicas imagiológicas são, assim, úteis na avaliação do estado de saúde dentária e periodontal, da extensão das lesões osteonecróticas e na monitorização da doença. Contudo, pode ser necessário recorrer a outras técnicas imagiológicas para obtenção de informação mais detalhada, como a Tomografia Computorizada ou o CBCT. A Tomografia Computorizada apresenta vantagens na avaliação desta patologia relativamente às técnicas imagiológicas já referidas uma vez que permite avaliar a estrutura cortical e trabecular dos maxilares (é comum encontrar-se também áreas difusas de osteólise e de osteoesclerose), espessamento do periósteo, sequestros ósseos ou alterações nas estruturas adjacentes num tempo mais precoce. (Bianchi et al., 2007; Stockmann et al., 2010) Tipicamente estas alterações radiográficas estendem-se para além da lesão clinicamente observável e são visíveis mesmo antes de haver uma lesão clinicamente observável. (Stockmann et al., 2010)



Figura 3: Tomografia Computorizada sagital onde se observa destruição óssea na face anterior da mandíbula estendendo-se até ao bordo inferior. (Badr et al., 2017)

A CBCT, técnica que melhor se adapta à cavidade oral, parece apresentar as mesmas vantagens, porém expõe o doente a uma dose significativamente inferior de radiação, apesar de não ter a mesma definição no que aos tecidos moles diz respeito e de não existirem estudos que validem a utilização desta técnica imagiológica especificamente no diagnóstico e monitorização da MRONJ. (Shimamoto et al., 2018; Torres et al., 2012; Wilde et al., 2012) Por outro lado, no caso da Ressonância Magnética, as vantagens são semelhantes às obtidas com a Tomografia Computorizada porém parece ser superior no que concerne a detecção de alterações na medula óssea e nos tecidos moles circundantes da área necrosada em fases precoces da MRONJ, ainda assim, sem também detectar as alterações ósseas em toda a extensão, conforme verificada na exploração cirúrgica. (Stockmann et al., 2010)

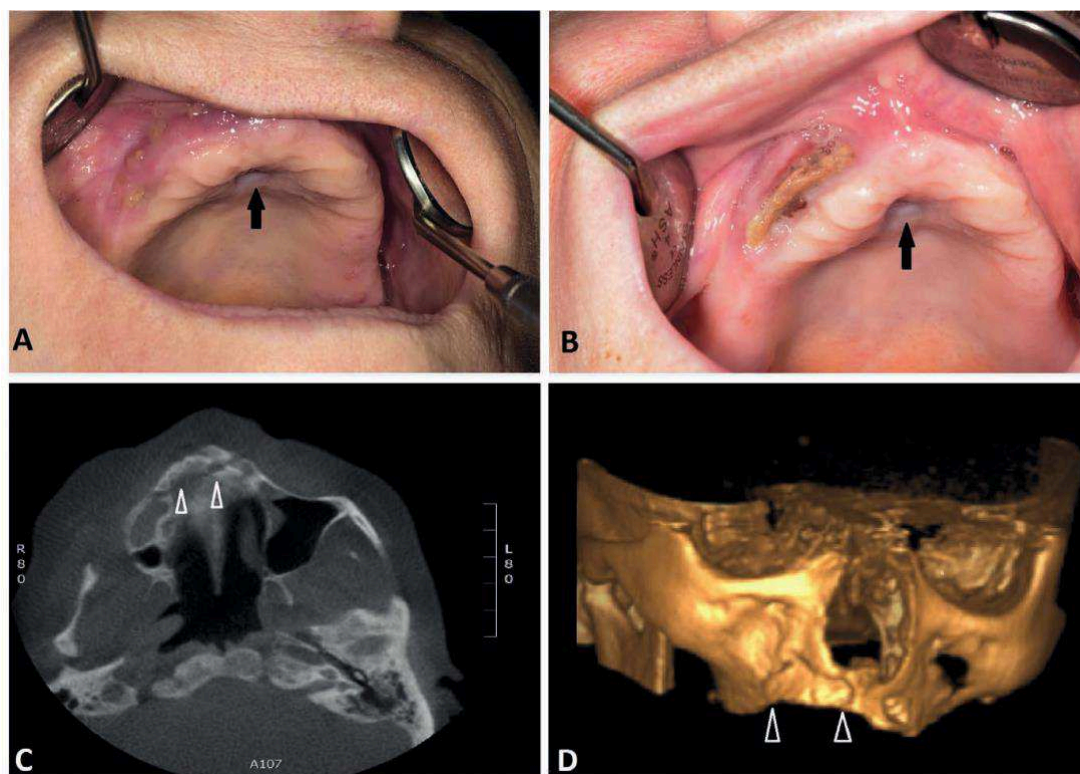


Figura 4: As fotografias A e B mostram o desenvolvimento de sequestros na face anterior da maxila e a presença de úlcera no palato (ver setas). A fotografia B foi tirada dois meses após a fotografia A. As imagens C e D mostram o envolvimento sinusal obtidas através de CBCT e tecnologia 3D. (Badr et al., 2017)

A Cintigrafia Óssea e a PET aparentam ter alta sensibilidade para detectar a doença numa fase muito precoce, contudo é comum que outras patologias como tumores ou mesmo a doença periodontal obtenham resultados semelhantes. (Shimamoto et al., 2018; Treister et al., 2010)

Em suma, as técnicas imagiológicas e de medicina nuclear são úteis no diagnóstico de MRONJ, particularmente no caso de doentes a fazer algum destes medicamentos e que manifestem queixas inespecíficas, não apenas porque as patologias periodontais e periapicais são importantes factores de risco para o desenvolvimento de MRONJ mas também porque medidas profilácticas podem ser tomadas, se necessário, ao nível da saúde dentária por forma a evitar posteriores tratamentos mais invasivos que também constituem um factor de risco importante (Ripamonti et al., 2009) além de obviamente ajudarem no diagnóstico diferencial excluindo outro tipo de patologias. (Bedogni et al., 2008; Chaturvedi, Pai, Chaukar, Gupta, & D'cruz, 2010)

Relativamente à utilização de biomarcadores foram efectuados alguns estudos sobre à quantificação do CTX em doentes medicados com antireabsortivos que vieram a desenvolver MRONJ sem que fosse possível estabelecer uma relação causal apesar deste telopeptídeo ser libertado através da degradação do colagénio tipo 1 pelos osteoclastos, durante a remodelação óssea, verificando-se assim uma diminuição dos seus níveis séricos em doentes sujeitos a terapêutica antireabsortiva.

Foram também estudados outros parâmetros biológicos como NTX, fosfatase alcalina óssea e osteocalcina igualmente sem resultados conclusivos. O CTX, NTX e a fosfatase alcalina óssea estarão assim aumentados quando o turnover ósseo é elevado, como acontece na doença óssea metastática e diminuídos quando o turnover ósseo é reduzido, tal como se verifica aquando da administração de fármacos antireabsortivos. Estes marcadores não podem, no entanto, ser usados por rotina na prática clínica, uma vez que não foi ainda possível estabelecer uma relação absoluta de causa-efeito entre os seus valores analíticos e a MRONJ. (Bagan et al., 2008; Kunchur, Need, Hughes, & Goss, 2009; Y.-D. Kwon, Ohe, Kim, Chung, & Park, 2011; Y. D. Kwon, Kim, Ohe, Yoo, & Walter, 2009; Lee & Suzuki, 2010; Lehrer et al., 2008, 2009; Marx, Cillo, & Ulloa, 2007; Morris et al., 2012; O’Connell, Ikeagwani, & Kearns, 2012)

Tabela 1: Resumo dos Critérios recomendados pela AAOMS para diagnóstico de osteonecrose da mandíbula (Ruggiero et al., 2014)

Critérios recomendados pela AAOMS para diagnóstico de osteonecrose da mandíbula.
1. Administração ou utilização prévia de medicamentos responsáveis pela osteonecrose dos maxilares (agentes antireabsortivos, inibidores de RANKL, inibidores de VEGFR,...).
2. Exposição óssea persistente, na região maxilo-facial, por um período de, pelo menos, 8 semanas.
3. Ausência de exposição da mandíbula a radiação.

Estadiamento

O estadiamento da doença tem por base um conjunto de características, sinais, sintomas e complicações que se sistematizam na tabela seguinte, conforme descrito pela AAOMS.

Tabela 2: Estadiamento da MRONJ de acordo com as orientações da AAOMS (Ruggiero et al., 2014)

Estádio 0	Sem qualquer evidência clínica de ONJ, em consequência de ausência de sintomas específicos, alterações nos exames imagiológicos e evidências clínicas.
Estádio 1	Quadro clínico sem sintomas específicos e sinais de infeção, mas com evidência de osso exposto e necrótico.
Estádio 2	Quadro clínico de exposição e necrose do osso, acompanhados de dor, eritema e/ou drenagem purulenta.
Estádio 3	Quadro clínico de exposição e necrose do osso.

Apesar desta estratégia de estadiamento ser genericamente aceite, a controvérsia mantém-se relativamente à pertinência da classificação no estágio 0, uma vez que a inexistência daquilo que define a doença – a exposição de superfície óssea necrosada – não permite concluir acerca da progressão destes casos para estádios mais avançados da doença. Ou seja, a inespecificidade dos critérios não permite concluir de forma indubitável se se trata ou não, neste estágio, de um caso de MRONJ, e assim há o risco de sobre-diagnóstico. Sobrediagnosticar MRONJ pode conduzir a uma deterioração da saúde sistémica do doente, em particular se se optar por descontinuar a terapêutica em causa, como muitas vezes acontece. (Khan et al., 2015; Otto et al., 2018)

Por outro lado, a necessidade de um diagnóstico precoce e as implicações futuras da sub-valorização das manifestações mais precoces da doença, legitimam a necessidade de se incluírem os doentes no estágio 0 sob pena de se comprometer o prognóstico e de se reduzir a capacidade potencialmente curativa do tratamento a adotar. (Otto et al., 2018)

Assim, este sistema de estadiamento parece ainda carecer de clareza no que respeita a doentes que não apresentam osso necrótico exposto à data do diagnóstico. Um exemplo seria um doente sem sinais de exposição óssea ou de fístula mas com envolvimento infeccioso do seio maxilar. Nestas circunstâncias, dependendo do critério

utilizado pelo clínico, este doente poderia ser incluído no estágio 0 – não apresenta exposição óssea, no estágio 2 - apresenta sinais infecciosos, ou ainda no estágio 3 graças ao envolvimento do seio maxilar. Por outro lado, não há qualquer referência à dimensão da lesão ou lesões, o que implica que uma lesão com um diâmetro de poucos milímetros possa ser colocada no mesmo estágio de uma lesão que comprometa um quadrante completo, mesmo parecendo intuitivo que o prognóstico não seja o mesmo. Esta ambiguidade na classificação vem depois a traduzir-se também em ambiguidade na tomada de decisão relativamente às estratégias terapêuticas conforme se abordará adiante, o que enfatiza ainda mais a necessidade de um sistema mais rigoroso e consensual. (Khan et al., 2015; Otto et al., 2018)

Fisiopatologia

O mecanismo fisiopatológico da MRONJ não se encontra, ainda, completamente esclarecido porém, é consensual que se trata de uma patologia multifactorial associada à inibição da actividade dos osteoclastos, diminuição da vascularização, toxicidade farmacológica sobre os tecidos moles, alterações da cicatrização, infecção e inflamação. Podem ainda considerar-se outros factores associados como o micro-trauma e a carência em vitamina D. (Vittorio Fusco, Santini, Armento, Tonini, & Campisi, 2016)

- Inibição da actividade dos osteoclastos / Supressão do turn-over ósseo

Esta hipótese explica o aparecimento da osteonecrose com base numa inibição excessiva da remodelação óssea resultando numa actividade inadequada dos osteoclastos, o que é consistente com a associação da doença aos fármacos antireabsortivos (tanto bifosfonatos como denosumab – apesar de terem mecanismos de acção distintos) que conduz assim a uma diminuição da remodelação óssea nos maxilares muito mais brusca e rápida, e à incapacidade de cicatrização após cirurgia dentoalveolar – outro factor de risco para o desenvolvimento de MRONJ – e cujo processo de reparação depende da actividade equilibrada de osteoblastos e osteoclastos. Explica ainda a predilecção da doença pelos maxilares uma vez que estes ossos têm uma taxa de remodelação muito

superior ao resto do esqueleto. (Khan et al., 2015) Porém existem relatos, apesar de raros do aparecimento de osteonecrose do canal auditivo externo.

Contraditoriamente, não existem relatos de osteonecrose dos maxilares noutras situações patológicas em que há supressão do turn-over ósseo pelo que esta hipótese per si, não explica a fisiopatologia da doença.

- Infecção

Os maxilares possuem características anatómicas e microbiológicas que não se encontram em mais nenhum osso e que os predis põem a infecções: A cirurgia dentoalveolar e vários tratamentos dentários invasivos expõem a superfície óssea à cavidade oral e à sua flora, predispondo também a infecções de vários tipos. A flora da cavidade oral é composta por centenas de estirpes bacterianas entre outros microorganismos e a formação de placa bacteriana é, por si só, uma enorme fonte de infecções. A inflamação decorrente de fenómenos tão frequentes como a cárie dentária, as lesões periapicais ou periodontais estende-se à superfície óssea adjacente. A fina camada de mucosa e tecido epitelial que reveste os maxilares é constantemente sujeita a trauma sendo facilmente trespassada por uma infecção. Mais, a simples erupção dentária permite o contacto do ambiente oral com a superfície óssea. Alguns autores referem ainda um aumento da aderência das bactérias ao osso, quando em tratamento com antireabsortivos, devido à já referida diminuição do turnover ósseo. Histologicamente, sabe-se que nos casos de MRONJ além da osteonecrose se encontram evidências de osteomielite crónica associada. São também frequentemente encontradas colónias de *Actinomyces* em contacto com as superfícies de osso necrosado, o que pode sugerir que estas bactérias possam ter alguma relação com a fisiopatologia da doença, uma vez que podem estimular a reabsorção óssea através da produção de citocinas. Desta forma, depreende-se que o controlo das infecções da cavidade oral seja de enorme valor para a prevenção e controlo da progressão da patologia. (Hallmer et al., 2017; Khan et al., 2015; Mücke, Krestan, Mitchell, Kirschke, & Wutzl, 2016)

Contudo, existem casos em que não existe qualquer sinal inflamatório ou infeccioso prévio, de tal modo que o papel concreto dos processos infecciosos e inflamatórios no curso da doença ainda não se encontra totalmente clarificado. (De Ceulaer, Tacconelli, &

Vandecasteele, 2014; Hallmer et al., 2017; Katsarelis et al., 2015; Santos-Silva et al., 2013)

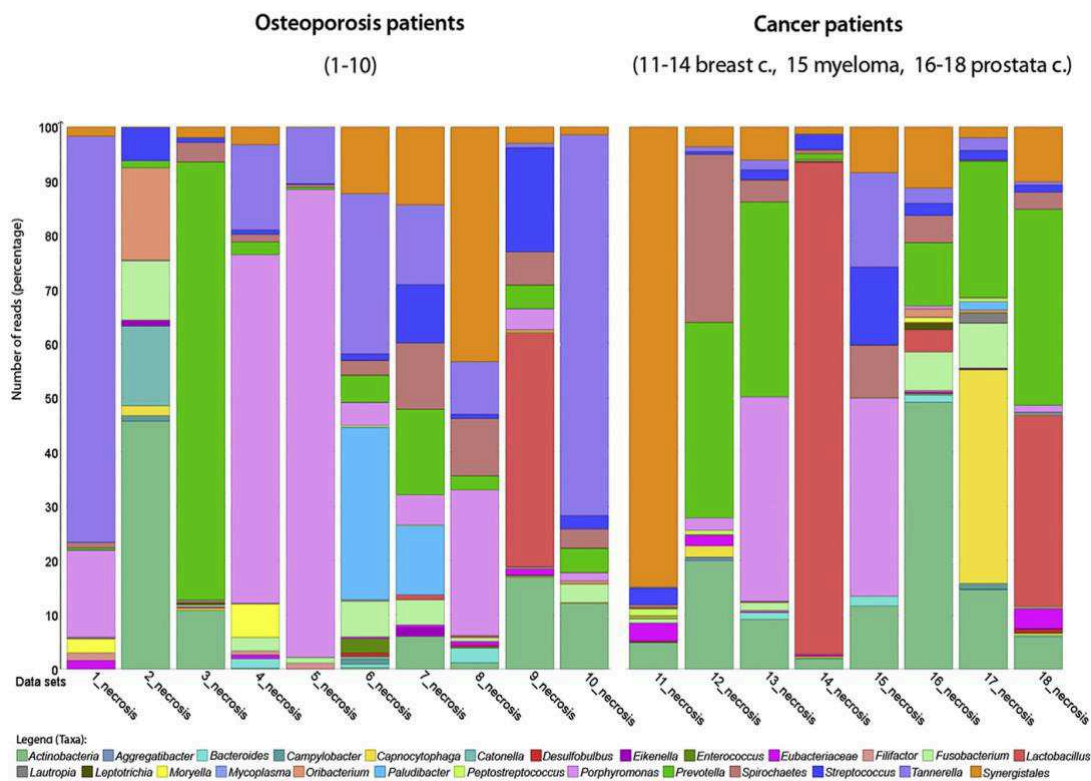


Figura 5: Perfis taxonómicos das amostras de osso necrosado recolhido para análise por (Hallmer et al., 2017) A maior diversidade observou-se nos grupos Actinomyces, Eubacterium, Fusobacterium, Lactobacillus, Prevotella, Streptococcus, e Treponema.

- Inibição da angiogénese

A interrupção do fluxo vascular está na base do fenómeno de necrose avascular, como o próprio nome indica, o que apoia esta hipótese como uma das causas de MRONJ, uma vez que os Bifosfonatos possuem, também, alguma acção anti-angiogénica. Porém, os estudos mostram que não há uma redução significativa do volume vascular associada à administração destes fármacos. Ainda assim, outros fármacos mais recentemente associados ao desenvolvimento de MRONJ são usados no tratamento de neoplasias exactamente pelas suas propriedades antiangiogénicas como o Bevacizumab, um anticorpo monoclonal contra o VEGF, o Sunitinib, um inibidor do receptor da tirosina cinase que inibe a sinalização celular ligando-se aos recetores do fator de crescimento

derivado das plaquetas (PDGF) e do VEGF. (Ayllon et al., 2009; Christodoulou et al., 2009; Pakosch, Papadimas, Munding, Kawa, & Kriwalsky, 2013; Tabouret et al., 2015)

- Disfunção imune inata ou adquirida

Os doentes oncológicos são, não raras vezes, tratados esquemas de quimioterapia e corticoterapia que possuem propriedades imunossupressoras. A terapêutica com bifosfonatos também interfere neste mecanismo, o que se traduz em alterações na resposta imune, tanto inata como adquirida. A título de exemplo, o ácido zolendróico provoca, por um lado, uma supressão da imunidade adquirida, pelas células T reguladoras e por outro, a activação da resposta inflamatória pelas células T helper, produtoras de interleucina 17. Alguns estudos têm demonstrado que o ácido zolendróico, interfere também com a imunidade inata, através da activação das células $\gamma\delta$ -T. Os bifosfonatos podem ainda estar envolvidos na alteração da função de produção de citocinas pelos monócitos e macrófagos, através da acumulação no seu interior. Também as funções dos neutrófilos são afectadas, diminuindo a fagocitose, a quimiotaxia e a produção de citocinas. Todas estas alterações da resposta imune levam a um possível atraso na cicatrização de lesões, o que potencialmente contribui para o desenvolvimento de MRONJ. (Khan et al., 2015; Lee & Suzuki, 2010; Peer & Khamaisi, 2015)

- Predisposição Genética

Alguns estudos apontam para que polimorfismos na farnesil pirofosfato sintetase ou nos genes CYP2C8 do citocromo P450 possam estar envolvidos na predisposição de certos indivíduos para o desenvolvimento de MRONJ. Porém, é importante ter em conta que estes estudos foram feitos em populações muito pequenas, por exemplo amostras unicamente compostas por doentes com Mieloma Múltiplo sujeitos a terapêutica com bifosfonatos, o que não nos permite concluir relativamente à MRONJ associada a outros fármacos ou em doentes com outras patologias de base. (Hamadeh et al., 2015; Kim et al., 2015; Zhong, Wu, & Li, 2013)

Medicamentos reportados como potencialmente associados ao desenvolvimento de MRONJ

MRONJ é uma reacção adversa rara mas potencialmente grave de alguns medicamentos. Inicialmente pensou-se ser exclusiva da classe dos bifosfonatos, depois expandiu-se o conceito para os agentes anti-reabsortivos (incluindo assim denosumab e mais recentemente romozumab) e posteriormente veio a verificar-se a sua ligação a outros agentes, como os antiangiogénicos, em administração concomitante com antireabsortivos mas também quando administrados isoladamente. (Pamolbutr, Porter, & Fedele, 2018)

Fármacos antireabsortivos

- Bifosfonatos

Os bifosfonatos pertencem ao grupo de medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio e as suas indicações terapêuticas contemplam o tratamento das doenças ósseas metabólicas como a osteopenia, a osteoporose, a doença de Paget e as metástases ósseas decorrentes de tumores sólidos bem como das lesões osteolíticas e hipercalcemia maligna resultantes do Mieloma Múltiplo. (EMA, 2015)

Os bifosfonatos são compostos obtidos por síntese, análogos do pirofosfato inorgânico um potente inibidor natural da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. O átomo de carbono central que estas moléculas possuem conferem-lhes vantagens uma vez que permitem, por um lado, uma maior resistência à hidrólise, e por outro, o estabelecimento de uma forte ligação aos cristais de hidroxiapatite do osso. Ligadas ao átomo de carbono central, existem ainda duas cadeias laterais, R1 e R2, que lhes conferem características na interação com o meio envolvente e que os distinguem entre si. O grupo hidroxilo, que se encontra na posição R1, é responsável pela ligação aos cristais de hidroxiapatite do osso, garantindo uma semivida que pode ir até 10 anos no osso, ao contrário da sua semivida plasmática, que varia entre 30 e 120 minutos, uma vez que são eliminados rapidamente devido à grande afinidade pelos iões de cálcio em circulação. Com base no grupo R2 podem classificar-se os bifosfonatos em dois grupos distintos os que não contêm nitrogénio ou bifosfonatos de primeira geração, e os que incorporam uma cadeia lateral de nitrogénio na posição R2 (N-BF), de segunda geração. Os mecanismos de acção moleculares, variam consoante a estrutura química, assim, os NN-BF, depois de

metabolizados dentro das células, formam um análogo tóxico da molécula do ATP, que, por sua vez, vai induzir a apoptose dos osteoclastos, e inibir a atividade das enzimas ATP dependentes, minimizando, deste modo, a reabsorção óssea. Os N-BF actuam através da inibição da farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), interferindo com processos como a biossíntese de proteínas, a diferenciação celular e o transporte intra e extra-celular, sendo que ao nível dos osteoclastos determina a paragem da reabsorção óssea e conduz à sua apoptose. (EMA, 2015)

Os bifosfonatos podem ser administrados por duas vias: a via oral, frequentemente usada para a terapêutica da osteopenia, osteoporose e doença de Paget e a via intravenosa, mais usada nas doenças oncológicas. Uma vez que a absorção intestinal destes medicamentos é consideravelmente reduzida, a sua biodisponibilidade está abaixo de 1% da dose administrada. Por este facto, o doente deve encontrar-se em jejum nas 2 horas prévias e nos 30 minutos posteriores à sua toma. Com a toma destes fármacos podem surgir efeitos adversos, como perturbações gastrointestinais, (sintomatologia de doença esofágica, duodenite ou úlcera) pelo que o doente deve ter o cuidado de tomar o comprimido de pé, ou sentado com o tronco na vertical em jejum e com água em abundância e sem qualquer medicação concomitante. (EMA, 2015)

Os bifosfonatos administrados via IV são usados em situações de hipercalcemia maligna, e de doença óssea metastática, estando a sua eficácia na redução da dor, da hipercalcemia e das complicações ósseas, amplamente documentada em indivíduos com mieloma múltiplo ou em estadios avançados do cancro do pulmão, da mama, próstata e de outros tumores sólidos. A biodisponibilidade destes fármacos pela via intravenosa, é de mais de 60% da dose. Os efeitos adversos que podem resultar da toma destes fármacos são: febre, cefaleias, mialgias, artralguas e náuseas. Estes sintomas podem ocorrer subitamente após a primeira toma e desaparecem geralmente com a descontinuação da terapêutica. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta reacção de fase aguda não são totalmente conhecidos. Podem surgir ainda perturbações no metabolismo do cálcio e da vitamina D, assim como nefrotoxicidade e MRONJ. (Carey & Palomo, 2008; Khan et al., 2015)

Estudos de farmacocinética mostram que na administração IV, cerca de 30 a 80% da dose administrada é excretada na urina, sendo que grande parte do que não é excretado se liga ao osso, onde o fármaco permanece de forma estável. Assim, e devido à sua

nefrotoxicidade, é necessário avaliar periodicamente a função renal do doente de modo a prevenir um possível comprometimento renal.

A sua distribuição no osso não acontece de forma homogênea, concentrando-se principalmente em zonas de osso trabecular devido à relação superfície/volume que é cerca de quatro vezes superior no osso trabecular quando comparado com o osso cortical, sendo que fatores como o turn-over ósseo e suprimento sanguíneo também parecem contribuir para esta diferença. (EMA, 2015)

- Denosumab

O denosumab é, também ele, um fármaco antireabsortivo que atua pela inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. Trata-se de um anticorpo (IgG2) monoclonal humano com indicação terapêutica para o tratamento da osteoporose, da doença óssea metastática e da osteopenia secundária à terapêutica oncológica, nomeadamente os inibidores da aromatase e a terapêutica de privação androgénica. Pelo seu mecanismo de acção o denosumab define-se como um anticorpo contra o RANK-L (*receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand*), uma citocina chave na formação, função e sobrevivência dos osteoclastos. A ligação do denosumab ao RANK-L impede que este se ligue ao seu recetor, RANK, bloqueando, desta forma, a osteoclastogénese e consequentemente o processo de reabsorção óssea. O denosumab tem uma biodisponibilidade de 62% e uma semivida no osso de 25 a 28 dias, e a sua via de administração é SC.

A sua eliminação é efetuada pelo sistema reticuloentotelial, tendo por isso, menos efeitos nefrotóxicos, no entanto as suas reacções adversas incluem infecções, pancreatite, hipocalcemia e MRONJ. (Badr et al., 2017; Hanley, Adachi, Bell, & Brown, 2012; Pittman, Antill, Goldrick, Goh, & de Boer, 2017; Sivoilella, Lumachi, Stellini, & Favero, 2013; Yarom et al., 2018)



Figura 6: Fotografias intra-orais de um caso de MRONJ associado à terapêutica com Denosumab seguida de tratamento periodontal não cirúrgico (Diniz-Freitas et al., 2018)

- Romosumab

O romosozumab é um anticorpo monoclonal que se liga à esclerostina bloqueando a sua inibição da via de sinalização Wnt, o que resulta na duplicação dos níveis de marcadores da osteogênese e uma redução da reabsorção óssea. A densidade do osso aumenta (para níveis superiores a 10% em 12 meses na coluna, por exemplo) e parece haver evidência de uma redução substancial nas fracturas vertebrais e não vertebrais. (Horne, Mihov, & Reid, 2018; Lim & Bolster, 2017; Mcclung, 2018)

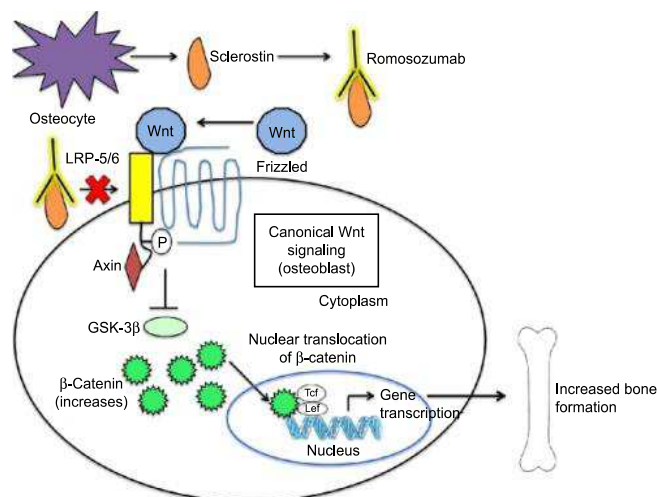


Figura 7: Representação esquemática do mecanismo de ação do Romosozumab. Adaptado de (Lim & Bolster, 2017)

Fármacos Antiangiogénicos

O VEGF ou factor de crescimento endotelial vascular, é um potente factor angiogénico, sendo essencial para as células endoteliais vasculares, aumentando também a permeabilidade vascular. Tem uma atividade mitogénica específica para células endoteliais, e é desprovido desta para outros tipos de células como células tumorais, macrófagos, plaquetas e queratinócitos. A sua actividade não é limitada apenas ao sistema vascular, mas também tem um papel funcional importante na hematopoiese, remodelação óssea, cicatrização e desenvolvimento. A nível ósseo tem a capacidade de controlar a remodelação da matriz extracelular, angiogénese e formação de osso. As terapias anti-angiogénicas que por norma são anti-VEGF são classificadas quanto ao seu mecanismo de acção como anticorpos monoclonais que se ligam a VEGF e, assim, neutralizam a sua actividade biológica e Inibidores de tirosina-cinase que bloqueiam o recetor de VEGF e suas vias de sinalização a jusante. (Pakosch et al., 2013)

- Bevacizumab

Bevacizumab é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado de imunoglobulina-G. Pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos e imunomoduladores, anticorpos monoclonais. O bevacizumab liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1

(VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral. Os dados farmacocinéticos do bevacizumab foram obtidos a partir de ensaios clínicos realizados em doentes com tumores sólidos, em que o fármaco foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa. A velocidade de perfusão foi determinada pela tolerabilidade, tendo a perfusão inicial durado 90 minutos. A farmacocinética do bevacizumab revelou ser linear para doses entre 1 e 10 mg/kg. Com as evidências clínicas disponíveis até ao momento está demonstrado que a terapêutica com bevacizumab confere um risco aparentemente baixo para o desenvolvimento de MRONJ, contudo, quando associado a uma terapia com fármacos antireabsortivos o risco aumenta e parece ser maior do que em doentes apenas tratados com os segundos. (Pakosch et al., 2013; Ramírez, López-Pintor, Casañas, Arriba, & Hernández, 2015; Santos-Silva et al., 2013; Tabouret et al., 2015; Troeltzsch et al., 2012)

- Aflibercept

Aflibercept pertence ao grupo farmacoterapêutico dos agentes antineoplásicos, anticorpos monoclonais e está indicado para o tratamento de cancro colo-rectal metastático em associação com quimioterapia em esquema FOLFIRI (ác. Folínico/5-Fluorouracilo/Irinotecano) em doentes resistentes a um esquema terapêutico contendo oxaliplatina. O aflibercept é uma glicoproteína dimérica produzido por tecnologia de DNA recombinante. O Aflibercept actua como VEGF-trap ou seja, como um receptor que se liga ao VEGF-A, com maior afinidade do que seus receptores nativos, bem como os ligantes relacionados PlGF e VEGF-B. Ao agir como uma “armadilha”, impede a ligação de ligantes endógenos aos seus receptores e, assim, bloqueia a sinalização mediada por receptores ou seja, bloqueia a ativação de receptores de VEGF e a proliferação de células endoteliais. Uma metanálise revelou uma frequência de MRONJ de 0,2% em doentes tratados com aflibercept. (Vittorio Fusco et al., 2016; Mawardi et al., 2016; Ponzetti et al., 2016; Zarringhalam, Brizman, & Shakib, 2017)

Inibidores de Tirosina-quinase (TKI) - são anti-angiogénicos administrados por via oral, constituídos por pequenas moléculas que inibem a atividade de tirosina-quinase de vários receptores, como o VEGFR (1-3), PDGFR, e c-Kit. Estão incluídos neste grupo Sunitinib, Sorafenib, Cabozantinib, Erlotinib, Axitinib, Pegaptinib, Ranibizumab, Pazopanib,

Vandetanib, Regorafenib, Imatinib e Dasatinib. Propriedades como o mecanismo de acção, indicações terapêuticas, vias de administração e tempos de semi-vida de eliminação encontram-se sistematizados na tabela 3. (Beuselinck et al., 2012; Fleissig, Regev, & Lehman, 2012; V Fusco et al., 2015; Hoefert & Eufinger, 2010; Koch, Walter, Hansen, Jäger, & Wagner, 2011; McKay et al., 2014; Ramírez et al., 2015; Smidt-Hansen, Folkmar, Fode, Agerbaek, & Donskov, 2013; Troeltzsch et al., 2012; Viviano et al., 2017)



Figura 8: Fotografia intra-oral de doente com GIST tratada 22 meses com Imatinib (Viviano et al., 2017)

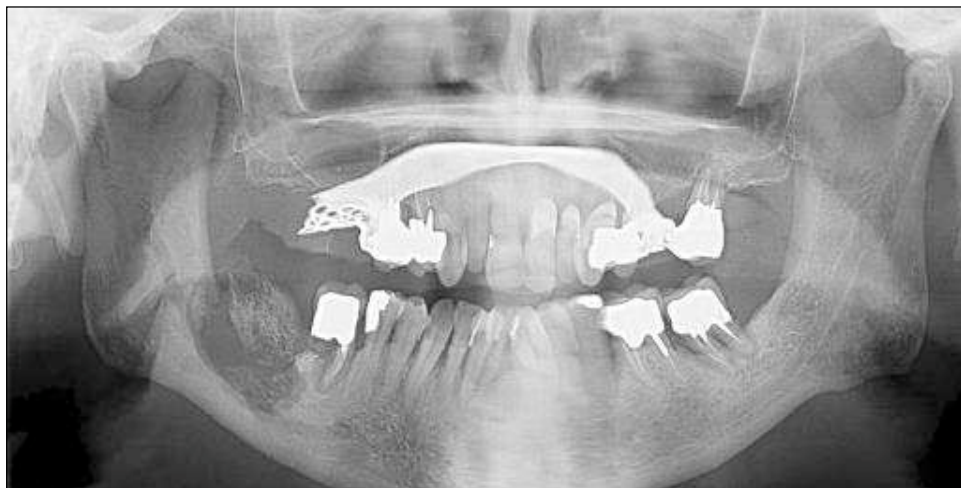


Figura 9: Ortopantomografia do mesmo doente após exodontias mostrando sequestro ósseo e osteonecrose do trígono retromolar mandibular direito (Viviano et al., 2017)

Inibidores de mTOR - São inibidores do alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). O mTOR é uma cinase serina-treonina essencial cuja atividade se sabe estar desregulada em determinados cancros humanos, e conduzem à diminuição do crescimento celular, angiogénese, e a sobrevivência das células tumorais. (Vigarios, Epstein, & Sibaud, 2017)

Everolimus - O everolimus liga-se à proteína intracelular FKBP-12, formando um complexo que inibe a atividade do complexo-1 do mTOR (mTORC1). A inibição da via de sinalização do mTORC1 interfere com a translação e síntese de proteínas através da redução da atividade da proteína cinase ribossômica S6 (S6K1) e da proteína de ligação do fator eucariótico de alongação 4E (4EBP-1) que regulam as proteínas envolvidas no ciclo celular, na angiogénese e na glicólise. O everolimus reduz os níveis do factor de crescimento endotelial vascular (VEGF), é um inibidor potente do crescimento e da proliferação das células tumorais, das células endoteliais, dos fibroblastos e das células de músculo liso associadas a vasos sanguíneos e demonstrou-se que reduz a glicólise em tumores sólidos *in vitro* e *in vivo*. (Giancola, Campisi, Lo Russo, Muzio, & Di Fede, 2013; Omarini et al., 2017; Yamamoto et al., 2017)

Sirolimus - O sirolimus inibe a activação das células T induzida pela maioria dos estímulos, por bloqueio do sinal intracelular de transdução dependente e independente do cálcio. Os estudos demonstraram que os seus efeitos são mediados por um mecanismo diferente do da ciclosporina, do tacrolimus e de outros imunossuppressores. A evidência experimental sugere que o sirolimus se liga a uma proteína citosólica específica, a FKBP-12, e que o complexo FKBP 12-sirolimus inibe a activação do alvo da rapamicina de mamífero (mTOR). A inibição da mTOR tem como consequência o bloqueio de numerosos sinais específicos das vias de transdução. O resultado final é a inibição da activação dos linfócitos, que provoca imunossupressão. (EMA, 2015; Vittorio Fusco et al., 2016; Santos-Silva et al., 2013)

Temsirolimus - O temsirolimus liga-se a uma proteína intracelular (FKBP-12) e o complexo proteína-temsirolimus liga-se e inibe a atividade do mTOR que controla a divisão celular. A inibição da atividade do mTOR resulta num atraso do crescimento da fase G1 em concentrações nanomolares e numa suspensão do crescimento em concentrações micromolares das células tumorais tratadas, devido a uma disrupção seletiva da tradução de proteínas reguladoras do ciclo celular. Quando a actividade do mTOR é inibida, a sua capacidade de fosforilar e, por conseguinte, de controlar a atividade dos factores de tradução das proteínas que controlam a divisão celular, é bloqueada. Além de regular o ciclo celular das proteínas, o mTOR pode regular a tradução dos factores induzidos pela hipoxia, HIF-1 e HIF-2 α . Estes factores de transcrição regulam a capacidade do tumor se adaptar a microambientes de hipoxia e de produzir o

factor de crescimento vascular endotelial angiogénico (VEGF). Assim, o efeito antitumoral do temsirolímus, pode também, em parte, derivar da sua capacidade de diminuir os níveis de HIF e VEGF no tumor ou no microambiente do tumor, comprometendo o desenvolvimento de vasos. (EMA, 2015; Vittorio Fusco et al., 2016; Santos-Silva et al., 2013)

Imunossuppressores análogos da Talidomida

Lenalidomida - O mecanismo de acção da lenalidomida inclui propriedades antineoplásicas, antiangiogénicas, pro-eritropoiéticas e imunomoduladoras. Especificamente, a lenalidomida inibe a proliferação de determinadas células tumorais hematopoiéticas (incluindo células plasmocitárias tumorais de MM e aquelas com deleções no cromossoma 5), aumenta a imunidade mediada para células T e células NK (*Natural Killer cells*) e aumenta o número de células NKT, inibe a angiogénese mediante o bloqueio da migração e da adesão das células endoteliais e da formação de microvasos, aumenta a produção da hemoglobina fetal pelas células estaminais hematopoiéticas CD34+ e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., TNF- α e IL-6) pelos monócitos. (EMA, 2015)

Pomalidomida - A pomalidomida tem uma atividade anti-tumoral directa antimieloma, actividades imunomoduladoras e inibe o suporte de células do estroma necessário ao crescimento de células tumorais do mieloma múltiplo. Especificamente, a pomalidomida inibe a proliferação e induz a apoptose de células tumorais hematopoiéticas. Além disso, inibe a proliferação de linhas celulares de mieloma múltiplo resistentes à lenalidomida e cria uma sinergia com a dexametasona nas linhas celulares de mieloma múltiplo, resistentes à lenalidomida e sensíveis à lenalidomida, para induzir a apoptose das células tumorais. A pomalidomida aumenta a imunidade mediada pelas células T e pelas células *natural killer* e inibe a produção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α e IL-6) pelos monócitos. A pomalidomida também inibe a angiogénese bloqueando a migração e adesão de células endoteliais. (EMA, 2015)

Outros Imunossupressores:

Metotrexato – Pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores, outros imunossupressores. O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que pertence à classe dos medicamentos citotóxicos conhecidos como antimetabolitos. Actua pela inibição competitiva da enzima dihidrofolato redutase, inibindo assim a síntese do ADN. (EMA, 2015; Henien, Carey, Hullah, Sproat, & Patel, 2017)

Outros Medicamentos:

Ipilimumab – O ipilimumab é um anticorpo monoclonal anti-CTLA-4 (IgG1 κ) totalmente humano, produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante e está indicado para o tratamento do melanoma avançado (irressecável ou metastático) em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. Pertence ao grupo farmacoterapêutico dos medicamentos antineoplásicos, anticorpos monoclonais. O ipilimumab é um inibidor do ponto de controlo imunológico CTLA4 que bloqueia os sinais inibitórios das células T induzidos por via do CTLA4, aumentando o número de células T efectoras reactivas que se mobilizam para criar um ataque imunológico direto das células T contra as células tumorais. O bloqueio de CTLA4 pode também reduzir a função reguladora da célula T, o que pode contribuir para uma resposta imunológica antitumoral. O Ipilimumab pode ainda reduzir seletivamente as células T reguladoras no local do tumor, levando a um aumento do rácio células T efectoras intratumorais/ células T reguladoras, o que conduz à morte das células tumorais. (EMA, 2015;)

A tabela seguinte resume as classes farmacoterapêuticas que se pensam estar associadas ao desenvolvimento de MRONJ, os medicamentos dentro dessas classes farmacoterapêuticas, a sua forma de administração e tempo de semi-vida de eliminação bem como as patologias de base para que estão indicados. Todos fármacos indicados foram reportados em estudos de caso-controlo, séries de casos ou cohorts como estando associados ao aparecimento de MRONJ em doentes a quem foram administrados isoladamente ou em doentes que já haviam sido tratados com terapêutica antireabsortiva.(EMA, 2015; Vittorio Fusco et al., 2016; Pimolbutr et al., 2018)

Tabela 3: Resumo das características dos fármacos associado à MRONJ

	Medicamentos	Mecanismo de acção	T _{1/2} de Eliminação	Via de admin.	Indicação terapêutica
Anti-reabsortivos	Bifosfonatos:				
	Alendronato	Inibição da FPS	10 anos (no mínimo)	Oral	Tratamento e prevenção da osteoporose
	Risedronato		580-461h	Oral	Tratamento e prevenção da osteoporose
	Ibandronato		IV: 5-25h Oral:37-157h	Oral/IV	Tratamento e prevenção da osteoporose
	Pamidronato		21-35h	IV	Prevenção de SRE Hipercalcémia Doença de Paget
	Zolendronato		167h	IV	Osteoporose Prevenção da SRE Hipercalcémia Doença de Paget
Denosumab	Inibição da remodelação óssea por bloqueio do RANKL	25-28 dias	SC	Osteoporose Prevenção da SRE Hipercalcémia	
Romosozumab	Anticorpo monoclonal que liga a esclerostina e actua como um potente agente anabólico ósseo.	11-18 dias	IV	Osteoporose	
Anti-angiogénicos	Bevacizumab	Inibição da angiogénese por bloqueio da acção da VEGF	11-50 dias	IV	Carcinoma colorectal metastático Glioblastoma NSCLC metastático Carcinoma renal metastático Degenerescência macular Cancro Pulmonar de Células Não Pequenas
	Aflibercept	VEGF-Trap	6 dias	IV	Carcinoma colorectal metastático

	Medicamentos	Mecanismo de ação	T_{1/2} de Eliminação	Via de admin.	Indicação terapêutica
Anti-angiogênicos	Sorafenib	Inibição da Tirosina-quinase	25-48h	Oral	Carcinoma hepático metastático Carcinoma de células renais metastático
	Sunitinib		40-60h	Oral	GIST Carcinoma de células renais metastático Tumores neuroendócrinos
	Cabozantinib		55h	Oral	Cancro medular da tiróide
	Erlotinib		36,2h	Oral	Cancro Pulmonar de Células Não Pequenas Cancro do pâncreas
	Axitinib		2,5 – 6,1h	Oral	Carcinoma de células renais metastático
	Pegaptanib		6-14 diaa	IV	Degenerescência macular neovascular
	Ranibizumab		9 dias	IV	Degenerescência macular neovascular Perda de visão devido a: edema macular diabético, neovascularização coroideia ou Oclusão de Ramo da Veia Retiniana ou Oclusão da Veia Central da Retina.
	Pazopanib		30,9h	Oral	Carcinoma de Células Renais Sarcoma dos tecidos moles
	Vandetanib		19 dias	Oral	Cancro medular da tiróide
	Regorafenib		20-30h	Oral	Cancro colorectal metastático GIST
	Imatinib		18h	Oral	LMC Ph+ LLA Ph+ Síndrome Mielodisplásica /Doenças Mieloproliferativas (MDS/MPD) Síndrome Hipereosinofílica Avançada e/ou Leucemia Eosinofílica Crônica
	Dasatinib		10 dias	Oral	LMC Ph+ LMC em fase crônica, com resistência a tratamento prévio (incluindo Imatinib) LLA Ph+, em crise blástica linfóide ou resistência a tratamento prévio. Pediatria: LMC Ph+ em fase crônica ou em fase crônica resistente ou intolerante a terapêutica prévia (incluindo Imatinib)

	Medicamentos	Mecanismo de acção	T _{1/2} de Eliminação	Via de admin.	Indicação terapêutica
Anti-angiogénicos	Inibidores mTOR: Temsirrolimus Sirolimus Everolimus	Inibição de mTOR	17h	Oral	Cancro de células renais Cancro da mama avançado Cancro de células renais avançado
			30h	Oral	Tumor neuroendócrino pancreático Complexo esclerose tuberosa Astrocitoma de Células Gigantes
Imunossuppressores	Imunossuppressores: Talidomida e seus análogos:	Imunomodulador anti-inflamatório, com actividade anti-neoplásica.	5,5 – 7,3h	Oral	Mieloma múltiplo não tratado ou não elegível para tratamento com quimioterapia, em doentes com mais de 65 anos.
	Lenalidomida		3-5h	Oral	Mieloma múltiplo Síndrome Mielodisplásicas
	Pomalidomida		7,5-9,5h	Oral	Mieloma múltiplo em recidiva e refratário, com progressão da doença após dois tratamentos prévios (incluindo com lenalidomida e bortezomib)
	Metotrexato		Antagonista ác. Fólico – inibe a síntese do DNA	3-17 h	SC/IV
Outros	Ipilimumab	Inibidor do ponto CTLA4, regulando actividade das células T.	15,4 dias	IV	Melanoma avançado, irressecável ou metastático

Factores de Risco

- Associados aos Medicamentos

Obviamente o principal factor de risco para o desenvolvimento de MRONJ é o tratamento do doente com os fármacos associados ao desenvolvimento da doença, em primeiro lugar os antireabsortivos (Bifosfonatos e Denosumab) cuja correlação com a doença se encontra melhor documentada seguida dos restantes fármacos associados. (Carey & Palomo, 2008; EMA, 2015; EMA - European Medicines Agency, 2013; Patel et al., 2018) Assim, os riscos de desenvolver a doença associada a estes tratamentos aumenta com a frequência de administração dos fármacos, com a dose administrada e com a duração do tratamento. (McGowan et al., 2018; Saad et al., 2012) Não há ainda dados contundentes no que respeita aos fármacos que não os antireabsortivos porém, relativamente a estes, não parece haver diferença no tempo que decorre até ao aparecimento da doença entre Bifosfonatos e Denosumab se se tiver em conta a potência relativa de cada um e o tempo cumulativo de exposição. (Diniz-Freitas et al., 2018; Pittman et al., 2017; Yarom et al., 2018)

Tabela 4: Resumo dos Factores de Risco Associados aos Medicamentos. Adaptado a partir de (Hamadeh et al., 2015; McGowan et al., 2018)

Fármacos	<p>Antireabsortivos – maior risco</p> <p>Outros fármacos associados à MRONJ ?</p> <p>Terapêutica concomitante com corticosteroides, imunossuppressores, citotóxicos, estrogénios</p>														
Potência relativa (só aplicável aos Bifosfonatos)	<table> <tbody> <tr> <td>Etidronato</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Clodronato</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Pamidronato</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>Alendronato</td> <td>100 - 1000</td> </tr> <tr> <td>Ibandronato</td> <td>1000 -10000</td> </tr> <tr> <td>Risendronato</td> <td>1000 - 10000</td> </tr> <tr> <td>Zolendronato</td> <td>≥10000</td> </tr> </tbody> </table>	Etidronato	1	Clodronato	10	Pamidronato	100	Alendronato	100 - 1000	Ibandronato	1000 -10000	Risendronato	1000 - 10000	Zolendronato	≥10000
Etidronato	1														
Clodronato	10														
Pamidronato	100														
Alendronato	100 - 1000														
Ibandronato	1000 -10000														
Risendronato	1000 - 10000														
Zolendronato	≥10000														

Via de administração	IV – maior risco po – menor risco
Tempo de exposição	maior tempo de exposição – maior risco

- Factores de Risco Locais

Outros factores de risco largamente reportados são a existência de infecção ou trauma locais que precedeu o aparecimento da exposição óssea, normalmente tratando-se de trauma cirúrgico (frequentemente exodontias) ou de úlcera de pressão relacionada, por exemplo, com a utilização de próteses mal adaptadas. A título de exemplo, um estudo de Vahtsevanos (Vahtsevanos et al., 2009), que incluiu 1621 doentes oncológicos tratados com bifosfonatos mostrou um risco duas vezes superior nos portadores de prótese dentária removível e em 2015 Reich documentou a presença de lesões traumáticas causadas por próteses mal adaptadas em perto de 30% dos doentes com MRONJ incluídos no seu estudo. (Reich et al., 2015) De acordo com a bibliografia consultada a cirurgia dentoalveolar parece ser o evento gatilho mais frequente. (Abt, 2017; Borges & Spivakovsky, 2016; Marx et al., 2007; Poubel et al., 2018; Ruggiero et al., 2014) Também as peri-implantites parecem estar associadas ao aparecimento da doença, nos estudos em torno desta temática 95% dos doentes já tinham os implantes antes de iniciarem a terapêutica com os fármacos em questão. (Guazzo et al., 2016) É ainda de salientar que, aparentemente, um terço dos casos de MRONJ reportados não parece estar associado a um evento traumático gatilho, tendo acontecido espontaneamente. Nestes casos, acredita-se que a causa possam ser os micro-traumas típicos da cavidade oral e a deficiente higiene oral. Outros factores locais distintos dos traumáticos e patológicos são os factores de risco anatómicos já que se verifica que a MRONJ é bastante mais frequente na mandíbula (73%) – provavelmente devido à sua maior taxa de turn-over ósseo - do que na maxila (22,5%) podendo ainda desenvolver-se sincronamente em ambos os maxilares (4,5%). (Álvares Furtado, Franco Caldas, Lança, & Salvado e Silva, 2012; Otto et al., 2018; Ruggiero et al., 2014; Saad et al., 2012)

- Factores Demográficos

Relativamente à idade, o risco aumenta a partir dos 65 anos aparentemente na proporção de nove vezes por cada década de vida. Até à data não foram reportados casos de MRONJ em idade pediátrica. Parece haver uma preferência pelo sexo feminino e pela raça caucasiana.(McGowan et al., 2018)

- Factores Sistémicos

A presença de outras patologias sistémicas ou de hábitos de consumo que comprometem a saúde constituem um factor de risco acrescido para o desenvolvimento de MRONJ, como sejam a diabetes, neoplasias malignas, imunodeficiências, anemias e talassémias, coagulopatias, outras discrasias sanguíneas e patologias vasculares, dislipidémias, doenças do tecido conjuntivo, Doença de Gaucher, Lupus Eritematoso Sistémico, Hipotiroidismo, Alcoolismo, Artrite Reumatoide e Tabagismo. Desta forma, uma enorme variedade de factores de risco tem sido reportada na literatura, tanto como factores que podem conduzir ao aparecimento da doença como contribuir para o seu desenvolvimento e progressão. Porém, a escassez de estudos conclusivos e que estabeleçam uma relação de causalidade permanece, sendo no geral necessários mais e melhores estudos que clarifiquem o papel dos potenciais factores de risco. (Otto et al., 2018)

Tabela 5: Resumos dos potenciais factores de risco para o desenvolvimento de MRONJ adaptado de (McGowan et al., 2018)

Factores de Risco Sistémicos	Factores de Risco Local
Estadio da doença oncológica	Exodontias
Quimioterapia	Doença Periodontal
Terapêuticas alvo	Implantes
Radioterapia (excluindo cabeça e pescoço)	Outro tipo cirurgia oral
Transplante de Medula óssea / céls estaminais	Tratamento Endodôntico
Diabetes	Próteses Dentárias
Tabagismo	Traumas
Alcoolismo	Factores Anatómicos (tórus, rebordo em lâmina de faca,etc)
Alterações Hematológicas	Outros factores locais (cáries, má higiene oral etc)
Doença Cardiovascular	
Doença Inflamatória Sistémica	
Doença Renal	
Doença Gastrointestinal	

Tabela 6: Lista de doenças oncológicas e outras doenças sistêmicas associadas a MRONJ reportados nos estudos incluídos na revisão sistemática de (McGowan et al., 2018)

Doenças Oncológicas	Outras doenças sistêmicas
Mieloma Múltiplo	Osteoporose
Mama	Displasia Fibrosa
Próstata	Doença de Paget
Rins	Histiocitose do X
Linfoma	Prótese Articular
Fígado	Transplante Renal
Pulmão	Osteopenia
Ovário	Osteogénese Imperfeita
Bexiga	Hepatite Autoimune
Nasofaringe	Fibromialgia
Estômago	Artrite Reumatoide
Colo do útero	Sarcoidose
Colon	
Mastocitose	
Recto	
Uretra	
Tiróide	
Laringe	
Endométrio	
Leucemia	
Melanoma	
Sarcoidose	
Mielodisplasias	

Prevenção

As estratégias profiláticas para esta patologia, apesar de pouco estudadas, são várias e relativamente consensuais. Antes de mais é necessário que os doentes antes de iniciarem a terapêutica com antireabsortivos, antiangiogénicos ou outros sejam informados dos efeitos secundários e riscos associados à terapêutica, entre os quais o desenvolvimento de MRONJ. Além de informar, o doente deve ser instruído a consultar o médico dentista/estomatologista para que se identifiquem factores de risco locais individuais que possam potenciar o desenvolvimento da doença, para que se ensine e motive o doente para a melhoria ou manutenção da higiene oral e para que se possam proceder a tratamentos de que o doente possa eventualmente necessitar. Deve ainda instituir-se um esquema de consultas de manutenção frequentes para que se possa monitorizar a saúde oral do doente durante o tratamento. (Chan, Yee, Puvanendran, & Ang, 2018; Ripamonti, Lucchesi, & Giusti, 2016)

No caso dos doentes que já iniciaram a terapêutica com os fármacos em questão é igualmente importante esclarecer e informar o doente, instituir as consultas de monitorização e investigar possíveis focos infecciosos na cavidade oral, que, se existirem, devem ser tratados com antibioterapia tópica e sistémica. Nos doentes portadores de próteses dentárias é necessário avaliar a adaptação das mesmas procurando possíveis lesões da mucosa oral, provocada por pontos de maior pressão. No caso de serem necessários tratamentos invasivos dever-se-á optar sempre que possível pelo tratamento endodôntico em detrimento da exodontia. (Chan et al., 2018; Marx et al., 2007) Quando a cirurgia é absolutamente necessária deverá ser realizada da forma mais atraumática possível. Deve ainda tentar-se minimizar outros factores de risco alteráveis além da higiene oral, como o alcoolismo, o tabagismo e o controlo da glicemia nos doentes diabéticos. (Martins et al., 2017; McGowan et al., 2018; Peer & Khamaisi, 2015)

Relativamente à interrupção do tratamento base (*Drug Holiday*) não parece haver consenso entre os clínicos e há pouco suporte bibliográfico em particular no que se refere aos fármacos mais recentemente identificados como potenciais indutores de MRONJ. No que aos bifosfonatos diz respeito, a AAOMS recomenda que um doente a ser tratado com esta classe farmacoterapêutica via oral para a osteoporose faça uma pausa de 6 meses, 3

meses antes e 3 meses após a intervenção cirúrgica. Porém, esta recomendação tem por base o parecer dos clínicos não havendo evidência clínica que comprove a diminuição do risco de ocorrência da doença. Por outro lado, nos doentes oncológicos a serem tratados com bifosfonatos não há evidência de que seja necessária interrupção da terapêutica, ou que esta seja de alguma forma vantajosa para o doente. Contudo, se o doente tiver já desenvolvido MRONJ, a AAOMS entende que se deve considerar a sua interrupção até a situação estar resolvida. No que respeita ao Denosumab ou aos outros fármacos (inibidores da angiogénese ou outros) não há ainda evidência científica que permita concluir acerca da utilidade da cessação da terapêutica por um determinado período de tempo. (Anagnostis et al., 2017; Badr et al., 2017; El-Rabbany, Sgro, Lam, Shah, & Azarpazhooh, 2017; Ruggiero et al., 2014)

Tratamento

A AAOMS tem publicadas as seguintes recomendações para o tratamento dos diferentes estádios da MRONJ. Estas recomendações têm por base o estágio da doença, a formação de sequestros ósseos e encontra-se direcionada para o tratamento da infecção crónica e para a remoção do tecido necrosado. (Ruggiero et al., 2014) A altura ideal para se descontinuar o tratamento com o(s) fármaco(s) associado(s) à doença, como já foi referido, permanece um tópico controverso, apesar de estudos como o de Hinson et al. mostrarem que uma interrupção precoce na administração dos fármacos, neste caso bifosfonatos, se traduz num melhor prognóstico. (Hinson et al., 2015)

Tabela 7: Orientações clínicas para o tratamento da MRONJ (Ruggiero et al., 2014)

Estadio 0	Tratamento sintomático. Medicação para dor e/ou antibioterapia se necessário. Identificar e tratar outros factores locais. Informar o doente e fazer controlo clínico apertado de forma a evitar a progressão.
Estadio 1	Bochechos com soluções antimicrobianas. Informar o doente e fazer controlo clínico apertado de forma a evitar a progressão.
Estadio 2	Medicação para controlo da dor, antibioterapia oral e bochechos com soluções antimicrobianas. Alívio da irritação local e controlo da infecção, através da remoção de tecido necrótico. Pode ser útil efectuar a cultura dos microorganismos e antibiograma.
Estadio 3	Medicação para controlo da dor, antibioterapia oral e bochechos com soluções antimicrobianas. Cuidados paliativos de longo prazo para a dor e infecção, através de intervenção cirúrgica de remoção de tecido necrótico. Em alguns doentes pode ser necessária a ressecção e posterior reconstrução.

Ainda assim, as estratégias terapêuticas a adoptar e qual a melhor altura para o fazer permanecem alvo de debate entre clínicos (Del Fabbro, Gallesio, & Mozzati, 2015; Luomanen & Alaluusua, 2012; Sacco et al., 2018) e, se por um lado há quem defenda que a abordagem cirúrgica só deve ser realizada quando o tratamento médico não foi bem

sucedido (Hayashida et al., 2017; Hewson, Syme, & Bruscano-Raiola, 2012), outros estudos apontam para melhores resultados quando a abordagem cirúrgica é realizada precocemente. (Eguchi et al., 2017; Hoefert et al., 2017)

O que é, todavia, consensual é que as características individuais de cada doente e a forma como a sua doença se manifesta e progride é o factor principal a ter em conta para a decisão terapêutica. (Fliefel et al., 2015; Hayashida et al., 2017)

De acordo com um estudo levado a cabo no serviço de estomatologia do CHLN-HSM a patologia de base, a via de administração do(s) fármaco(s), a localização da lesão e o desenvolvimento de complicações são factores importantes não apenas para a determinação do risco de desenvolver a doença mas também para o sucesso do tratamento. Neste estudo os doentes com osteoporose e cuja medicação foi administrada por via oral parecem ter melhores resultados no tratamento das suas lesões do que os doentes com patologia do foro oncológico cuja terapêutica foi administrada por via endovenosa ou subcutânea. (Martins et al., 2017) Neste estudo, como aliás em outros, as lesões localizadas na mandíbula parecem ter uma pior resposta ao tratamento do que as que se localizam na maxila, o que pode ser apenas reflexo das diferenças anatómicas entre os ossos. (Martins et al., 2017; Ruggiero & Kohn, 2015)

A verdadeira importância da interrupção do tratamento com os fármacos antireabsortivos (ou outros) em caso de diagnóstico de MRONJ permanece por esclarecer, com pouca evidência científica que sustente o impacto desta paragem na recuperação. (Hoefert et al., 2017) De acordo com a AAOMS deve considerar-se descontinuar a terapêutica até resolução da exposição óssea. (Ruggiero et al., 2014) No estudo de Martins et al. os doentes que descontinuaram o tratamento mais de 3 meses após o diagnóstico de MRONJ demoraram mais do dobro do tempo médio de cicatrização do que os doentes que haviam descontinuado a terapêutica antes ou à data do diagnóstico. (Martins et al., 2017)

Adicionalmente, existem vários tipos de tratamentos que têm vindo a ser usados isoladamente ou combinados entre si no tratamento da MRONJ. Por um lado, existem os as abordagens convencionais médicas e cirúrgicas: antissépticos, antibióticos, desbridamento, sequestrectomia, ressecção e reconstrução cirúrgica e por outro lado existem ainda outros tratamentos experimentais, alvos de alguns estudos, como o uso de

plasma rico em plaquetas, terapêutica com oxigênio hiperbárico ou com ozono, baixas doses de paratormona, cirurgia com Er-YAG laser e terapêutica com laser de baixa dose. (Hayashida et al., 2017; Khan et al., 2015; Merigo et al., 2018; Ristow, Otto, Troeltzsch, Hohlweg-Majert, & Pautke, 2015)

Alguns estudos indicam que a terapêutica com luz laser (Er-YAG laser) em combinação com o LLLT (Nd-YAG laser) em associação com a terapêuticas cirúrgicas e não-cirúrgicas obtêm melhores resultados, uma vez que o Er-YAG laser é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva com propriedades antibacterianas e bioestimulantes, que atua através da gradual vaporização do osso necrosado, sem necessidade de uma intervenção cirúrgica mais traumática e invasiva. (Fliefel et al., 2015; Luomanen & Alaluusua, 2012; Merigo et al., 2018)

Por outro lado, a ozonoterapia é usada como terapêutica adjuvante do tratamento cirúrgico pelas suas características antibacterianas de largo espectro, antivirais e simultaneamente analgésicas. Provoca ainda um aumento da oxigenação dos tecidos através da estimulação do sistema circulatório, pela estimulação da fagocitose e pelo seu papel na modulação da resposta imunitária, bem como pela estimulação da angiogênese e da formação de fibroblastos. (Agrillo et al., 2012; Fliefel et al., 2015)

Mais recentemente têm surgido estudos em que se utiliza plasma rico em plaquetas de forma a acelerar a regeneração óssea e a cicatrização dos tecidos moles promovendo o efeito contrário ao causado pela inibição da angiogênese. (Del Fabbro et al., 2015; Lopez-Jornet, Sanchez Perez, Amaral Mendes, & Tobias, 2016) Numa revisão sistemática sobre esta potencial arma terapêutica, são de notar os aparentes benefícios da associação do plasma rico em plaquetas às técnicas cirúrgicas porém sempre limitados pela fraca validade estatística dos estudos analisados. (Del Fabbro et al., 2015; Lopez-Jornet et al., 2016)

Há ainda a referir a oxigenoterapia hiperbárica é também usada como adjuvante no tratamento, pela sua capacidade de produzir radicais livres que permitem modular as moléculas de sinalização intracelular envolvidas na remodelação óssea. De referir que esta técnica está ainda em avaliação e estudos adicionais são necessários para provar o seu eventual efeito positivo neste tipo de lesões. (Bedogni et al., 2008; El-Rabbany et al.,

2017; Fliefel et al., 2015; Khan et al., 2015; Spanou, Lyritis, Chronopoulos, & Tournis, 2015)

A teriparatida é um análogo da PTH (hormona da paratiroide) que potencialmente terá um efeito positivo uma vez que se pensa restituir a normal remodelação óssea através da activação dos osteoblastos e dos osteoclastos, promovendo a activação do RANK-L. Contudo, também neste caso são necessários estudos que comprovem a sua eficácia no tratamento desta patologia.(El-Rabbany et al., 2017; Jung et al., 2017; Y.-D. Kwon & Kim, 2016; Spanou et al., 2015)

Yoshiga D. et al, num estudo que envolveu doentes tratados segundo as orientações da AAOMS verificaram que a taxa média de remissão foi de 57.6% e o período médio de remissão foi de 7 meses. Em 34.6% dos doentes sujeitos a terapêutica conservadora, não se verificou remissão do quadro. Este estudo demonstrou ainda que a osteonecrose refratária foi mais comum em doentes que receberam bifosfonatos por via intravenosa. Este estudo revelou também que nos doentes com higiene oral deficiente houve uma maior resistência ao tratamento e que 50% dos doentes, nos quais não houve remissão ou ocorreu recidiva, fizeram bifosfonatos para o tratamento de metástases ósseas, pelo que se pode depreender que a quimioterapia concomitante pode ser um fator de prognóstico. (El-Rabbany et al., 2017)

Tabela 8: Resumo das estratégias terapêuticas e das variáveis dos resultados estudados em cada uma a partir da revisão sistemática de Fliefel et al. (Fliefel et al., 2015)

Estratégia Terapêutica	Variáveis
Médica e minimamente invasiva	Melhoria dos sinais e sintomas, diminuição do tamanho e nº de lesões, eliminação da dor, redução da inflamação, sem supuração, cessação das manifestações extra-orais, recobrimento mucoso, cessação da destruição óssea, retorno ou manutenção do estadio 0
Médica, minimamente invasiva e cirurgia major	Encerramento de fístula oro-antral, melhoria de estágio, melhoria da lesão, aumento da zona de exposição óssea, surgimento de exposição óssea, diminuição da dor, regeneração da lesão mucosa, melhoria dos sinais e sintomas, lesões assintomáticas, recorrência das lesões, recorrência de sinusite
Apenas médica	Sem fístulas, redução da exposição óssea, redução da dor, encerramento de defeitos mucosos, persistência de exposição óssea e progressão da necrose, redução do tamanho das lesões, eliminação da supuração, eliminação das manifestações clínicas, inflamação da mucosa, melhoria de sinais e sintomas
Cirurgia minimamente invasiva	Melhoria de estágio, deterioração do estado da lesão, deiscência da ferida, encerramento da lesão, redução da dor, regeneração dos tecidos moles, inflamação, exposição óssea, sem sinais de infecção por um mínimo de 3 meses
Laser	Efectividade da aplicação cirúrgica do laser, redução da dor, controlo da infecção, regeneração da mucosa, sem sinais e sintomas, resultados medidos radiograficamente, remoção completa do osso exposto, ausência de nova exposição óssea junto à área intervencionada, sem sinais de infecção, melhoria de estágio, tamanho da lesão, edema, presença de supuração, fístula e halitose, exposição óssea
Factores de Crescimento	Mucosa intacta ou regenerada, sem exposição óssea, sem sinais de infecção ou fístula, ausência de dor, sem sinais radiográficos de infecção residual ou evidência de sequestros ósseos, hemorragia
Ozonoterapia	Expulsão espontânea ou sequestro do osso necrosado, mucosa regenerada e re-epitelizada, presença ou ausência de vermelhidão da mucosa adjacente à lesão, petéquias ou hemorragias, intensidade da dor, diminuição de sintomas
Interrupção do tratamento base (Bifosfonato ou outro)	Regeneração da mucosa, alívio da dor, hemorragia, melhoria de estágio, resolução dos sintomas, presença ou ausência de exposição óssea, evidência radiográfica de osteonecrose, sem fístulas, ausência de edema
Oxigénio Hiperbárico	Evidência clínica de alívio de sintomas, redução da dor, ausência de sequestros ósseos, nº e dimensão das lesões orais, recobrimento mucoso da zona de exposição óssea
Teriparatida	Alterações nos biomarcadores, melhorias clínicas e radiológicas, melhoria no estadio
Cirurgia Major	Avaliação óssea obtida clínica e radiograficamente, sem sinais ou sintomas de infecção ou exposição óssea à data da avaliação, complicações pós-operatórias, infecção recorrente, dor, exposição óssea, regeneração da mucosa, sobrevivência do retalho, complicações na zona dadora e receptora, doente livre de sintomas
Desbridamento guiado	Encerramento da mucosa, exposição óssea, doente livre de sintomas

DISCUSSÃO / CONCLUSÃO

Do ponto de vista da investigação futura, é importante que a pesquisa se foque em questões relevantes nomeadamente a comparação entre protocolos de terapêutica cirúrgica e não cirúrgica e entre protocolos mais invasivos versus abordagens cirúrgicas mais conservadoras. E por outro lado importa também avaliar os efeitos das terapêuticas complementares referidas anteriormente. Urge também garantir que futuros estudos sejam tanto quanto possível livres de viés através de ensaios cegos ou duplamente cegos, em particular no que concerne à avaliação dos resultados. Por outro lado, outra das limitações mais óbvias nos trabalhos consultados e crítica recorrente nas revisões, são as reduzidas dimensões das amostras que impedem que os resultados sejam muitas vezes significativos estatisticamente. Uma forma de contornar esta limitação seria o encaminhamento dos doentes para centros de referência e o desenho de estudos multicêntricos sempre que possível.

Em jeito de conclusão, a Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Medicamentos é uma patologia de surgimento relativamente recente e tem uma incidência percentualmente reduzida, contudo, com consequências devastadoras para os doentes. Os fármacos antireabsortivos são usados no tratamento de doenças como a osteoporose, a doença de Paget, de metástases ósseas resultantes de neoplasias sólidas, e ainda da hipercalcemia maligna consequência do Mieloma Maligno. Apesar dos bons resultados no tratamento destas patologias, estes medicamentos têm efeitos secundários potencialmente graves, entre os quais a MRONJ. Também os fármacos inibidores da angiogénese têm vastas aplicações terapêuticas no que aos doentes oncológicos diz respeito e com o passar dos anos mais estes fármacos têm visto ampliada a sua utilização, maior quantidade de novos fármacos com estas características têm aparecido e mais casos de MRONJ associado a estes e a outros medicamentos utilizados em oncologia têm surgido e tenderão a surgir. Adicionalmente, as novas ferramentas terapêuticas utilizadas em doentes oncológicos tendem a ser progressivamente mais direccionadas e individualizadas e com maior sucesso no tratamento dos doentes que, hoje em dia, apresentam taxas de sobrevida inimagináveis há algumas décadas. Desta forma, não apenas a incidência das doenças oncológicas tende a aumentar conduzindo a um progressivamente maior número de doentes a serem tratados com estes fármacos, como

também as taxas de sucesso e a maior sobrevida dos doentes faz com que o número de doentes em risco de desenvolver MRONJ seja, também ele, progressivamente maior. E porque maior sobrevida tem que ser um objectivo que se prenda não apenas com maior tempo de sobrevivência mas cada vez mais, viver com qualidade apesar de doente, prevenir e tratar todas as consequências potencialmente debilitantes da doença de base e do seu tratamento deve ser prioritário. Assim, os profissionais de saúde que lidam com estes doentes (médicos, médicos dentistas, enfermeiros oncológicos, higienistas orais) devem estar alerta e informados para o facto de que não deve ser a palavra “bifosfonatos” nem mesmo “antireabsortivos” a soar o alarme. Não se trata de memorizar uma lista de fármacos que está em permanente actualização, trata-se de entender um novo paradigma em que qualquer doente oncológico, hematológico ou com patologias ósseas tenha uma atenção acrescida por parte dos profissionais no que à saúde oral diz respeito. Até porque é do conhecimento geral que os fármacos e as terapêuticas utilizadas nestes doentes têm vastas implicações e consequências na cavidade oral, das quais a MRONJ é um exemplo extremo, entre muitos outros. Não será obviamente necessário justificar que a saúde oral é de extrema importância para a manutenção da qualidade de vida de qualquer pessoa, afastando de vez a ideia totalmente errónea de que é de menor importância quando o indivíduo sofre de uma doença potencialmente fatal.

BIBLIOGRAFIA

- Abt, E. (2017). The Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw After Dental Extraction is Higher for Patients on Intravenous as Compared With Oral Antiresorptive Drugs. *Journal of Evidence-Based Dental Practice, 17*(2), 105–106. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.03.007>
- Agrillo, A., Filiaci, F., Ramieri, V., Riccardi, E., Quarato, D., Rinna, C., ... Ungari, C. (2012). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 16*(12), 1741–1747. <https://doi.org/23161050>
- Álvares Furtado, I., Franco Caldas, C., Lança, F., & Salvado e Silva, F. (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>
- Anagnostis, P., Paschou, S. A., Mintziori, G., Ceausu, I., Depypere, H., Lambrinouadaki, I., ... Goulis, D. G. (2017). Drug holidays from bisphosphonates and denosumab in postmenopausal osteoporosis: EMAS position statement. *Maturitas, 101*, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.04.008>
- Arce, K., Assael, L. A., Weissman, J. L., & Markiewicz, M. R. (2009). Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 67*(5 SUPPL.), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.002>
- Ayllon, J., Launay-Vacher, V., Medioni, J., Cros, C., Spano, J. P., & Oudard, S. (2009). Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: Cumulative toxicity profile? *Annals of Oncology, 20*(3), 600–601. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn788>
- Badr, M., Kyriakidou, E., Atkins, A., & Harrison, S. (2017). Aggressive denosumab-related jaw necrosis - A case series. *British Dental Journal, 223*(1), 13–16. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.573>
- Bagan, J. V., Jiménez, Y., Gómez, D., Sirera, R., Poveda, R., & Scully, C. (2008). Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology, 44*(11), 1088–1089.

- <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.012>
- Bedogni, A., Blandamura, S., Lokmic, Z., Palumbo, C., Ragazzo, M., Ferrari, F., ... Nocini, P. F. (2008). Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *105*(3), 358–364. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.08.040>
- Beuselinck, B., Wolter, P., Karadimou, A., Elaidi, R., Dumez, H., Rogiers, A., ... Schöffski, P. (2012). Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *British Journal of Cancer*, *107*(10), 1665–1671. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.385>
- 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>
- Borges, C., & Spivakovsky, S. (2016). Adjusted protocol for dental extractions in oncology patients taking anti-resorptive drugs may reduce occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Evidence-Based Dentistry*, *17*(1), 14–15. <https://doi.org/10.1038/sj.ebd.6401149>
- Carey, J. J., & Palomo, L. (2008). Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: Innocent association or significant risk? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, *75*(12), 871–878. <https://doi.org/10.3949/ccjm.75a.08014>
- Chan, B. H., Yee, R., Puvanendran, R., & Ang, S. Bin. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic patients: Prevention and management. *Singapore Medical Journal*, *59*(2), 70–75. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018014>
- Chaturvedi, P., Pai, P. S., Chaukar, D. A., Gupta, S., & D’cruz, A. K. (2010). Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw masquerading as tumor: A word of caution for oral surgeons and oncologists. *European Journal of Surgical Oncology*, *36*(6), 541–545. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.12.003>
- Christodoulou, C., Pervena, A., Klouvas, G., Galani, E., Falagas, M. E., Tsakalos, G., ... Skarlos, D. V. (2009). Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology*, *76*(3), 209–211. <https://doi.org/10.1159/000201931>
- De Ceulaer, J., Tacconelli, E., & Vandecasteele, S. J. (2014). Actinomyces osteomyelitis

- in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 33(11), 1873–1880. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2160-5>
- Del Fabbro, M., Gallesio, G., & Mozzati, M. (2015). Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature. *European Journal of Cancer*, 51(1), 62–74. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.10.015>
- Devlin, H., Greenwall-Cohen, J., Benton, J., Goodwin, T. L., Littlewood, A., & Horner, K. (2018). Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *British Dental Journal*, 224(1), 1–6. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.1001>
- Diniz-Freitas, M., Fernández-Feijoo, J., Diz, P., Pousa, X., & Limeres, J. (2018). Denosumab-related osteonecrosis of the jaw following non-surgical periodontal therapy: A case report. *Journal of Clinical Periodontology*, 0–1. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12882>
- Eguchi, T., Kanai, I., Basugi, A., Miyata, Y., Inoue, M., & Hamada, Y. (2017). The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, 22(6), 0–0. <https://doi.org/10.4317/medoral.22013>
- El-Rabbany, M., Sgro, A., Lam, D. K., Shah, P. S., & Azarpazhooh, A. (2017). Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*, 148(8), 584–594.e2. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2017.04.002>
- EMA. (2015). Anexo I - Resumo das Características do Medicamento 1, 1–143.
- Fleissig, Y., Regev, E., & Lehman, H. (2012). Sunitinib related osteonecrosis of jaw: A case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(3), 2011–2013. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.06.023>
- Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 44(5), 568–585. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026>
- Fusco, V., Porta, C., Saia, G., Paglino, C., Bettini, G., Scoletta, M., ... Bedogni, A. (2015). Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Metastatic Renal Cell Cancer

- Treated With Bisphosphonates and Targeted Agents: Results of an Italian Multicenter Study and Review of the Literature. *Clin Genitourin Cancer*, 13(4), 287–294. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2014.12.002>
- Fusco, V., Santini, D., Armento, G., Tonini, G., & Campisi, G. (2016). *Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. Expert Opinion on Drug Safety* (Vol. 15). <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1177021>
- Gaudin, E., Seidel, L., Bacevic, M., Rompen, E., & Lambert, F. (2015). Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(10), 922–932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>
- Giancola, F., Campisi, G., Lo Russo, L., Muzio, L. L., & Di Fede, O. (2013). Osteonecrosis of the jaw related to everolimus and bisphosphonate: a unique case report? *Annali Di Stomatologia(Roma)*, 4(Suppl 2), 20–21.
- Guazzo, R., Sbricoli, L., Ricci, S., Bressan, E., Piattelli, A., & Iaculli, F. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw and dental implants failures: a systematic review. *Journal of Oral Implantology*, aaid-joi-D-16-00057. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-16-00057>
- Hallmer, F., Bjørnland, T., Andersson, G., Becktor, J. P., Kristoffersen, A. K., & Enersen, M. (2017). Bacterial diversity in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(4), 436–444. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.011>
- Hamadeh, I. S., Ngwa, B. A., & Gong, Y. (2015). Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews*, 41(5), 455–464. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.04.007>
- Hanley, D. A., Adachi, J. D., Bell, A., & Brown, V. (2012). Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *International Journal of Clinical Practice*, 66(12), 1139–1146. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12022>
- Hayashida, S., Soutome, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., ... Umeda, M. (2017). Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(10), 2022–2029. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3191>
- Henien, M., Carey, B., Hullah, E., Sproat, C., & Patel, V. (2017). Methotrexate-associated

- osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(6), e283–e287. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.09.005>
- Hewson, I., Syme, D., & Bruscano-Raiola, F. (2012). Radical surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Australian Dental Journal*, 57(2), 227–230. <https://doi.org/10.1111/j.1834-7819.2012.01675.x>
- Hoefert, S., & Eufinger, H. (2010). Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Presentation of three cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, 110(4), 463–469. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.049>
- Hoefert, S., Yuan, A., Munz, A., Grimm, M., Elayouti, A., & Reinert, S. (2017). Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(4), 570–578. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.01.013>
- Horne, A. M., Mihov, B., & Reid, I. R. (2018). Bone Loss After Romosozumab / Denosumab : Effects of Bisphosphonates.
- Ipilimumab and Imatinib Mesylate in Treating Participants with Metastatic or Unresectable Solid Tumors. (n.d.).
- Jung, J., Yoo, H. Y., Kim, G. T., Lee, J. W., Lee, Y. A., Kim, D. Y., & Kwon, Y. D. (2017). Short-Term Teriparatide and Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2 for Regenerative Approach to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Preliminary Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 32(12), 2445–2452. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3237>
- Katsarelis, H., Shah, N. P., Dhariwal, D. K., & Pazianas, M. (2015). Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Dental Research*, 94(4), 534–539. <https://doi.org/10.1177/0022034515572021>
- 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>
- Kim, J. H., Ko, Y. J., Kim, J. Y., Oh, Y., Hwang, J., Han, S., ... Han, D. H. (2015). Genetic investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) via whole exome sequencing and bioinformatics. *PLoS ONE*, 10(2), 1–14.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118084>

- Klingelhofer, C., Klingelhofer, M., Muller, S., Ettl, T., & Wahlmann, U. (2016). Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofacial Radiology*, 45(5). <https://doi.org/10.1259/dmfr.20160065>
- Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jäger, E., & Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 15(1), 63–66. <https://doi.org/10.1007/s10006-010-0224-y>
- Kumar, S. K. S., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C. F., Costerton, J. W., & Sedghizadeh, P. P. (2010). The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. *Current Osteoporosis Reports*, 8(1), 40–48. <https://doi.org/10.1007/s11914-010-0008-1>
- Kunchur, R., Need, A., Hughes, T., & Goss, A. (2009). Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(6), 1167–1173. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.02.004>
- Kwon, Y.-D., & Kim, D.-Y. (2016). Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dentistry Journal*, 4(4), 41. <https://doi.org/10.3390/dj4040041>
- Kwon, Y.-D., Ohe, J.-Y., Kim, D.-Y., Chung, D.-J., & Park, Y.-D. (2011). Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? *Clinical Oral Implants Research*, 22(1), 100–105. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2010.01965.x>
- Kwon, Y. D., Kim, D. Y., Ohe, J. Y., Yoo, J. Y., & Walter, C. (2009). Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2644–2648. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.067>
- Lee, C. Y. S., & Suzuki, J. B. (2010). CTX biochemical marker of bone metabolism. is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: A prospective clinical study. *Implant Dentistry*, 19(1), 29–38. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3181cec8bc>

- Lehrer, S., Montazem, A., Ramanathan, L., Pessin-Minsley, M., Pfail, J., Stock, R. G., & Kogan, R. (2008). Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *106*(3), 389–391. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.01.033>
- Lehrer, S., Montazem, A., Ramanathan, L., Pessin-Minsley, M., Pfail, J., Stock, R. G., & Kogan, R. (2009). Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws, Bone Markers, and a Hypothesized Candidate Gene. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *67*(1), 159–161. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.09.015>
- Lim, S. Y., & Bolster, M. B. (2017). Profile of romosozumab and its potential in the management of osteoporosis. *Drug Design, Development and Therapy*, *11*, 1221–1231. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S127568>
- Lopez-Jornet, P., Sanchez Perez, A., Amaral Mendes, R., & Tobias, A. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *44*(8), 1067–1072. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.004>
- Luomanen, M., & Alaluusua, S. (2012). Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers in Medical Science*, *27*(1), 251–255. <https://doi.org/10.1007/s10103-011-0929-7>
- Martins, A. S., Correia, J. A., Salvado, F., Caldas, C., Santos, N., Capelo, A., & Palmela, P. (2017). Relevant factors for treatment outcome and time to healing in medication-related osteonecrosis of the jaws – A retrospective cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, *45*(10), 1736–1742. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.07.014>
- Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *65*(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
- Mawardi, H., Enzinger, P., McCleary, N., Manon, R., Villa, A., Treister, N., & Woo, S. Bin. (2016). Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, *7*(6), E81–E87. <https://doi.org/10.21037/jgo.2016.05.07>
- McClung, M. R. (2018). Osteoporosis and Sarcopenia Romosozumab for the treatment of osteoporosis, *4*, 11–15.

- McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S. (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527–536. <https://doi.org/10.1111/odi.12708>
- McKay, R. R., Lin, X., Perkins, J. J., Heng, D. Y. C., Simantov, R., & Choueiri, T. K. (2014). Prognostic significance of bone metastases and bisphosphonate therapy in patients with renal cell carcinoma. *European Urology*, 66(3), 502–509. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.02.040>
- Merigo, E., Cella, L., Oppici, A., Cristina Arbasi, M., Clini, F., Fontana, M., & Fornaini, C. (2018). Combined Approach to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Lasers in Medical Sciences*, 9(2), 92–100. <https://doi.org/10.15171/jlms.2018.19>
- Miksad, R. A., Lai, K.-C., Dodson, T. B., Woo, S.-B., Treister, N. S., Akinyemi, O., ... Swan, J. S. (2011). Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *The Oncologist*, 16(1), 121–132. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0183>
- Morris, P. G., Fazio, M., Farooki, A., Estilo, C., Mallam, D., Conlin, A., ... Fournier, M. N. (2012). Serum N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving Bisphosphonates for bone metastases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(12), 2768–2775. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.12.028>
- Mücke, T., Krestan, C. R., Mitchell, D. A., Kirschke, J. S., & Wutzl, A. (2016). Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: A review. *Seminars in Musculoskeletal Radiology*, 20(3), 305–314. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1592367>
- O’Connell, J. E., Ikeagwani, O., & Kearns, G. J. (2012). A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Irish Journal of Medical Science*, 181(2), 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0790-5>
- Omarini, C., Filieri, M. E., Depenni, R., Grizzi, G., Cascinu, S., & Piacentini, F. (2017). Osteonecrosis of the Jaw in a Breast Cancer Patient Treated with Everolimus and a Single Dose of Zoledronic Acid. *The Breast Journal*, 23(5), 610–611. <https://doi.org/10.1111/tbj.12808>
- Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schjødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients

- with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69(February), 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>
- Pakosch, D., Papadimas, D., Munding, J., Kawa, D., & Kriwalsky, M. S. (2013). Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(4), 303–306. <https://doi.org/10.1007/s10006-012-0379-9>
- Patel, V., Mansi, J., Ghosh, S., Kwok, J., Burke, M., Reilly, D., ... Chia, K. (2018). MRONJ risk of adjuvant bisphosphonates in early stage breast cancer. *British Dental Journal*, 224(2), 74–79. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.1039>
- 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>
- Phal, P. M., Myall, R. W. T., Assael, L. A., & Weissman, J. L. (2007). Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *American Journal of Neuroradiology*, 28(6), 1139–1145. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0518>
- Pimolbutr, K., Porter, S., & Fedele, S. (2018). Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naïve patient: A comprehensive review of the literature. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/8071579>
- Pittman, K., Antill, Y. C., Goldrick, A., Goh, J., & de Boer, R. H. (2017). Denosumab: Prevention and management of hypocalcemia, osteonecrosis of the jaw and atypical fractures. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 13(4), 266–276. <https://doi.org/10.1111/ajco.12517>
- Ponzetti, A., Pinta, F., Spadi, R., Mecca, C., Fanchini, L., Zanini, M., ... Racca, P. (2016). Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: Attention to oral district. *Tumori*, 102(Suppl 2), S74–S77. <https://doi.org/10.5301/tj.5000405>
- Poubel, V. L. do N., Silva, C. A. B., Mezzomo, L. A. M., De Luca Canto, G., & Rivero, E. R. C. (2018). The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 46(2), 245–256. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.11.008>
- Ramírez, L., López-Pintor, R. M., Casañas, E., Arriba, L. de, & Hernández, G. (2015). New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 13(5), 385–393. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a34055>

- Ripamonti, C. I., Lucchesi, M., & Giusti, R. (2016). Prevention and management of osteonecrosis of the jaw secondary to bone-targeted therapy in patients with kidney cancer. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care*, 10(3), 273–280. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000219>
- Ripamonti, C. I., Maniezzo, M., Campa, T., Fagnoni, E., Brunelli, C., Saibene, G., ... Cislighi, E. (2009). Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Annals of Oncology*, 20(1), 137–145. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn526>
- Ristow, O., Otto, S., Troeltzsch, M., Hohlweg-Majert, B., & Pautke, C. (2015). Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(2), 290–293. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.11.014>
- Rossini, M., Adami, G., Adami, S., Viapiana, O., & Gatti, D. (2016). Safety issues and adverse reactions with osteoporosis management. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(3), 321–332. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1136287>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F. (2014). American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Ruggiero, S. L., & Kohn, N. (2015). Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 73(12), S94–S100. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.09.024>
- Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., ... Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341–1347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>
- Sacco, R., Sacco, N., Hamid, U., Ali, S. H., Singh, M., & Blythe, J. S. J. (2018). Microsurgical Reconstruction of the Jaws Using Vascularised Free Flap Technique

- in Patients with Medication-Related Osteonecrosis: A Systematic Review. *BioMed Research International*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9858921>
- Santos-Silva, A. R., Belizário Rosa, G. A., Castro Júnior, G. De, Dias, R. B., Prado Ribeiro, A. C., & Brandão, T. B. (2013). Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(6), e32–e36. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.02.001>
- Shimamoto, H., Grogan, T. R., Tsujimoto, T., Kakimoto, N., Murakami, S., Elashoff, D., ... Tetradis, S. (2018). Does CBCT alter the diagnostic thinking efficacy, management and prognosis of patients with suspected Stage 0 medicationrelated osteonecrosis of the jaws? *Dentomaxillofacial Radiology*, 47(3). <https://doi.org/10.1259/dmfr.20170290>
- Sivolella, S., Lumachi, F., Stellini, E., & Favero, L. (2013). Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: An uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Research*, 33(5), 1793–1798. <https://doi.org/33/5/1793> [pii]
- Smidt-Hansen, T., Folkmar, T. B., Fode, K., Agerbaek, M., & Donskov, F. (2013). Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(9), 1532–1540. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.03.019>
- Spanou, A., Lyritis, G. P., Chronopoulos, E., & Tournis, S. (2015). Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Oral Diseases*, 21(8), 927–936. <https://doi.org/10.1111/odi.12333>
- Stockmann, P., Hinkmann, F. M., Lell, M. M., Fenner, M., Vairaktaris, E., Neukam, F. W., & Nkenke, E. (2010). Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clinical Oral Investigations*, 14(3), 311–317. <https://doi.org/10.1007/s00784-009-0293-1>
- Tabouret, T., Gregory, T., Dhooge, M., Brezault, C., Mir, O., Dréanic, J., ... Coriat, R. (2015). Long term exposure to antiangiogenic therapy, bevacizumab, induces osteonecrosis. *Investigational New Drugs*, 33(5), 1144–1147. <https://doi.org/10.1007/s10637-015-0283-x>
- Torres, S. R., Chen, C. S. K., Leroux, B. G., Lee, P. P., Hollender, L. G., Santos, E. C.

- A., ... Schubert, M. M. (2012). Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *113*(5), 695–703. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2011.11.011>
- Treister, N. S., Friedland, B., & Woo, S. Bin. (2010). Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *109*(5), 753–764. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.12.005>
- Troeltzsch, M., Woodlock, T., Kriegelstein, S., Steiner, T., Messlinger, K., & Troeltzsch, M. (2012). Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *Journal of the Canadian Dental Association*, *78*(1).
- Vigarios, E., Epstein, J. B., & Sibaud, V. (2017). Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care in Cancer*, *25*(5), 1713–1739. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3629-4>
- Viviano, M., Rossi, M., & Cocca, S. (2017). A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, *43*(2), 120. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2017.43.2.120>
- Wilde, F., Heufelder, M., Lorenz, K., Liese, S., Liese, J., Helmrich, J., ... Winter, K. (2012). Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *114*(6), 804–811.
- Yamamoto, D., Tsubota, Y., Utsunomiya, T., Sueoka, N., Ueda, A., Endo, K., ... Kon, M. (2017). Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, *6*(2), 255–257. <https://doi.org/10.3892/mco.2016.1100>
- Yarom, N., Lazarovici, T. S., Whitefield, S., Weissman, T., Wasserzug, O., & Yahalom, R. (2018). Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, *125*(1), 27–30. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.09.014>
- Zarringhalam, P., Brizman, E., & Shakib, K. (2017). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with aflibercept. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *55*(3), 314–315. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2016.11.315>
- Zhong, D. N., Wu, J. Z., & Li, G. J. (2013). Association between CYP2C8 (rs1934951) polymorphism and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients on

bisphosphonate therapy: A meta-analysis. *Acta Haematologica*, 129(2), 90–95.
<https://doi.org/10.1159/000342120>