

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DAS TERAPÊUTICAS ANTIRREABSORPTIVAS NA REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES

Trabalho submetido por
Joana Filipa Pacheco Gavancha da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

janeiro de 2025

INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA

A INFLUÊNCIA DAS TERAPÊUTICAS ANTIRREABSORPTIVAS NA REABILITAÇÃO ORAL COM IMPLANTES

Trabalho submetido por
Joana Filipa Pacheco Gavanha da Silva
para a obtenção do grau de Mestre em Medicina Dentária

Trabalho orientado por
Prof. Doutor António Mano Azul

janeiro de 2025

Agradecimentos

Primeiramente, gostaria de agradecer ao meu orientador de tese, Professor Doutor António Mano Azul, pela ajuda incansável ao longo deste projeto. A sua disponibilidade, paciência e sabedoria foram fundamentais para a concretização deste trabalho. Sem a sua orientação e apoio, este projeto não teria sido possível.

Agradeço à Egas Moniz School of Health and Science, pelas muitas oportunidades e pela aprendizagem e experiência dos últimos 5 anos.

Aos meus pais, expresso a minha mais profunda gratidão. Obrigada por serem o meu pilar em todos os momentos, pela vossa paciência, apoio incondicional e pelas palavras de conforto e motivação ao longo deste percurso. Sem o vosso amor e sacrifício, jamais teria chegado até aqui. Este trabalho é tanto meu quanto vosso.

À minha tia Neta, agradeço profundamente por ter sido o meu porto seguro nos momentos de ansiedade, por me acalmar e relembrar constantemente da minha força e do que sou capaz de alcançar. Eternamente grata.

Ao meu namorado, Francisco, não tenho palavras para agradecer por todo o amor, paciência e apoio incondicional ao longo deste percurso. Obrigada por acreditares em mim mesmo nos momentos em que eu duvidada, por me lembrares constantemente do orgulho que tens na pessoa que eu sou e por te interessares neste projeto, mesmo sem perceberes nada, só para me ouvires com entusiasmo. Obrigada, meu amor.

Um Grande obrigada a toda a minha família que sempre acreditou em mim e no meu potencial. Um especial obrigado à minha Irmã Sofia, és uma parte fundamental do meu mundo e este trabalho também é para te mostrar que com dedicação, tudo é possível. Aos meus avós e à minha Tia Bela que também me ajudaram muito a chegar até aqui.

Aos meus amigos, um enorme obrigada por estarem sempre ao meu lado, mesmo nos momentos mais complicados. Cada palavra de apoio, cada momento convosco fizeram toda a diferença nesta jornada. A vossa amizade é um dos maiores presentes da minha vida, e sou muito grata por vos ter comigo. Às minhas amigas da faculdade um gigante obrigada, não consigo imaginar como teria sido sem vocês. Um especial obrigado à minha amiga Tatiana que foi um apoio gigante neste trabalho e sempre, em tudo.

Por fim, à minha Avó Idalete que já partiu, mas que sei que está aí cima cheia de orgulho da sua neta médica dentista. Levo comigo todo o seu amor e apoio incondicional. Esta conquista é também para ti e por ti, avó.

RESUMO

Os medicamentos antirreabsortivos (ARDs) são utilizados para impedir a ação osteoclástica. Dos mais utilizados, temos os Bifosfonatos e o Denosumab, que são usados principalmente no tratamento de doenças malignas e metástases ósseas, na doença de Paget e na osteoporose. Estes medicamentos estão, no entanto, associados ao desenvolvimento da Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos (MRONJ), que se caracteriza e define pela presença de necrose óssea nos maxilares de doentes medicados com este grupo de drogas, entre outras.

Os ARDs estão associados a diversos fatores de risco locais e sistêmicos de osteonecrose, incluindo comorbilidades como metástases, cancro ósseo, doença de Paget, diabetes e periodontite. Outros fatores incluem o uso concomitante de esteroides ou agentes antiangiogénicos, bem como a potência do fármaco, a via de administração e a duração do tratamento. Os fatores de risco locais incluem tratamentos dentários invasivos, nomeadamente cirurgia oral e de implantes.

Papadakis e os seus colaboradores descrevem estudos com casos de MRONJ como complicação em implantes previamente colocados e bem-sucedidos. O sucesso da osteointegração com implantes é possível em pacientes que recebem medicação antireabsortiva, mas estes pacientes devem estar bem informados sobre o possível risco de desenvolverem MRONJ precoce ou tardiamente, bem como sobre a importância de manterem uma excelente saúde e higiene oral. A avaliação do risco individual de cada paciente é muito importante e um planeamento cuidadoso do tratamento são também fortemente recomendados.

Esta dissertação pretende fazer uma revisão narrativa sobre as indicações, contraindicações, os riscos e como minimizá-los, na reabilitação oral com implantes em pacientes medicados com drogas antireabsortivas.

Key-words: Implantologia; Terapêutica antirreabsortiva; Remodelação óssea; Osteointegração

ABSTRACT

Antiresorptive Drugs (ARDs) are used to inhibit osteoclastic activity. Among the most used are Bisphosphonates and Denosumab, which are primarily used in the treatment of malignant diseases and bone metastases, Paget's disease, and osteoporosis. However, these drugs are associated with the development of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ), characterized and defined by the presence of bone necrosis in the jaws of patients treated with this group of drugs, among others.

ARDs are associated with various local and systemic risk factors for osteonecrosis, including comorbidities such as metastases, bone cancer, Paget's disease, diabetes, and periodontitis. Other factors include the concomitant use of steroids or antiangiogenic agents, as well as the potency of the drug, the route of administration, and the duration of treatment. Local risk factors include invasive dental treatments, particularly oral and implant surgeries.

Papadakis and collaborators describe studies of MRONJ cases as complications in previously placed and successful implants. Successful osseointegration of implants is possible in patients receiving antiresorptive medication, but these patients should be well informed about the potential risk of developing early or late MRONJ, as well as the importance of maintaining excellent oral health and hygiene. The individual risk assessment of each patient is crucial, and careful treatment planning is strongly recommended.

This dissertation aims to conduct a literature review of the indications, contraindications, risks, and strategies to minimize them in oral rehabilitation with implants in patients treated with antiresorptive drugs.

Key-words: Implantologia; Terapêutica antirreabsortiva; Remodelação óssea; Osteointegração

Índice

1. Introdução	13
2. Desenvolvimento	17
2.1. Generalidades dos implantes dentários	17
2.1.1. História	17
2.1.2. Definição e tipos de implantes	17
2.1.3. Fatores de risco na colocação de implantes	18
2.1.4. Osteointegração	19
2.2. Terapêuticas antirreabsortivas	20
2.2.1. Definição de terapêuticas antirreabsortivas	20
2.2.2. Bifosfonatos	21
2.2.2.1. Mecanismos de ação	23
2.2.2.2. Indicações	25
2.2.2.3. Efeitos Adversos dos Bifosfonatos	27
2.2.2.4. Osteonecrose	27
2.2.3. Denosumab	28
2.2.3.1. Diferenças entre Denosumab e Bifosfonatos	29
2.2.3.2. Indicações e efeitos secundários do Denosumab	30
2.2.4. Romosozumab	31
2.3. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos	31
2.3.1. Definição	31
2.3.2. Conceito de BRONJ, ARONJ, MRONJ	32
2.3.3. Estádios de MRONJ	34
2.3.4. Fatores de risco para MRONJ	35
2.3.5. Incidência de MRONJ	36
2.3.6. “Drug Holidays”	38

2.4. Médico dentista e a MRONJ	39
2.4.1. Identificação do risco de desenvolvimento de MRONJ	39
2.4.2. Cuidados dentários antes de iniciar o tratamento antirreabsortivo	39
2.4.3. Cuidados dentários durante o tratamento antirreabsortivo	40
2.4.4. Estratégias de tratamento	42
2.4.5. Prevenção e medidas de controlo de MRONJ	44
2.5. Implantes dentários no tratamento com medicação antirreabsortiva	47
2.5.1. Resumo de algumas revisões sistemáticas	48
2.5.2. Estudos recentes em relação à colocação de implantes e bifosfonatos	53
2.5.3. Alternativas em fase de estudo	54
3. Conclusão	57
4. Bibliografia	59

Lista de Abreviaturas

AAOMS - *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*

ARDs – Terapêutica Antirreabsortiva

ATP - Trifosfato de adenosina

BF – Bifosfonato

BRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de bifosfonatos

DMO - Densidade mineral óssea

DRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de denosumab

FDA – *Food and Drug Administration*

IV – Intravenoso

MRONJ - osteonecrose maxilar relacionada ao uso de medicamentos

Ob – Osteoblastos

Oc – Osteoclastos

OI – Osteogênese Imperfeita

ONJ – osteonecrose maxilar

ONM – Osteonecrose dos maxilares

OPG - osteoprotegerina

Ot - osteócitos

PPi – Pirofosfato inorgânico

RANK - recetor ativador do fator nuclear kappa B

RANKL – ligante do recetor ativador do fator nuclear kappa B

ZA - ácido zoledrónico

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura molecular do pirofosfato inorgânico em comparação com a estrutura molecular básica dos BF's. Adaptado de (Endo et al., 2017).

Figura 2- Mecanismo de ação dos bifosfonatos (BFs) nitrogenados: A) Os aminobifosfonatos ligam-se ao tecido ósseo e durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, desencadeando a rutura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos; B) Sob ação dos BFs, os osteoclastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos; C) Atuando nos osteócitos, os BFs diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuariam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos. Adaptado de (Ruggiero et al., 2009).

Figura 3- Diferenças nas funções antirreabsortivas entre bifosfonatos e denosumab. Adaptado de (Baron et al., 2011).

Figura 4 (a e b) - Fotografias intraorais de zonas com MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).

Figura 5- Diagrama do conceito de ONJ. Adaptado de (Yoneda et al., 2017).

Figura 6- Fatores de risco para o início de BRONJ (osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos) e distribuição desses fatores. Adaptado de (Shibahara et al., 2018).

Figura 7 (a e b) - Fotografias de um implante removido juntamente com o osso necrótico sequestrado, evidenciando uma falha em bloco e, conseqüentemente, o insucesso do procedimento (Prof. Doutor António Mano Azul).

Índice de Tabelas

Tabela 1- Principais tipos de BFs nitrogenados e as suas principais vias de administração e indicações. Adaptado de (Scarpa et al., 2010) e (Ruggiero et al., 2014)

Tabela 2- Denosumab's: nomes comerciais, vias de administração e indicações. Adaptado de (Chaves et al., 2018)

Tabela 3- Estádios MRONJ e respetivas observações clínicas. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022)

Tabela 4- Estádios e estratégias de tratamento para a MRONJ. Adaptado de (Kawahara et al., 2021)

Tabela 5- Estratégias de prevenção da MRONJ. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022).

Tabela 6- Resultados de 7 artigos selecionados entre 2019-2023, de acordo com os objetivos de pesquisa deste trabalho.

1. Introdução

O sucesso na colocação e na longevidade dos implantes dentários depende amplamente da obtenção de osteointegração durante o processo de cicatrização. A osteointegração é um processo dinâmico que exige o funcionamento normal das atividades biológicas inerentes à remodelação óssea, nomeadamente a reabsorção do osso antigo pelos osteoclastos e a formação de novo osso pelos osteoblastos (Sher et al., 2021).

Os antirreabsortivos constituem uma classe de medicamentos conhecidos por afetar a homeostasia óssea, inibindo a diferenciação e a função dos osteoclastos. Este efeito fundamenta a sua utilização no tratamento de distúrbios ósseos caracterizados por reabsorção óssea excessiva, como a osteoporose e certas doenças malignas afetando os ossos (Stravropoulos et al., 2018).

Estes medicamentos melhoram significativamente a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo fraturas, aliviando dores ósseas e limitando a propagação metastática. Atualmente, existem quatro classes principais de medicamentos antirreabsortivos em uso: bifosfonatos, moduladores seletivos do recetor de estrogénio (SERMs), calcitonina e anticorpos monoclonais, como o denosumab (Chen et al., 2011).

A Osteonecrose dos Maxilares Associada a Medicamentos (MRONJ) é uma condição patológica caracterizada pela presença de osso necrótico (exposto ou não) na cavidade oral, principalmente associada ao uso prolongado de medicamentos antirreabsortivos, antiangiogénicos e outros medicamentos de risco, sendo a mandíbula mais frequentemente afetada do que a maxila. A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) define MRONJ como a presença de osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma ou mais fistulas intraorais ou extraorais na região maxilofacial, que persista por mais de oito semanas num paciente com tratamento atual ou passado envolvendo medicação antirreabsortiva, moduladores imunológicos ou medicamentos antiangiogénicos (Sher et al., 2021).

Diversos estudos relataram taxas de incidência variáveis de MRONJ, atingindo até 15% em pacientes oncológicos submetidos a terapias com bifosfonatos (BPs) potentes. A lista de medicamentos associados à MRONJ tem crescido e a maioria desses fármacos são utilizados para tratar distúrbios ósseos causados por metástases ósseas, mieloma múltiplo,

doença de Paget, hipercalcemia maligna e osteoporose (Ruggiero et al., 2022; AlRowis et al., 2023).

O risco de desenvolver MRONJ é influenciado pela duração da exposição aos medicamentos, combinações de fármacos e diversos fatores orais e sistêmicos. Procedimentos cirúrgicos prévios que envolvem a maxila e a mandíbula, como extrações dentárias, cirurgias periodontais ou colocação de implantes dentários, são considerados fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ (Kawahara et al., 2021).

Embora rara, a MRONJ pode ter efeitos devastadores, incluindo infecções secundárias, edema, lesões dolorosas, diversas disestesias e fraturas ósseas patológicas. Alguns casos não respondem a qualquer forma de tratamento, e não há evidências de que a suspensão da terapia medicamentosa contribua para a resolução da lesão (Sher et al., 2021).

A patogênese da MRONJ ainda não é totalmente compreendida. Vários mecanismos etiopatogênicos estão sob investigação, incluindo a supressão da renovação óssea, a inibição da angiogênese, os efeitos tóxicos sobre células de tecidos moles e infecções. A cirurgia dento-alveolar é um dos fatores predisponentes mais fortes. Contudo, o risco de MRONJ após a colocação de implantes dentários ainda é desconhecido (Patel et al., 2024).

As estratégias para prevenir e tratar a MRONJ têm vindo a ser continuamente melhoradas com base em novas evidências científicas (Ruggiero et al., 2022). O tratamento desta condição exige uma abordagem multidisciplinar, que pode incluir a suspensão ou ajuste do medicamento responsável, o uso de terapia antimicrobiana para controlar infecções e intervenções cirúrgicas, como a remoção de tecido ósseo necrótico através de desbridamento ou ressecção. Em casos mais graves, são frequentemente necessárias cirurgias mais complexas (Chen et al., 2023; Sahin et al., 2022).

Com o aumento do número de pacientes com histórico de terapia com medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos, os médicos dentistas enfrentam o dilema de avaliar a segurança da colocação de implantes nestes pacientes (Hellstein et al., 2011).

Assim, o objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão narrativa sobre o uso de medicamentos antirreabsortivos e a sua relação com a colocação de implantes dentários,

procurando compreender os potenciais riscos, benefícios e implicações clínicas associados a esta prática.

2. Desenvolvimento

2.1. Generalidades dos Implantes Dentários

2.1.1. História

No final do século XX, um avanço significativo no tratamento da perda dentária foi representado pela descoberta dos implantes dentários.

A implantologia moderna tornou-se possível graças aos estudos de Per-Ingvar Branemark na década de 60, na Suécia, sendo o primeiro a propor o conceito de osteointegração de um biomaterial metálico implantado no osso. Num estudo experimental, Branemark descobriu que o osso se ancorava firmemente na superfície de dispositivos de titânio implantados em zonas de defeito ósseo. Com base nesta observação, concluiu que a biocompatibilidade e a excelente ligação osso-titânio eram as principais características biológicas deste metal (Branemark, 1983).

2.1.2. Definição e tipos de implantes

Um implante dentário é um dispositivo em forma de parafuso, geralmente de titânio, que é inserido cirurgicamente no osso maxilar ou mandibular, para permitir a reabilitação oral de um ou mais dentes ausentes. É uma estrutura composta por materiais aloplásticos implantados nos tecidos orais sob a mucosa e/ou periósteo e/ou dentro ou através do osso para proporcionar retenção e suporte a uma prótese dentária fixa ou removível (Gupta et al., 2022).

Desta forma, os implantes permitem:

- Substituir de forma segura e estética um ou mais dentes ausentes com próteses sobre implantes.
- Proporcionar uma base estável para uma ponte ou prótese parcial ou total.
- Melhorar a capacidade do paciente de mastigar e falar.
- Melhorar a aparência geral do sorriso do paciente.
- Garantir uma elevada taxa de sucesso (superior a 97% ao longo de 10 anos) (Gupta et al., 2022).

Atualmente, os implantes dentários de titânio têm alcançado um elevado índice de sucesso a longo prazo, tornando-se a opção de tratamento padrão para a substituição de dentes e suporte de próteses (Wehner et al., 2020). Embora o titânio continue a ser considerado o

"Gold Standard", alternativas como os implantes em zircônia têm despertado interesse, devido à sua capacidade de osteointegração quase equivalente (Kohal et al., 2013).

2.1.3. Fatores de risco na colocação de implantes

Os fatores de risco associados ao tratamento reabilitador com implantes incluem condições gerais e locais que podem impactar negativamente tanto a fase cirúrgica quanto a fase protética do tratamento, aumentando o risco de insucesso a curto ou longo prazo (Angelis et al., 2017).

As contraindicações gerais para a colocação de implantes incluem transtornos psiquiátricos, problemas cardiovasculares graves e neoplasias hematológicas. Pacientes que recebem amino-bifosfonatos intravenosos para tratamento de doenças malignas exigem atenção especial, devido ao elevado risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. Contudo, o uso de bifosfonatos para tratar outras doenças metabólicas ósseas, como a osteoporose, não é contraindicado, desde que as recomendações sejam rigorosamente seguidas (Guillaume, 2016).

Entre os fatores de risco mais frequentemente relatados na literatura destacam-se o bruxismo, o tabagismo e o diabetes mellitus. Outros fatores identificados incluem periodontite, procedimentos de aumento ósseo associados à colocação de implantes, sobrecarga nos implantes, bem como o tipo e material dos implantes utilizados no tratamento. Além disso, Angelis et al. (2017) apontam outros fatores relevantes, como distúrbios de coagulação, doença de Crohn, osteoporose, hipertireoidismo, quimioterapia e radioterapia para o tratamento de cancro na região da cabeça e pescoço (Thoma et al., 2018; Mohanty et al., 2018).

Além disso, outros fatores podem contribuir para o insucesso dos implantes dentários. Entre eles, incluem-se as condições gerais de saúde do paciente e fatores locais, como a oclusão, presença de periodontite, problemas na articulação temporomandibular, higiene oral inadequada e infecções pós-operatórias. Características do próprio implante, como comprimento e diâmetro, bem como a técnica empregada, o local de inserção e a experiência clínica do profissional, também são determinantes para o sucesso do tratamento (Angelis et al., 2017).

2.1.4. Osteointegração

A osteointegração é essencial nos implantes, permitindo uma união sólida entre a superfície do implante e o osso circundante, o que assegura de forma estável e funcional uma vida útil prolongada do mesmo (Santos et al., 2021).

Para que a osteointegração seja bem-sucedida, é essencial selecionar corretamente o material, gerir e tratar adequadamente a superfície do implante, considerar o tipo de osso, utilizar técnicas cirúrgicas apropriadas, planejar e desenhar cuidadosamente a prótese, e proporcionar um cuidado minucioso ao paciente. A estabilidade obtida com o procedimento divide-se em: primária, alcançada imediatamente após a cirurgia de implantes; secundária, obtida através da osteointegração; e terciária, relacionada com a manutenção ao longo do tempo (Alves, 2023).

Vários fatores podem afetar a osteointegração, podendo estar relacionados com o paciente (fatores locais e sistêmicos), com o implante (superfície, desenho, carga) e com as condições cirúrgicas (fatores iatrogénicos). É crucial conciliar simultaneamente estes pilares (Alves, 2023).

É essencial avaliar as condições locais, como o espaço protético, a higiene oral e o osso recetor. A quantidade e a qualidade do osso devem ser consideradas, baseando-se na seguinte classificação:

- **Tipo I:** osso cortical denso e pouco trabeculado;
- **Tipo II:** osso cortical denso com trabéculas ósseas grossas;
- **Tipo III:** cortical óssea fina e trabeculado fino;
- **Tipo IV:** osso predominantemente esponjoso com pouca cortical.

O osso de tipo II é o mais indicado para implantes, enquanto o tipo IV é desfavorável devido à sua elevada porosidade e menor capacidade de ancoragem. A estabilidade primária é crucial para manter uma circulação sanguínea adequada que sustenta o metabolismo local; a falta desta irrigação nos primeiros três a seis meses pode comprometer a estabilidade do implante. Embora uma cortical óssea muito densa proporcione grande estabilidade, pode dificultar a irrigação sanguínea. Se a estabilidade primária não for satisfatória ou houver movimentação significativa do implante, pode ocorrer formação de fibrose, prejudicando a osteointegração (Alves, 2023).

Os fatores associados ao implante influenciam a sua ancoragem mecânica no osso durante a osteointegração, sendo essenciais para alcançar uma estabilidade primária. Entre estes fatores estão a forma do implante, o seu comprimento, diâmetro, textura, irregularidades e porosidades da superfície, bem como o tipo, número e configuração das roscas. Devido a estas propriedades, o titânio puro em contacto com o osso é considerado o material mais amplamente utilizado (Alves, 2023).

Durante a cirurgia de instalação do implante, é fundamental controlar todas as condições para evitar contaminações e traumas. Devem ser seguidos protocolos e técnicas que proporcionem um campo operatório com o mínimo risco de iatrogenias. Um aspecto crucial a considerar é a elevação da temperatura durante a perfuração, que pode levar à necrose do tecido ósseo e à formação subsequente de tecido fibroso no local da osteointegração. Para prevenir este aumento de temperatura, é recomendável utilizar brocas a velocidades entre 800 e 1500 RPM, seguindo uma sequência gradual de diâmetros crescentes e assegurando uma abundante irrigação durante o processo. Traumas cirúrgicos ou alterações anatómicas podem tornar-se fatores para a perda precoce dos implantes (Alves, 2023).

Em média, a osteointegração completa de um implante demora aproximadamente entre 3 a 6 meses, sendo geralmente mais rápida na mandíbula (3 a 4 meses) do que na maxila (4 a 6 meses) (Fiorillo et al., 2022).

2.2. Terapêuticas antireabsortivas

2.2.1. Definição de terapêuticas antirreabsortivas

A terapêutica antirreabsortiva (ARDs) é usada para prevenir a reabsorção óssea, preservando assim o metabolismo ósseo normal e a remodelação óssea (Baron et al., 2011). Embora alguns dos medicamentos antirreabsortivos sejam medicamente eficazes, eles estão associados a diversos fatores de risco sistêmicos e locais que levam à ocorrência de osteonecrose (Vescovi, 2012). Estes incluem a duração da administração da ARD, bem como a sua potência e a administração; eles também incluem o histórico médico do paciente de diabetes, uso de esteroides ou uso de terapia antiangiogênica (Ruggiero et al., 2014). No entanto, o fator mais importante é se o paciente foi submetido a cirurgia dentoalveolar, como extração dentária ou colocação de implantes dentários (Yarom et al., 2007).

Devido à sua eficácia, os antirreabsortivos como bifosfonatos (BPs) e Denosumab (DMAB) são amplamente utilizados (Chaves et al., 2018).

2.2.2. Bifosfonatos

Os bifosfonatos (BFs) constituem um grupo de substâncias farmacológicas sintéticas que agem como inibidores potentes da reabsorção óssea. Estes medicamentos têm sido utilizados no tratamento da osteoporose e de alterações no metabolismo ósseo, sejam elas associadas ou não a neoplasias (Ruggiero et al., 2014). Algumas das condições tratadas com bifosfonatos incluem osteoporose, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, Doença de Paget, metástases ósseas e osteogênese imperfeita em crianças (Silva et al., 2016).

Os BFs são análogos sintéticos do pirofosfato, um inibidor natural da reabsorção óssea. O pirofosfato, com uma ligação P-O-P (átomo central do oxigênio), é rapidamente degradado por enzimas, o que limita a sua eficácia como antirreabsortivo no tratamento de doenças ósseas. Em contraste, nos BPs, o átomo central de oxigênio é substituído por um átomo de carbono, formando uma ligação P-C-P. Essa alteração torna os BPs mais resistentes à degradação enzimática, prolongando a sua meia-vida e permitindo que influenciem o metabolismo ósseo de forma eficaz (Fernandes et al., 2005). A durabilidade metabólica dos BPs é atribuída à ausência de enzimas capazes de romper a ligação P-C-P (Fernandes et al., 2005). Além disso, os substituintes R1, como hidroxilo ou amino, aumentam a quimioabsorção ao mineral ósseo, enquanto os substituintes R2 resultam em variações na potência antirreabsortiva. A potência antirreabsortiva observada com os diferentes grupos R2 está associada aos seus efeitos na atividade bioquímica, por exemplo, inibição da enzima pirofosfato farnesil sintase (FPPS), e à sua capacidade de se ligar à hidroxiapatite (Chapurlat et al., 2006).

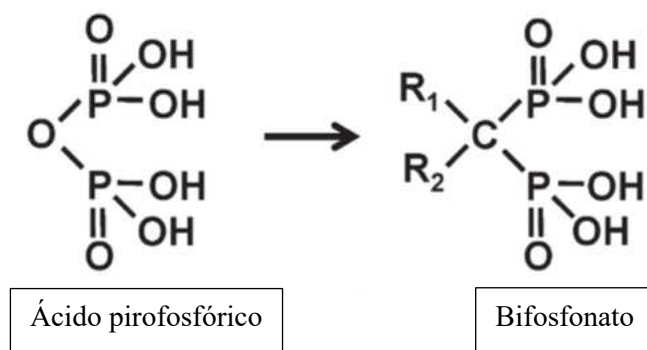


Figura 1 – Estrutura molecular do pirofosfato inorgânico em comparação com a estrutura molecular básica dos BF's. Adaptado de (Endo et al., 2017)

A potência dos bifosfonatos (BFs) varia conforme a estrutura molecular das suas cadeias laterais, podendo ser classificados em nitrogenados e não nitrogenados. Exemplos de BFs não nitrogenados incluem clodronato e etidronato, e entre os nitrogenados estão o ácido zoledrônico, alendronato, ibandronato, pamidronato e risedronato (Ruggiero et al., 2014). Os BFs possuem uma forte afinidade pela hidroxiapatite, resultando na acumulação de cerca de 50% dos BPs administrados na matriz óssea, onde permanecem por um período prolongado (Shibahara, 2019). Acredita-se que a meia-vida do alendronato no tecido ósseo seja de 10 anos (Khan et al., 1997).

Tabela 1 - Principais tipos de BFs nitrogenados e as suas principais vias de administração e indicações. Adaptado de (Scarpa et al., 2010) e (Ruggiero et al., 2014)

Bifosfonato	Nome comercial	Via de administração	Indicações
Ácido zoledrônico	Aclasta®	Intravenosa (IV)	Osteoporose
	Zometa®		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas
Alendronato de sódio	Fosamax®	Oral	Osteoporose
Ibandronato de sódio	Bonviva®	Oral	Osteoporose
Pamidronato de sódio	Aredia®	Intravenosa (IV)	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas de cancro da mama, próstata e pulmão
Risedronato de sódio	Actonel®	Oral	Osteoporose

2.2.2.1. Mecanismos de ação

Os compostos sem nitrogênio são convertidos em análogos de ATP (adenosina trifosfato), que se ligam aos minerais ósseos expostos e são absorvidos pelos osteoclastos durante a reabsorção óssea. Esses análogos acumulam-se tornando-se citotóxicos, o que resulta na redução da função celular e induz à apoptose dos osteoclastos (Chaves et al., 2018).

No entanto, as gerações mais recentes de BFs, conhecidas como aminobifosfonatos, possuem maior potência. Estas atuam inibindo a enzima farnesil difosfato sintase, essencial para a prenilação de proteínas na via do mevalonato, processo necessário para a ligação de pequenas proteínas à membrana celular. A inibição desse processo leva à desintegração da borda em escova dos osteoblastos e à sua apoptose (Chaves et al., 2018). Além disso, os BFs afetam osteoblastos e osteócitos: sob a ação dos bifosfonatos, os osteoblastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou recrutamento dos osteoclastos (Roelofs et al., 2010). Quando atuam nos osteócitos, os BFs previnem a sua morte e a reabsorção óssea subsequente pelos osteoclastos. Além disso, possuem efeitos anti-angiogênicos que reduzem as taxas de reabsorção óssea (Ruggiero et al., 2009). A figura 2 resume os principais mecanismos de ação dos BPs nitrogenados.

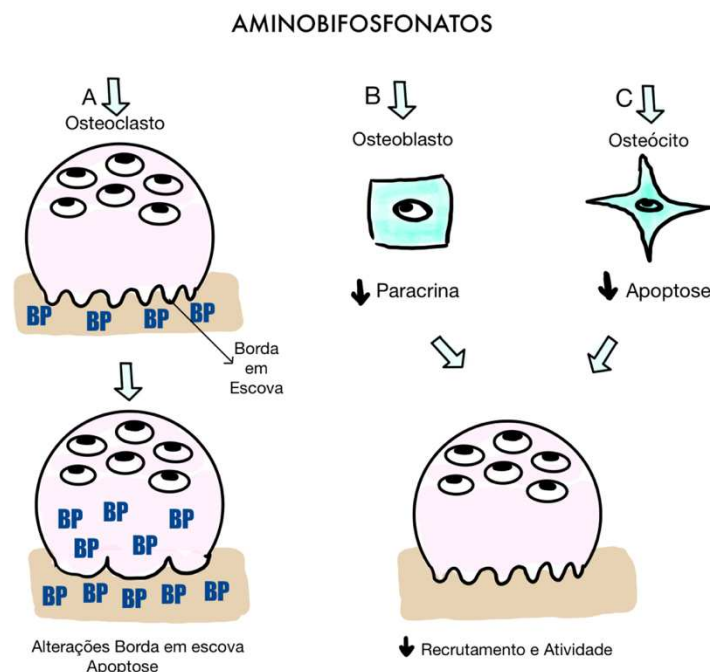


Figura 2 – Mecanismo de ação dos bifosfonatos (BFs) nitrogenados: A) Os aminobifosfonatos ligam-se ao tecido ósseo e durante a reabsorção são incorporados por osteoclastos e inibem a prenilação de proteínas, desencadeando a rutura da borda em escova e a apoptose de osteoclastos; B) Sob ação dos BFs, os osteoclastos inibem de forma parácrina a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos; C) Atuando nos osteócitos, os BFs diminuem a sua morte, inibindo a reabsorção óssea por osteoclastos que atuam na fagocitose dos osteócitos apoptóticos. Adaptado de (Ruggiero et al., 2009).

Farmacocinética

Os bifosfonatos têm várias propriedades que incluem baixa absorção intestinal, alta afinidade para o mineral ósseo, retenção óssea prolongada e eliminação pela urina (De Sarro et al., 2012).

Absorção

A absorção oral dos BFs é baixa e variável, ocorrendo principalmente através das junções das células epiteliais do trato gastrointestinal, resultando em baixa disponibilidade (Cremer et al., 2019). A sua absorção é prejudicada pela alimentação, especialmente por alimentos que contêm cálcio, portanto devem ser administrados em jejum e apenas com água (De Sarro et al., 2012). O paciente não deve comer por, pelo menos, 30 minutos (alendronato, risedronato) ou até 60 minutos (ibandronato) após a ingestão dos bifosfonatos orais (Papapoulos, 2001). Aproximadamente 40-60% da dose absorvida é concentrada no osso, dependendo da taxa de remodelação óssea e do tipo de bifosfonato; e o restante é excretado na urina (Barrett et al., 2004).

Distribuição

A quantidade de bifosfonatos disponível para distribuição varia de acordo com a função renal, pois pode haver uma redução mais ou menos significativa dos níveis séricos dos BFs pela excreção renal imediata. Os bifosfonatos não nitrogenados são encontrados em menores quantidades no fígado e baço, enquanto os nitrogenados aparecem em maiores quantidades nesses e noutros tecidos moles (Barbosa et al., 2021).

A retenção ao osso varia entre pacientes e é influenciada pela taxa metabólica óssea, influenciada pela taxa metabólica óssea e depuração renal, com maior variabilidade observada na Doença de Paget. Os BFs com menor afinidade pela hidroxiapatite distribuem-se de forma mais profunda ao osso (Barbosa et al., 2021).

Eliminação

O tempo semi-vida plasmática dos BFs é curta, sendo eliminados rapidamente da circulação, aproximadamente 6 horas após a administração (Cremers et al., 2005). No entanto, permanecem incorporados no osso por muito tempo, como por exemplo, o tempo semi-vida terminal do alendronato, que em humanos é estimada em cerca de 10 anos

(Luciano et al., 2018). Os bifosfonatos podem ligar-se a proteínas plasmáticas e alguns deles (principalmente os nitrogenados) são eliminados por um mecanismo de secreção tubular renal (Barrett et al., 2004).

O efeito supressor dos bifosfonatos na reabsorção óssea é atrasado por 1-2 dias, ao contrário do efeito mais rápido da calcitonina.

As interações medicamentosas são limitadas aos antibióticos aminoglicosídeos, podendo ocorrer hipocalcemia severa (Liamis et al., 2009).

2.2.2.2. Indicações

Metástases Ósseas

As metástases ósseas são comuns em alguns pacientes com cancro, como por exemplo na próstata nos homens e na mama nas mulheres. O papel dos BFs na prevenção de metástases ósseas é reduzir complicações ósseas, como fraturas e reduzir a dor óssea (Cremers et al., 2019).

Osteopenia

Caracteriza-se por um desequilíbrio no processo de remodelação óssea, resultando numa perda precoce de densidade mineral óssea (DMO) entre -1% e -2,4%. Valores até -1% são considerados normais no processo de envelhecimento. A fase inicial desta condição é completamente assintomática, o que justifica a prescrição de bifosfonatos (BFs) para atuação preventiva. Contudo, esta condição pode agravar-se, evoluindo para osteoporose (Ruggiero et al., 2022).

Mieloma Múltiplo (MM)

O mieloma múltiplo é um tumor de células plasmáticas localizado na medula óssea. Quando este se expande além da área da medula, causa danos ósseos, denominados de lesões osteolíticas, que podem levar à compressão das vértebras ou à fratura óssea.

Os BFs são eficazes na prevenção e tratamento de fraturas na redução da dor e diminuindo a velocidade do processo de desenvolvimento da doença (Barbosa et al, 2021).

Osteoporose

A osteoporose é uma condição caracterizada pela redução da densidade mineral óssea (DMO), aumento da fragilidade e maior suscetibilidade a fraturas. O metabolismo ósseo,

que normalmente envolve a ação equilibrada de osteoblastos e osteoclastos, é alterado com o envelhecimento e a queda na produção de estrogênio nas mulheres, resultando numa ação dominante dos osteoclastos. A eficácia dos BFs no tratamento desta doença é bem documentada na literatura. São usados para ajudar no aumento de densidade mineral óssea (DMO) e reduzem o risco de fraturas ósseas, com redução significativa dos marcadores de reabsorção óssea (Barbosa et al., 2021).

Doença de Paget

É uma condição óssea resultante de um metabolismo ósseo acelerado que, ao contrário da osteoporose, se manifesta em áreas focais. Uma osteólise exagerada causada pelos osteoclastos faz com que os ossos se deformem e fiquem mais propensos a fraturas. Em resposta, os osteoblastos aumentam a atividade de formação óssea, resultando em osso desorganizado com arquitetura, forma e tamanho anormais. Os bifosfonatos, geralmente administrados por perfusão intravenosa, proporcionam uma remissão bioquímica rápida que reduz a atividade dos osteoclastos e normalizam a remodelação óssea (Cremer et al., 2019).

Osteogênese imperfeita (OI)

É caracterizada por um risco de fraturas elevadas devido a mutações genéticas que afetam o colagênio tipo I. Os bifosfonatos têm-se mostrado eficazes no aumento da densidade mineral óssea e na redução de fraturas. Estudos confirmam que tanto administrações orais como intravenosas são igualmente eficazes no tratamento desta condição (Deguchi et al., 2021).

Hipercalcemia

A hipercalcemia é uma condição clínica resultante do excesso de cálcio na circulação e da incapacidade de os rins restaurarem a homeostase eliminando o excesso de cálcio. As duas principais causas de hipercalcemia são o hiperparatireoidismo ou malignidades. Crises hipercalcémicas requerem tratamento imediato com reidratação, diuréticos, calcitonina e bifosfonatos. Os Bfs são eficazes na normalização do cálcio na hipercalcemia maligna (Barbosa et al., 2021).

2.2.2.3. Efeitos adversos dos bifosfonatos

Efeitos adversos a curto prazo

Os efeitos adversos agudos associados ao uso de BFs incluem uma reação de fase aguda e hipocalcemia, ambos com terapia intravenosa (IV). A terapia IV pode causar uma reação de fase aguda transitória, com sintomas como febre, mialgias e artralguas, que geralmente se revolve em 24 a 72 horas (Rogers et al., 2020).

A administração parentérica de bifosfonatos (BFs) pode causar hipocalcemia transitória, especialmente em pacientes com desequilíbrios de cálcio preexistentes. Condições como ingestão limitada de cálcio, ingestão excessiva de vitamina D, hipoparatiroidismo, disfunções renais e doença de Paget devem ser avaliadas antes do início da terapia. Reações adversas oculares raras, incluindo uveíte e conjuntivite, podem ocorrer com administração oral ou parental de BFs (Kennel et al., 2009).

Efeitos adversos a longo prazo e osteonecrose

Os bifosfonatos orais, especialmente os nitrogenados, podem causar desconforto gástrico e outros distúrbios gastrointestinais como dor gástrica, vômitos e diarreia. Para minimizar esses efeitos, recomenda-se tomar o medicamento com bastante água. A incidência de efeitos gastrointestinais é menor com o uso de minodronato (Ohishi et al., 2018).

2.2.2.4. Osteonecrose

Os bifosfonatos (BFs) têm como principal efeito adverso a osteonecrose dos maxilares, caracterizada por uma área de exposição óssea e necrose tecidual devido à falta de suprimento sanguíneo adequado (Ribeiro et al., 2018). Esse efeito está relacionado ao impacto isquêmico dos BFs nos vasos sanguíneos, resultante da inibição do fator de crescimento endotelial vascular, o que leva a lesões necróticas nos ossos (Vilela-Carvalho et al., 2018).

Sendo um efeito dose-dependente, a osteonecrose da mandíbula (ONJ) tem uma incidência geral baixa, sendo a taxa de 0,001-0,01% em pacientes que seguem regimes de dosagem para osteoporose; e uma incidência mais alta, de até 10%, em pacientes que seguem a dosagem para cancro (Marx, 2014).

O ácido minodrônico, um bifosfonato japonês usado apenas para osteoporose, foi considerado seguro num estudo de coorte no Japão, onde apenas 0,6% dos pacientes apresentaram ONJ, e todos os casos foram de estágio zero (Taguchi et al, 2019). O

neridronato é considerado seguro para administração em crianças e adolescentes, pois não tem risco associado de ONJ (Ilyas et al., 2019).

2.2.3. Denosumab

O denosumab é um medicamento antirreabsortivo para o tratamento de doenças ósseas. Trata-se de anticorpos monoclonais humanos que inibem a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos. O denosumab atua no eixo RANK/RANKL/OPG (recetor ativador do fator nuclear Kappa B/ligante de Rank/Osteoprotegina) que desempenha um papel crucial na reabsorção óssea por regular a formação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos. (Chaves et al., 2018). O denosumab, que imita a OPG, ao ligar-se ao RANKL, impede que este ligante ative o seu recetor RANK. Como resultado, a sobrevivência dos osteoclastos é inibida.

Alguns testes pré-clínicos demonstram a eficácia da administração subcutânea do denosumab, que assegura uma rápida inibição da reabsorção óssea, atingindo a sua concentração máxima plasmática em 10 dias (Chaves et al., 2018).

Devido às suas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, que diferem dos BFs, o denosumab possui uma semi-vida menor e proporciona uma inibição reversível do RANKL, uma vantagem em relação aos BFs. Por ser um anticorpo, é eliminado em aproximadamente 26 dias pelo sistema reticuloendotelial, com os marcadores ósseos retornando aos níveis pré-tratamento cerca de 9 meses após a administração do medicamento (Baron et al., 2011).

Quando administrado por via subcutânea a cada 6 meses, na formulação Prolia®, o denosumab reduz significativamente o risco de fraturas vertebrais, não vertebrais e de quadril em pacientes com osteoporose. Na formulação Xgeva®, administrado mensalmente, o denosumab é eficaz na redução de eventos relacionados ao esqueleto (SREs) decorrentes de doenças óssea metastática de tumores sólidos (Parmisanto et al., 2019).

Além disso, os inibidores do ligante RANK têm eficácia comprovada no tratamento de tumores de células gigantes do osso e displasia fibrosa. Ao contrário dos BFs, os

inibidores de RANKL não se ligam ao osso, e os seus efeitos na remodelação óssea são bastante diminuídos em 6 meses após a cessação do tratamento (Parmisanto et al., 2019).

Tabela 2 – Denosumab's: nomes comerciais, vias de administração e indicações. Adaptado de (Chaves et al., 2018).

	Nome comercial	Via de Administração	Indicações
Denosumab	Prolia®	IV	Osteoporose
	Xgeva®		Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas

2.2.3.1. Diferenças entre denosumab e bifosfonatos

Os mecanismos antireabsortivos dos bifosfonatos (BFs) e do denosumab são completamente diferentes (Baron et al., 2011). Os BFs, uma vez incorporados na matriz óssea, são absorvidos pelos osteoclastos durante o processo de reabsorção óssea. Estes medicamentos perturbam as funções do citoesqueleto dos osteoclastos e aceleram a apoptose, suprimindo assim a reabsorção através da disfunção osteoclástica. Por outro lado, o denosumab suprime a função da molécula RANKL, essencial para a diferenciação e função dos osteoclastos, inibindo a reabsorção ao suprimir a diferenciação, função e sobrevivência dos osteoclastos (Shibahara, 2019).

Estes dois medicamentos, com mecanismos antirreabsortivos distintos, induzem a osteonecrose dos maxilares (ONM), o que sugere que a diminuição da taxa de renovação óssea pode representar um fator de risco para ONJ. Assim, entre os pacientes tratados com um potente antirreabsortivo, a ONJ pode ser facilmente desencadeada por infeções ou outras causas. Com base na farmacocinética dos BFs e do denosumab, é concebível que os distúrbios do osso maxilar causados pelos BFs possam ser irreversíveis, enquanto os causados pelo denosumab possam ser reversíveis (Yamaguchi et al., 2018).

No entanto, Niimi et al. (2018) relataram fraturas vertebrais associadas ao efeito de repercussão após a descontinuação do denosumab, um sério problema que ainda não está totalmente esclarecido (Ruggiero et al., 2022).

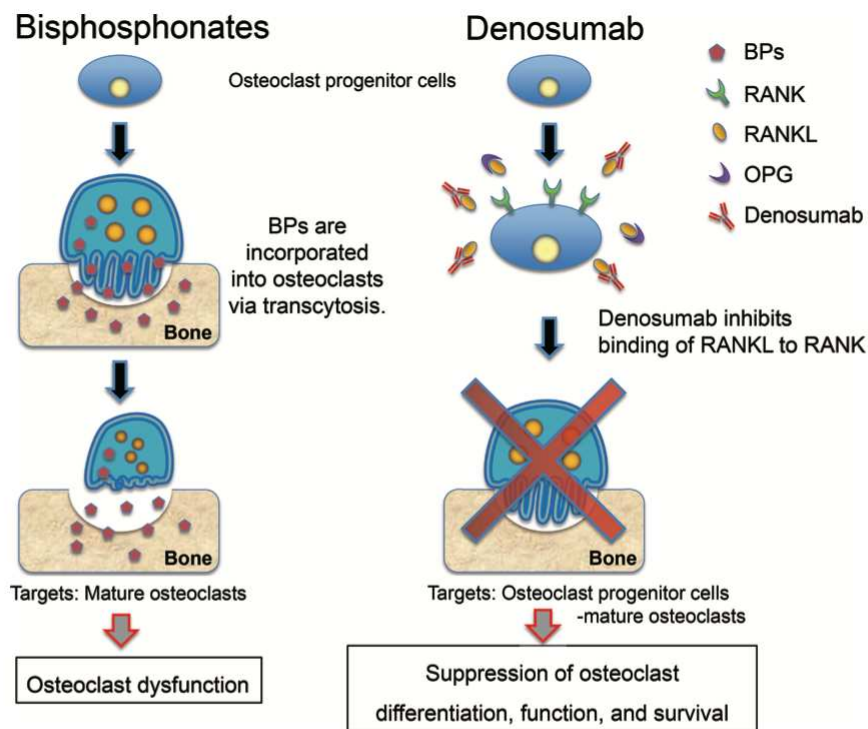


Figura 3- Diferenças nas funções antirreabsortivas entre bifosfonatos e denosumab. Adaptado de (Baron et al., 2011)

2.2.3.2. Indicações e efeitos secundários do Denosumab

O denosumab é amplamente aplicado no tratamento da osteoporose e em determinados tipos de cancro que afetam o osso, como o mieloma múltiplo e o cancro da mama em estágio metastático (quando ocorre disseminação para o osso). Nestes contextos, o fármaco contribui para aliviar a dor óssea e minimizar complicações relacionadas à progressão da doença (Fallon et al., 2018).

A administração do denosumab é feita por injeções subcutâneas, geralmente realizadas a cada seis meses no tratamento da osteoporose. No entanto, para o tratamento de cancro ósseo, o intervalo entre as injeções é menor, sendo aproximadamente uma vez por mês (Sohn et al., 2014).

Este medicamento está associado a vários efeitos secundários, incluindo problemas dermatológicos, infeções, hipocalcemia (níveis reduzidos de cálcio no sangue) e um risco aumentado de fraturas atípicas do fémur (Lyu et al., 2019).

Até ao momento, não foi identificada uma diferença significativa no perfil de segurança entre o denosumab e os bifosfonatos (BFs) após 12 meses de uso. O denosumab não apresenta uma taxa mais elevada de efeitos adversos graves em comparação com os BFs (Lyu et al., 2019).

2.2.4. Romosozumab

O romosozumab é um anticorpo monoclonal que inibe a esclerostina, aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopáusicas com elevado risco de fraturas. Este medicamento anabólico promove a formação óssea ao mesmo tempo que reduz a reabsorção óssea (Krupa et al., 2024).

No *Position Paper* da AAOMS de 2022, o romosozumab foi incluído ao lado dos bisfosfonatos e do denosumab como um fármaco potencialmente associado a um risco aumentado de MRONJ (Palla et al., 2023).

O risco de osteonecrose da mandíbula (MRONJ) associado ao uso de romosozumab (0,03% a 0,05%) é comparável ao do alendronato (0,05%). No grupo placebo, não foram registados casos de MRONJ (Palla et al., 2023).

Será fundamental continuar a monitorizar o romosozumab para compreender melhor o seu papel como potencial fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ.

2.3. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos

2.3.1. Definição

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) é uma condição que pode ocorrer após a exposição a agentes utilizados para tratamento de metástases ósseas e em outras doenças como na osteoporose como bifosfonatos, denosumab ou outros medicamentos como inibidores da angiogênese (Shibahara, 2019). Na maioria dos casos a MRONJ manifesta-se de várias formas e usa-se a classificação internacional de estadios para as classificar (Tabela 3- Estadios MRONJ e respetivas observações clínicas. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022)).

Desde os primeiros relatos de MRONJ, um número crescente de estudos tem sido publicados sobre as causas, fisiopatologia, prevenção e a gestão desta condição. A patogénese da MRONJ é provavelmente multifatorial e pode envolver um efeito sinérgico entre o local de infeção/trauma e a diminuição da remodelação óssea após a exposição a

bifosfonatos ou denosumab. Diferentes mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento de MRONJ em associação com outros agentes (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

A importância da infecção dentária e periodontal localizada no desenvolvimento da MRONJ tem sido destacada em experimentos recentes em animais, onde há evidências que sugerem que essas infecções podem preceder o aparecimento de osso necrótico (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os médicos dentistas desempenham um papel crucial na prevenção, diagnóstico e no tratamento da MRONJ em pacientes que recebem bifosfonatos ou denosumab. A American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario fez a seguinte recomendação “Uma avaliação dentária é recomendada, quando viável, antes do início dos bifosfonatos, e qualquer problema pendente de saúde dentária ou oral deve ser resolvido antes de iniciar o tratamento, se possível” (Dhesy-Thind et al., 2017).

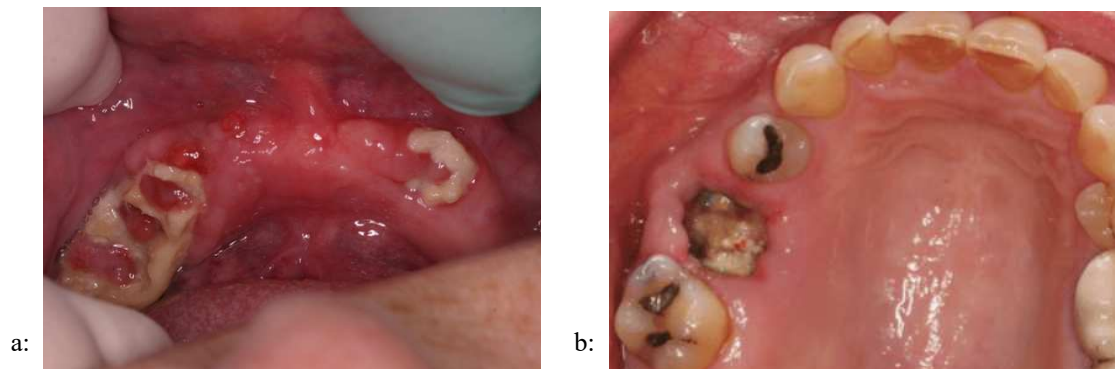


Figura 4 (a e b) – Fotografias intraorais de zonas com MRONJ (Prof. Doutor António Mano Azul).

2.3.2. Conceito de BRONJ, ARONJ e MRONJ

Em casos de osteoporose ou lesões metastáticas de cancro, a perda ou degradação óssea é causada pelo aumento da reabsorção óssea pelos osteoclastos. Após o desenvolvimento dos bifosfonatos (BFs), o denosumab também mostrou ser eficaz contra a perda óssea em pacientes com osteonecrose. Num estudo clínico com 7.868 mulheres com osteoporose, houve aumento da massa óssea sem ocorrência de osteonecrose dos maxilares (ONJ) em pacientes tratadas com denosumab. No entanto, o primeiro relato de ONJ em pacientes tratados com denosumab foi publicado em 2010. Em 2011, um estudo clínico sobre BFs e denosumab em pacientes com cancro da próstata relatou que a ONJ ocorreu com a

mesma ou maior frequência com o denosumab em comparação com os BFs. Assim, o termo ONJ relacionada ao denosumab (DRONJ) foi proposto para descrever a ONJ associada ao tratamento com denosumab (Shibahara, 2019).

Ficou claro que a ONJ é causada pela administração de agentes antirreabsortivos, como BFs e denosumab. Em 2014, a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) propôs o nome abrangente “ONJ relacionada a medicamentos (MRONJ)” para incluir ONJ causada tanto por agentes antirreabsortivos como por agentes antiangiogênicos (Shibahara, 2019). Os agentes antiangiogênicos incluem inibidores da tirosina quinase, anticorpos monoclonais anti-VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) e inibidores mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) (Nicolatou- Galitis et al. 2019). Há também relatos de que o romosozumab (anticorpo monoclonal anti-esclerostina), embora seja um agente formador de osso, pode induzir MRONJ (Saag et al. 2017).

Em 2017, o Japanese Allied Committee sobre Osteonecrose dos Maxilares publicou o “Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw”. O documento de 2017 usou o nome ARONJ (antiresorptive agent-related ONJ), que também foi adotado pela International Task Force sobre Osteonecrose dos Maxilares (Yoneda et al. 2017).

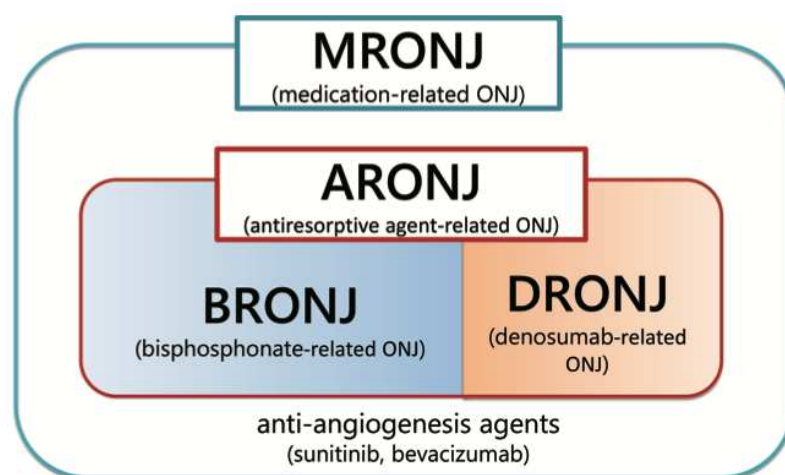


Figura 5 – Diagrama do conceito de ONJ. Adaptado de (Yoneda et al., 2017).

A MRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos) deve ser distinguida de outras formas de osteonecrose (ONJ) pela história clínica e exame físico. Os critérios

clínicos necessários para estabelecer um diagnóstico de MRONJ incluem todos estes pontos:

1. Tratamento atual ou anterior com terapia antirreabsortiva sozinha ou em combinação com moduladores imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos.
2. Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fistula intraoral ou extraoral na região maxilofacial, que tenha persistido por mais de 8 semanas.
3. Nenhuma história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares (Ruggiero et al., 2022).

2.3.3. Estádios de MRONJ

O sistema de estadiamento da MRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos) foi introduzido pela AAOMS (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) para caracterizar de forma mais precisa todos os aspectos clínicos da MRONJ.

Tabela 3 - Estádios MRONJ e respectivas observações clínicas. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022)

Estadio	observações clínicas
0	Sem evidências clínicas de osso necrótico exposto. Alguns sintomas inespecíficos como dores, achados clínicos como perda de dentes e inchaço intra ou extraoral e radiográficos como reabsorção do osso alveolar. É um potencial precursor da MRONJ
1	Osso exposto e necrótico ou fistula que sonda até ao osso em pacientes assintomáticos e sem evidências de infecção/inflamação. Estes doentes podem apresentar os achados radiográficos do estadio 0, localizados na região do osso alveolar.
2	Osso exposto e necrótico ou fistula que sonda até ao osso em pacientes sintomáticos com evidências de infecção/inflamação. Podem apresentar achados radiográficos do estadio 0, localizados na região do osso alveolar
3	Osso exposto necrótico ou fistula que sonda até ao osso com evidência de infecção, e um ou mais dos seguintes sinais:

	<ul style="list-style-type: none"> - Osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (por exemplo, bordo inferior e ramo da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático); - Fratura patológica; - Fístula extra-oral; - Comunicação oral antral/oral-nasal; - Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao pavimento do seio.
--	---

2.3.4. Fatores de risco para a MRONJ

Para estimar o risco associado a medicamentos relacionados com MRONJ, o principal parâmetro a ser considerado é a indicação terapêutica para o tratamento (por exemplo, malignidade ou osteoporose/osteopenia). Os dados sugerem que medicamentos antirreabsortivos (BPs e denosumab) estão associados a um aumento do risco de desenvolver MRONJ. O risco é consideravelmente mais elevado no grupo oncológico (<5%) do que no grupo de osteoporose (<0,05%) (Ruggiero et al., 2022)

Risco de MRONJ em pacientes com osteoporose (Ruggiero et al., 2022)

- O risco de osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos (MRONJ) em pacientes com osteoporose tratados com bifosfonatos (BFs) varia entre 0,02% e 0,05%.
- O risco de MRONJ entre os pacientes tratados com denosumab, por outro lado, apresenta uma faixa ampla de 0,04% a 0,3%. São necessários mais estudos para estimar com maior precisão o risco de MRONJ entre os pacientes que utilizam denosumab.
- O risco de MRONJ entre os pacientes expostos ao romosozumab é de 0,03% a 0,05%, sendo mais semelhante ao risco com BFs. No entanto, dada a sua recente introdução como agente terapêutico, será necessário realizar mais pesquisas para refinar a sua associação e a estimativa de risco de MRONJ.

Com base na revisão atual dos dados, o risco de desenvolver MRONJ entre os pacientes com osteoporose expostos a bifosfonatos, denosumab e romosozumab é baixo.

2.3.5. Incidência de MRONJ

Segundo o Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (2024), as taxas de incidência de MRONJ variam amplamente dependendo de vários fatores, como a indicação (condições malignas ou não malignas), tipo de medicamento, dose, via de administração, duração do tratamento, combinação com outros medicamentos e outros fatores de risco, como tratamentos dentários. Além disso, a incidência relatada de MRONJ também pode variar de acordo com o design, o tamanho do estudo e o contexto dentário. Consequentemente, é difícil determinar uma medida precisa do risco de MRONJ (Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme, 2024).

Cancro

A atualização de 2022 do artigo de posição da AAOMS sobre a MRONJ relatou uma ampla variação e uma incidência potencialmente mais alta do que anteriormente em pacientes que tomam medicamentos antirreabsortivos (bisfosfonatos ou denosumab) para cancro, com a maioria dos estudos relatando taxas de <5%. Revisões sistemáticas recentes fornecem estimativas semelhantes (Zhang et al., 2023). A incidência mais alta relatada pode ser uma consequência do aumento no uso de combinações de medicamentos na terapia contra o cancro, períodos de acompanhamento mais longos ou melhor reconhecimento dos casos de MRONJ (Yang et al., 2019).

Embora altamente incerto, o risco de MRONJ em pacientes que tomam apenas antiangiogênicos pode ser significativamente menor do que em pacientes que usam medicamentos antirreabsortivos (Srivastava. Et al., 2021).

Osteoporose

A incidência de MRONJ em pacientes tratados para osteoporose com medicamentos antirreabsortivos foi relatada como <0,05%¹. As estimativas para bisfosfonatos são tipicamente <0,05%, enquanto evidências limitadas sugerem uma incidência de MRONJ variando de 0,04% a 0,3% em pacientes que tomam denosumab por até 10 anos (Ruggiero et al., 2022). Essas estimativas são consistentes com a aproximação de 0,01 – 0,1%

mencionada nas diretrizes da Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (Ruggiero et al., 2022).

Terapia com doses baixas

A incidência de MRONJ associada a doses baixas de bifosfonatos ou denosumab é ligeiramente maior do que na população geral, mas ainda assim muito baixa (0,001-0,01%) (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Alguns estudos indicam que o risco de MRONJ em terapias de baixa dose é muito baixo, mas aumenta com a duração do tratamento com denosumab:

Nos estudos ABCSG-18 e FREEDOM, o risco de MRONJ associado a terapias de baixa dose foi avaliado em diferentes contextos. No estudo ABCSG-18, que envolveu mulheres com cancro de mama a receber denosumab em doses baixas e não houve casos confirmados de MRONJ. Já no estudo FREEDOM, entre mulheres com osteoporose tratadas com denosumab (60 mg a cada 6 meses) por até 10 anos, observou-se um aumento no risco de MRONJ com o tempo, de 0,04% após 3 anos para 0,44% após 10 anos (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Terapia com doses altas

Mais de 90% dos casos de MRONJ ocorrem em pacientes com cancro que recebem doses altas de bifosfonatos intravenosos (IV) ou denosumab subcutâneo (SC) (120 mg a cada 4 semanas). Um estudo de fase III comparou o ácido zoledrónico (4mg a cada 4 semanas) com o denosumab (120mg a cada 4 semanas) para o tratamento de metástases ósseas em 1776 pacientes com cancro avançado. O tratamento durou cerca de 7 meses e a MRONJ nestes pacientes ocorreu em taxas de 1,3% nos pacientes tratados com ácido zoledrónico e 1,1% nos tratados com denosumab (dose alta). Os autores observaram que, entre os que desenvolveram MRONJ, 81% foram expostos a fatores de risco para a condição durante o estudo. Entre pacientes com cancro tratados com zolendronato ou denosumab (n=5.723), o risco de MRONJ foi de 0,5% e 0,8% ao fim de 1 ano, aumentando para 1,3% e 1,8% ao fim de 3 anos, respetivamente. Para terapias com bifosfonatos, dados recentes indicam que não houve aumento significativo no risco de MRONJ em pacientes tratados por até 9 anos, mantendo o risco global baixo, apesar da duração do tratamento poder ser um fator de risco (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Em resumo, a literatura atual reafirma que o risco de MRONJ é significativamente maior em pacientes com cancro que recebem terapia antirreabsortiva, comparado aos pacientes

com osteoporose com a mesma terapia. Além disso, o risco de MRONJ em pacientes com osteoporose com terapia antirreabsortiva continua a ser muito baixo, independentemente do tipo de medicamento (bifosfonatos, denosumab ou romosozumab) ou da posologia (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2.3.6. “Drug Holidays”

As pausas na medicação (“drug holidays”) referem-se à prática de interromper temporariamente o tratamento de qualquer medicamento para qualquer doença por motivos vários. (Ramaglia et al., 2018).

Alguns especialistas acreditam que a interrupção na medicação antirreabsortiva pode diminuir o risco de MRONJ, mas essa pausa no tratamento também aumenta o risco de eventos esqueléticos adversos (SREs). É necessária uma equipa multidisciplinar para avaliar os riscos e benefícios dessa decisão em cada caso específico (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

As evidências que sustentam a eficácia desta interrupção são limitadas: Um estudo no Japão concluiu que pausas no tratamento antes de extrações dentárias não reduziram o risco de MRONJ em pacientes que tomavam BFs orais. Por outro lado, um documento da Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS) sugeriu que uma pausa de dois meses antes e depois da cirurgia dentária em pacientes medicados com bifosfonatos orais pode ser prudente (Hasegawa et al., 2017).

Os médicos dentistas não devem decidir a cessação destes agentes pois a descontinuidade em doentes com cancro ou imunossuprimidos pode levar a recidiva da doença ou à hipercalcemia induzida pelo tumor (Kawahara et al., 2021).

Apesar destas recomendações, os autores reconhecem que há poucas evidências científicas para sustentar a prática clínica, tornando o conceito de “drug holidays” um tema ainda bastante controverso (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Os bifosfonatos (BFS) têm uma vida média superior a 10 anos pela sua elevada afinidade com a hidroxiapatite, enquanto a vida média do Denosumab é de aproximadamente 26 dias após cada administração, assim, a Sociedade Europeia de Tecidos Calcificados (ECTS) concluiu que o Denosumab não deve ser descontinuado sem se prescrever um tratamento alternativo (Kawahara et al., 2021).

Diversos estudos avaliaram os efeitos da interrupção dos agentes antirreabsortivos na resolução ou melhoria da MRONJ e a maioria não encontrou impacto significativo nos desfechos clínicos com a cessação desses agentes. Assim, considerando os riscos e benefícios da interrupção de antirreabsortivos em relação às condições sistêmicas do paciente, a cessação desses medicamentos para prevenção ou tratamento de MRONJ geralmente não é recomendada (Kawahara et al., 2021).

2.4. MÉDICO DENTISTA E A MRONJ

2.4.1. Identificação do risco de desenvolvimento de MRONJ

Os Médicos dentistas desempenham um papel crucial na identificação e minimização do risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) em pacientes. Existem estudos que demonstram que o risco de desenvolver esta condição pode ser significativamente reduzido se os pacientes forem avaliados por um médico dentista e forem adotadas medidas preventivas (Rosella et al., 2016).

Em pacientes que receberam terapia de bifosfonatos ou denosumab em baixas doses por menos de 3 anos, ou estão programados para recebê-la sem outros fatores de risco adicionais, vários especialistas consideram o risco de desenvolvimento de MRONJ baixo (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Em contrapartida, pacientes que estão programados para receber altas-doses de bifosfonatos ou denosumab, aqueles que já receberam baixas doses por três anos ou mais, e indivíduos com fatores de risco adicionais que estão a receber estas medicações em doses baixas, são considerados alto risco para o desenvolvimento de MRONJ (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

2.4.2. Cuidados dentários antes de iniciar o tratamento antirreabsortivo

De acordo com uma pesquisa que identificou 34 guidelines, em que 4 destas foram consideradas de elevada qualidade sendo que a melhor foi a Clinical Practice Guideline da Multinational Association of Supportive Care in Cancer/International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO), as diretrizes destas concordam na importância de uma avaliação dentária antes de iniciar a terapia antirreabsortiva, visando prevenir tratamentos invasivos futuros, já que os primeiros casos de osteonecrose dos maxilares foram

associados a extrações dentárias. Esta avaliação deve ser abrangente, incluindo a análise das próteses, dos tecidos periodontais e radiografias para avaliar o estado de saúde oral do paciente. Estudos demonstraram que estas medidas reduzem a incidência de MRONJ em 77,3% (Patel et al., 2024).

Para pacientes oncológicos, que apresentam maior risco de desenvolver MRONJ, as intervenções dentárias mais radicais podem ser consideradas, já que o risco aumenta após um ano de tratamento. Por outro lado, em pacientes com osteoporose, o risco de MRONJ é menor devido às doses mais baixas e à menor frequência dos agentes antirreabsortivos. Assim, a avaliação dentária pode ser realizada até seis meses após o início da terapia (Limonos et al., 2020; Patel et al., 2024).

As diretrizes variam em relação ao momento ideal para iniciar a terapia antirreabsortiva após a avaliação e intervenção dentária. Algumas recomendam um intervalo de duas semanas para permitir a cicatrização da mucosa, enquanto outras sugerem até oito semanas para assegurar uma cicatrização completa. Para pacientes submetidos a tratamentos dentários invasivos antes da radioterapia na região da cabeça e pescoço, recomenda-se um período de 10 a 14 dias para a cicatrização dos alvéolos. Contudo, a urgência da terapia antirreabsortiva pode condicionar o momento do seu início, tornando imprescindível a comunicação com o médico prescritor (Otto et al., 2018; Patel et al., 2024).

2.4.3. Cuidados dentários durante o tratamento antirreabsortivo

As mesmas diretrizes concordam com a realização de consultas regulares a cada três a seis meses, focadas na promoção contínua da higiene oral e na redução de fatores de risco. Medidas preventivas reforçadas, realizadas a cada três meses em pacientes de alto risco, demonstraram reduzir a incidência de MRONJ (Patel et al., 2024).

A maioria dos estudos foca-se em pacientes de alto risco, como aqueles em tratamento com bifosfonatos intravenosos ou em terapias oncológicas, sugerindo que a prevenção intensiva é particularmente eficaz nestes casos (Karna et al., 2018).

A profilaxia antimicrobiana e o uso de antissépticos são recomendados em várias diretrizes, com protocolos variados. A força da evidência para esta prática é baixa, uma vez que revisões sistemáticas identificaram grande heterogeneidade entre estudos observacionais e a falta de ensaios clínicos randomizados (Patel et al., 2024).

A doença periodontal, por vezes associada à MRONJ, destaca a necessidade de uma higiene oral regular em casos indicados. Apesar de limitada evidência, a limpeza não é contraindicada em pacientes oncológicos ou não oncológicos e pode ajudar a reduzir a inflamação (Patel et al., 2024).

Há recomendação de radiografias panorâmicas regulares para pacientes em risco de MRONJ. Embora as alterações iniciais de MRONJ sejam difíceis de identificar nestes exames, a necrose estabelecida é mais facilmente detetável. Contudo, os autores alertam para a necessidade de considerar a exposição à radiação e a acessibilidade deste exame à população (Patel et al., 2024).

Várias diretrizes recomendam a realização de alveoplastia eletiva e fecho primário após extrações dentárias para reduzir o risco de MRONJ. Estudos demonstraram baixa ou nenhuma incidência de MRONJ com o fecho primário. No entanto, esses estudos não incluíram grupos de controlo e aplicaram medidas preventivas reforçadas antes do tratamento, o que torna a evidência pouco conclusiva (Patel et al., 2024).

O consenso sobre evitar procedimentos invasivos é misto. Embora se recomende cautela para grupos de alto risco, deve-se priorizar tratamentos não invasivos que preservem o alvéolo sempre que possível. No entanto, em casos de infeção, os procedimentos invasivos não devem ser adiados. Um estudo observacional retrospectivo mostrou que a extração precoce de dentes infetados apresenta menor incidência de MRONJ do que extrações tardias. Uma diretriz reflete esta abordagem, indicando procedimentos invasivos, como extrações e cirurgias periodontais ou endodônticas, para controlar infeções ou inflamações. Não há, contudo, uma estratégia consistente nas diretrizes para reduzir o risco de MRONJ em pacientes de alto risco (Patel et al., 2024).

Resumindo, Recomenda-se a realização de exames dentários regulares e a promoção da higiene oral para pacientes com risco de MRONJ, com uma frequência aumentada para até três meses em casos com fatores de risco reconhecidos. Embora haja variabilidade nas abordagens para evitar procedimentos invasivos, estes não devem ser adiados quando necessários para tratar infeções. As estratégias para reduzir o risco associado a tratamentos invasivos permanecem incertas, sendo preferíveis abordagens não invasivas para pacientes com risco substancial (Patel et al., 2024).

2.4.4. Estratégias de tratamento

O objetivo principal do tratamento do paciente com diagnóstico de MRONJ inclui eliminar a dor, controlar a infecção dos tecidos moles e diminuir a progressão ou a ocorrência de necrose óssea (Ruggiero et al. 2014). Na tabela (4) estão descritas as estratégias de tratamento de acordo com os estádios da MRONJ.

Tabela 4 – Estádios e estratégias de tratamento para a MRONJ. Adaptado de (Kawahara et al., 2021)

Estádio	Estratégias de tratamento
0	Gestão dos sintomas sistêmicos, incluindo o uso de analgésicos e antibióticos. É importante haver uma melhoria da higiene oral, incluindo bochechos de clorexidina e limpeza de fistulas e bolsas periodontais.
1	São aconselhados colutórios antimicrobianos e acompanhamento clínico trimestral. Recomenda-se melhoria da higiene oral (através de bochechos de clorexidina e limpeza de fistulas e bolsas periodontais). Deverá haver uma revisão das indicações para a continuidade da terapia.
2	Tratamento sintomático em monoterapia ou em combinação com antibióticos e/ou colutórios antimicrobianos. É importante controlar a dor com analgésicos e é efetuada uma destartarização para aliviar a irritação dos tecidos moles e controlar a infecção.
3	Tratamento com colutório antibacteriano, terapia antibiótica e controlo da dor. Desbridamento ou resseção cirúrgica podem ser necessários para alívio prolongado da infecção e da dor. Extração de dentes em osso exposto ou necrosado, como fonte de infecção. E uma manutenção da nutrição através de suplementos e injeções.

Não existe um algoritmo de tratamento definido, mas os resultados de uma revisão sistemática das estratégias de tratamento para a MRONJ sugerem que abordagens específicas para cada estágio têm uma base científica sólida (Ramaglia et al., 2018).

O objetivo do tratamento da MRONJ deve ser o controlo da infeção, da progressão da necrose óssea e da dor. Se a MRONJ ocorrer enquanto um paciente estiver a receber doses elevadas de bifosfonatos ou denosumab, a necessidade de continuar o tratamento deve ser discutida com todos os envolvidos, tendo em conta a gravidade e evolução da MRONJ, o impacto da doença oncológica e os desejos do paciente (Hinson et al., 2015).

Abordagem conservadora

A abordagem conservadora envolve a utilização de terapias antimicrobianas para controlar e tratar infeções na área de necrose (Russmueller et al., 2016). Contudo, as diretrizes atuais não apresentam um protocolo claramente definido, devido à escassez de evidência científica sólida que suporte as recomendações. Alguns estudos revelaram a presença de várias espécies de microrganismos em tecido ósseo necrótico, os quais podem contribuir para o processo inflamatório. Por conseguinte, a prática recomendada é recorrer a terapias antimicrobianas baseadas em exames de microscopia, cultura e testes de sensibilidade. O uso de antibióticos de largo espectro deve ser reservado exclusivamente para situações clinicamente justificadas, como nos casos de sépsis (Patel et al., 2024)

Abordagem cirúrgica

Embora estratégias não cirúrgicas tenham sido amplamente recomendadas em orientações clínicas e revisões para a melhoria ou resolução da MRONJ, estudos recentes indicam que abordagens cirúrgicas, tanto conservadoras como extensivas, apresentam melhores taxas de cicatrização em comparação com as abordagens não cirúrgicas (Kawahara et al., 2021).

De acordo com uma revisão sistemática, as taxas de cicatrização nos estádios 1, 2 e 3 com tratamento não cirúrgico foram de 33%, 24% e 0%, respetivamente. Em contrapartida, as taxas de sucesso com intervenções cirúrgicas conservadoras e extensivas foram significativamente superiores, atingindo 72% e 87% no estágio 1, 79% e 96% no estágio 2, e 27% e 81% no estágio 3, respetivamente (Kawahara et al., 2021).

Assim, a abordagem cirúrgica pode ser considerada como a opção inicial, desde que o estado sistémico do paciente o permita. Contudo, em pacientes oncológicos submetidos a terapias antirreabsortivas em doses elevadas, a taxa de cicatrização completa permanece em torno de 50%, mesmo com intervenção cirúrgica. Este dado sublinha a

necessidade de cautela, dado que a abordagem cirúrgica nem sempre é superior à não cirúrgica no tratamento de MRONJ (Kahawara et al., 2021).

Opções de tratamento adjuvante

Além das abordagens de tratamento conservador e cirúrgico estabelecidas, vários tratamentos adjuvantes para a MRONJ estão a ser investigados, incluindo desbridamento cirúrgico assistido por laser/terapia a laser de baixa intensidade e aplicação de óleo de ozono ou plasma rico em plaquetas/fator de crescimento derivado de plaquetas na ferida cirúrgica. No entanto, é importante reforçar que estas técnicas têm apresentado resultados divergentes e ainda não foram avaliadas em ensaios clínicos controlados (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Revisão do tratamento (Grupta, 2018):

- a) Terapêutica conservadora e de suporte para a dor e controle da infeção.
- b) Terapêutica cirúrgica para defeitos ósseos permanentes e sequestros.
- c) Terapêuticas experimentais devem ser testadas, se disponíveis, por exemplo o oxigénio hiperbárico, o transplante de células tronco intra-lesionais, fatores de crescimento derivados de plaquetas e laser de baixa intensidade.

2.4.5. Prevenção e medidas de controlo de MRONJ

Foi relatado que metade dos casos de MRONJ latente (estágio 0) progridem para os estágios 1 e 3, sendo, por isso, essencial uma deteção precoce. A manutenção inadequada de dentes com prognóstico desfavorável pode rapidamente disseminar infeções e contribuir para a progressão de MRONJ (Shibahara, 2019).

Os fatores de risco para o desenvolvimento da ARONJ podem ser amplamente divididos em fatores locais, sistémicos, hereditários, histórico de vida e medicamentos concomitantes. Entre os fatores locais incluem-se tratamentos dentários invasivos, como extrações ou colocação de implantes dentários, condições de oclusão ou higiene oral, e infeções dentárias. Foram também relatados casos de MRONJ decorrentes de úlceras de pressão causadas por próteses mal-adaptadas e surgimento espontâneo devido a força excessiva de mordida, sublinhando a importância da gestão oral por parte dos médicos

dentistas (Yoneda et al. 2017). Adicionalmente, é fundamental considerar o tipo de bifosfonatos, a doença primária, a via de administração, a dosagem e o período de tratamento. Fatores sistêmicos incluem cancro, diabetes mellitus, artrite reumatoide, doença renal, diálise, a anemia e a doença óssea de Paget. No caso do cancro, o risco é elevado, pois podem coexistir múltiplos fatores de risco, especialmente devido à imunossupressão provocada pelos tratamentos anticancerígenos, como quimioterapia ou terapias hormonais. O metotrexato e os corticosteroides são conhecidos por provocar osteoporose secundária. Os corticosteroides, em particular, são um fator de risco para osteonecrose asséptica, pois aceleram a reabsorção óssea e suprimem a ossificação. Além disso, aumentam a suscetibilidade a infeções, sendo considerados um fator de risco significativo (Shibahara, 2019).

No Japão, a principal doença associada aos casos de ARONJ é a osteoporose. Todos os medicamentos utilizados no tratamento da osteoporose devem ser analisados quanto ao risco de desenvolvimento de ARONJ ou MRONJ. Além disso, estabelecer métodos de tratamento e prevenção para a MRONJ é bastante importante. É igualmente importante garantir uma coordenação eficaz entre a medicina e a medicina dentária, de forma a assegurar que pacientes com cancro ou osteoporose recebem o tratamento dentário adequado (Shibahara, 2019).

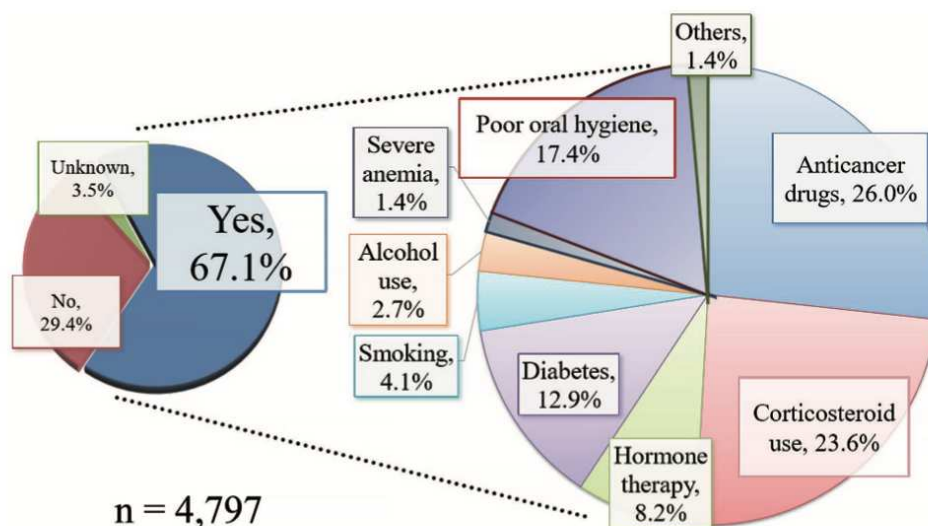


Figura 6 – Fatores de risco para o início de MRONJ (osteonecrose da mandíbula relacionada a bifosfonatos) e distribuição desses fatores. Adaptado de (Shibahara et al., 2018).

Tabela 5- Estratégias de prevenção da MRONJ. Adaptado de (Ruggiero et al., 2022).

Pré-terapia (Doença não maligna)	<ul style="list-style-type: none"> • Educar o paciente sobre os potenciais riscos associados ao uso prolongado de terapia antirreabsortiva. • A otimização da saúde dentária pode ocorrer em simultâneo com a terapia antirreabsortiva.
Pré-terapia (Doença maligna)	<ul style="list-style-type: none"> • Alertar os pacientes sobre o risco elevado de MRONJ e a importância de uma rotina de cuidados dentários rigorosa. • Sempre que possível, otimizar a saúde dentária antes da terapia antirreabsortiva, incluindo a extração de dentes com prognóstico desfavorável.
Durante a terapia antirreabsortiva (Doença não maligna)	<ul style="list-style-type: none"> • Não é necessário alterar o plano cirúrgico para a maioria dos pacientes. • Deve-se considerar o esquema de medicação, duração da terapia, comorbidades, outros medicamentos (especialmente quimioterapia, esteroides ou antiangiogénicos), grau de infecção/inflamação e extensão da cirurgia. As pausas na medicação são controversas. • Marcadores de remodelação óssea (CTX) não são eficazes para avaliar o risco de MRONJ.
Durante a terapia antirreabsortiva (Doença maligna)	<ul style="list-style-type: none"> • Informar os pacientes sobre o risco aumentado de MRONJ em casos de doença maligna. • Esclarecer a importância de uma rotina rigorosa de cuidados dentários e prevenção. • Evitar cirurgias dento-alveolares sempre que possível. • Considerar técnicas de preservação radicular para evitar extrações. • Implantes dentários são contraindicados. • Pausas na medicação (“drug holidays”) são controversas.

Resumindo, a prevenção da MRONJ passa pelos seguintes pontos (Poxleitner et al., 2017):

- Explicar claramente os riscos de surgir MRONJ e a necessidade de uma higiene oral eficaz;
- Avaliação dentária rigorosa incluindo Rx, antes do início do tratamento antirreabsortivo;

- Se possível fazer tratamentos conservadores. Fazer intervenções cirúrgicas antes do início do tratamento;
- Os tratamentos invasivos, incluindo extrações dentárias devem ser acompanhados de antibióticos e CHX, peri e pós-operatórios. As feridas devem ser encerradas por primeira intenção;
- Deve-se procurar que o doente deixe de fumar e mantenha controladas doenças sistêmicas (p.e. diabetes);
- Deve-se pedir ao médico assistente que verifique regularmente a necessidade de manter o tratamento com estas drogas.

2.5. Implantes dentários no tratamento com medicação antirreabsortiva

A colocação de implantes dentários, a remoção dos mesmos, a peri-implantite e o uso de bifosfonatos orais após a colocação de implantes têm sido relatados como possíveis desencadeantes para o desenvolvimento de MRONJ em pacientes com osteoporose ou oncológicos (Romero-Ruiz et al., 2020).

A AAOMS (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) considera o risco de MRONJ após cirurgia de colocação de implantes comparável ao risco associado ao de extração dentária (Ruggiero et al., 2022).

As diferenças e os graus de risco para o desenvolvimento de MRONJ com estes eventos relacionados aos implantes ainda não foram totalmente definidos, devido à limitação de dados científicos e clínicos. Contudo, com base nos dados atuais, a via de administração (oral vs intravenosa), a dose (baixa vs alta), a duração (curto prazo vs longo prazo) e o local cirúrgico (maxila vs mandíbula ou áreas posteriores vs anteriores) podem estar associados ao desenvolvimento de MRONJ desencadeado por eventos relacionados a implantes (Yamamoto et al., 2018).

A AAOMS propôs que o risco de desenvolvimento de MRONJ em tratamento com implantes é considerado comparável ao risco associado à extração dentária. Os procedimentos cirúrgicos relacionados a implantes estão contraindicados em pacientes oncológicos que recebem agentes antirreabortivos em altas doses. Por outro lado, o tratamento com implantes pode ser permitido sem uma pausa no medicamento em

pacientes com osteoporose que estão a fazer medicação com bifosfonatos ou denosumab (Ruggiero et al., 2022).

Em particular, a AAOMS recomendou que informações clínicas sobre a possível falha do implante com o risco de desenvolvimento de BRONJ (osteonecrose dos maxilares relacionada a bifosfonatos) sejam fornecidas quando o tratamento com o implante for realizado em pacientes com osteoporose que fazem BFs orais por menos de 4 anos e que não apresentem outros fatores de risco. Em contraste, não existem dados científicos para recomendações clínicas sobre o tratamento de implantes em pacientes com osteoporose que tomam BFs orais por menos de 4 anos com outros fatores de risco e por mais de 4 anos com ou sem qualquer fator de risco (Kawahara et al., 2021).

Portanto, o plano de tratamento com implantes deve ser cauteloso e bem planeado em pacientes com osteoporose que tomam BFs orais por mais de 4 anos, por menos de 4 anos, ou pacientes com osteoporose que recebam denosumab, independentemente do período de administração (Kawahara et al., 2021).

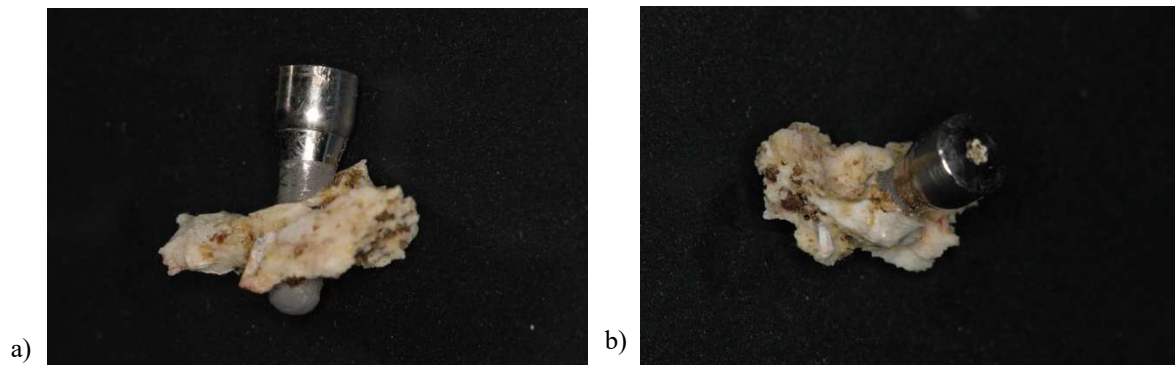


Figura 7 (a e b) - Fotografias de um implante removido juntamente com o osso necrótico sequestrado, evidenciando uma falha em bloco e, conseqüentemente, o insucesso do procedimento (Prof. Doutor António Mano Azul).

2.5.1. Resumo de algumas revisões sistemáticas

De acordo com uma revisão sistemática realizada por Schmitt et al., 2019, em 18 estudos sobre implantes em pacientes a fazer terapia antirreabsortiva. A taxa de sobrevivência de implantes variou de 92,86% a 100% em pacientes com a fazer terapia com antirreabsortivos (devido à osteoporose). As conclusões retiradas deste estudo foram:

- As taxas de sobrevivência dos implantes em pacientes que tomam bifosfonatos (BPs) devido à osteoporose são comparáveis às dos pacientes que não tomam BPs.

- O risco de desenvolver osteonecrose é maior em pacientes com doenças malignas que são tratados com terapia intravenosa de bifosfonatos. Com base nos dados atuais, se um tratamento com implante for considerado, ele deve ser recomendado apenas para pacientes com osteoporose. No entanto, como não existem dados de longo prazo sobre o sucesso de implantes nesse grupo de pacientes, o risco potencial de uma necrose tardia devido a um implante ainda deve ser considerado.

- Antes de considerar a colocação de um implante, é imperativo ter em consideração todas as condições médicas e fatores de risco do paciente, bem como a frequência, duração, dosagem e a forma de administração dos medicamentos antirreabsortivos.

- Se existir uma boa alternativa protética aceitável em casos de histórico de osteonecrose no paciente afetado e necessidade de aumento da densidade óssea para viabilizar a colocação do implante, deve ser evitado o tratamento com o mesmo.

Segundo Papadakis et al. (2021), a colocação de implantes em pacientes que fazem uso de antirreabsortivos intravenosos constitui uma contraindicação absoluta. Num estudo conduzido por Marcato et al. (2021), que analisou as diferentes vias de administração de bifosfonatos, verificou que os pacientes em tratamento oral apresentavam uma maior taxa de sobrevivência dos implantes (com 5 falhas em 423 implantes), resultando numa taxa de sucesso de 98,8%.

Numa revisão sistemática realizada por Sher et al. (2021), é sugerido que o risco de desenvolvimento de MRONJ após a colocação de implantes existe em pacientes com histórico de uso de bifosfonatos, quer seja para o tratamento de osteoporose ou de malignidades. Após a análise de 830 pacientes expostos a bifosfonatos, num total de 2841 implantes avaliados, foram diagnosticados 102 casos de MRONJ, com uma incidência aproximada de 12,3%. Em contrapartida, os pacientes tratados com denosumab para osteoporose parecem apresentar um menor risco de desenvolver MRONJ após a colocação de implantes, tendo sido identificados apenas um caso entre 212 pacientes submetidos a esse tratamento, o que sugere um risco estimado de 0,5% com o uso do denosumab. Desde 2011, mais de 190 milhões de prescrições de bifosfonatos foram feitas em todo o mundo, sendo a osteoporose a principal indicação. Aproximadamente 95% dos casos de osteonecrose relatados nesse período estão associados a doses elevadas administradas por via intravenosa, enquanto apenas 5% ocorreram em pacientes que receberam administração oral (Ferreira et al., 2020).

Num estudo conduzido por Nisi et al. (2020), 15 pacientes sintomáticos diagnosticados com MRONJ foram submetidos a tratamento cirúrgico. Desses, 8 utilizavam antirreabsortivos para osteoporose, 6 pacientes oncológicos estavam em tratamento com zoledronato e 1 paciente fazia uso do denosumab. O protocolo cirúrgico incluiu a remoção do implante afetado, osteotomia, desbridamento do tecido mole e curetagem óssea, com um follow-up de 12 meses após a cirurgia. Foram analisados 40 implantes e verificou-se a presença de MRONJ em 29 desses implantes. O protocolo cirúrgico resultou numa regeneração completa em 86,7% dos casos, com uma taxa de 100% para os casos de MRONJ na maxila (Nisi et al., 2020).

Escobedo et al, numa revisão de bibliografia e casos clínicos, avaliou a relação entre a cirurgia de implantes e a osteonecrose (osteonecrose estimulada pela cirurgia - ISTO) quando ocorre logo após a colocação do implante (entre 2 a 10 meses) e a osteonecrose “estimulada pela presença do implante (IPTO) quando se desenvolve após um ano. De 11 artigos, avaliados, 9 foram selecionados para a revisão, identificando-se 74 casos relacionados ao desenvolvimento de osteonecrose por IPTO, um número significativamente maior em comparação com os 27 casos relacionados com a osteonecrose por ISTO. Escobedo verificou também que a duração do tratamento com antirreabsortivos (tanto oral como intravenosos) foi maior nos casos de IPTO (Escobedo et al., 2019).

Os autores OTTO et al. (2023), Papadakis et al. (2021) e Ferreira et al. (2020), concordam e recomendam a profilaxia antibiótica, aliada a retornos frequentes, como uma estratégia eficaz para minimizar o risco de desenvolvimento de MRONJ e garantir a instalação segura de implantes. Medidas preventivas são essenciais durante o planeamento, incluindo a interrupção temporária do uso de bifosfonatos, a profilaxia antibiótica e a uma reabilitação protética adequada. Em pacientes com doenças benignas, a escolha do “drug holiday” (pausa na medicação), poderá ser, em alguns casos, uma estratégia viável.

Segundo Sher et al. (2021), todos os pacientes com histórico de uso de antirreabsortivos devem ser considerados em risco de desenvolver MRONJ. É essencial realizar uma anamnese detalhada, procurar informações sobre as condições sistêmicas e locais, a medicação utilizada, a via de administração e a duração do tratamento, avaliando sempre o risco de forma individual.

Após essa avaliação, os pacientes que já usaram medicação antirreabsortiva e os que irão iniciar o tratamento, devem ser devidamente informados e dar o seu consentimento. Embora o risco de desenvolver osteonecrose associado à osteointegração de implantes em pacientes com doenças ósseas benignas seja limitado, ele não deverá ser menosprezado (Sher et al., 2020).

Tabela 6- Resultados de 7 artigos selecionados entre 2019-2023, de acordo com os objetivos de pesquisa deste trabalho.

Título e Autores	Ano	Delineamento	Objetivos	Conclusões
Clinical and Radiographic Outcomes of Dental Implants in Patients Treated with Antiresorptive Drugs: A Consecutive Case Series (Otto et al.)	2023	Série de casos clínicos	Investigar o resultado clínico de cirurgias de implantes em pacientes tratados com medicamentos antirreabsortivos, e determinar se é seguro colocar implantes nesses pacientes.	Resultados a longo prazo não puderam ser comprovados. Fazer uso de profilaxia antibiótica e períodos mais frequentes de retorno são recomendados para colocação segura dos implantes.
Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review (Granate-Marques A. et al.)	2019	Revisão sistemática	Determinar se os tratamentos com bifosfonatos ou outros agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos influenciam no sucesso de cicatrização e/ou tratamentos de implante.	A literatura sobre o tema é limitada. O risco de osteonecrose associado à cicatrização ou colocação de implantes em pacientes com doenças ósseas benignas é reduzido, mas real. Deve ser considerado, especialmente nas regiões posteriores da mandíbula, quando o tratamento com bifosfonatos ultrapassa três anos e há uso concomitante de corticosteroides.
Success Rate and Safety of Dental Implantology in Patients Treated With Antiresorptive Medication: A Systematic Review (Papadakis I. et al.)	2021	Revisão sistemática	Verificar se a colocação de implantes em pacientes a realizar tratamento com antirreabsortivos está associada a uma maior taxa de falha e se a presença de implantes constitui um fator de risco para o desenvolvimento de MRONJ.	Devido à baixa qualidade dos estudos, não foi possível estabelecer uma relação clara. O risco de MRONJ como complicação inicial ou tardia não foi conclusivo. Pacientes que utilizam medicamentos intravenosos continuam a ser uma contraindicação absoluta, sendo necessário avaliar o risco individual de cada caso. Para pacientes com doenças benignas, a profilaxia antibiótica, e em alguns casos a interrupção temporária do medicamento (“drug holiday”), podem ser estratégias a considerar.

Dental Implant Placement in Patients with a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review (Sher J. et al.)	2021	Revisão sistemática	Analisar a segurança na colocação de implantes em pacientes com histórico de terapêutica com antirreabsortivos e antiangiogênicos.	Não existem dados concretos na literatura sobre a segurança de instalar implantes em indivíduos com antecedentes de uso de antirreabsortivos e antiangiogênicos. Qualquer paciente com este tipo de historial deve ser considerado como tendo um potencial risco acrescido para o desenvolvimento de MRONJ.
Oral Rehabilitation 2020 with Dental Implants and the Importance of a Preventive Evaluation for Osteonecrosis of the Jaws Associated with Medications (Ferreira G.Z. et al)	2020	Relato de caso	Analisar os riscos de osteonecrose em pacientes submetidos a implantes dentários enquanto utilizam bifosfonatos. Explorar os fatores de risco locais e sistêmicos, discutir possíveis estratégias de prevenção e apresentar um caso clínico.	A utilização de bifosfonatos está claramente associada a um risco aumentado de desenvolvimento de MRONJ. A duração do tratamento e a via de administração são fatores de risco diretamente relacionados. O trauma ósseo durante a colocação de implantes é igualmente um fator de risco significativo. Medidas preventivas, como a suspensão temporária do uso de bifosfonatos, profilaxia antibiótica e uma reabilitação protética adequada, são fundamentais na fase de planeamento.
Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients Related to Dental Implants (Nisi M. et al)	2020	Série de casos clínicos	Apresentar casos clínicos de pacientes com peri-implantite associada a MRONJ, descrevendo a condição inicial e os resultados obtidos com o tratamento cirúrgico.	O tratamento cirúrgico parece ter um impacto positivo em casos de MRONJ associados a peri-implantite, com uma taxa de sucesso de 86,7% no total dos casos e 100% na maxila. A monitorização e prevenção são essenciais para pacientes em tratamento com antirreabsortivos, uma vez que a peri-implantite associada a MRONJ pode surgir mesmo na ausência de eventos traumáticos.
Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature (Escobedo M.F . et al)	2019	Série de casos clínicos e revisão de literatura	Analisar as características da osteonecrose induzida pela presença de implantes (IPTO) e identificar possíveis diferenças em relação à osteonecrose provocada por cirurgia de colocação de implantes (ISTO).	É possível o desenvolvimento de osteonecrose em pacientes com implantes sob carga, devido ao uso de medicação antirreabsortiva. A ocorrência de fraturas mandibulares está associada a um risco acrescido em pacientes onde a presença de implantes em carga funcional não está correlacionada com MRONJ.

Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws. A systematic review (Sshmitt et al)	2019	Revisão sistemática	18 estudos sobre implantes em pacientes a fazer terapia antirreabsortiva. A taxa de sobrevivência de implantes variou de 92,86% a 100% em pacientes com a fazer terapia com antirreabortivos (devido à osteoporose)	Implantes são seguros para pacientes com osteoporose em tratamento com bifosfonatos, mas não são recomendados para doenças malignas devido ao alto risco de osteonecrose. Evidência limitada.
--	------	---------------------	---	---

2.5.2. Estudos recentes em relação à colocação de implantes e bifosfonatos

Os BFs inibem a atividade dos osteoclastos, reduzem o risco de osteoporose e promovem a osteogênese devido à sua estrutura molecular. No entanto, apresentam menor biodisponibilidade quando administrados por via oral ou intravenosa, o que levou ao desenvolvimento de métodos de administração local como alternativa (McDonald et al., 2022).

Um estudo in vivo com implantes de titânio revestidos com hidroxiapatite aplicada com spray revelou um aumento da fixação mecânica e da densidade óssea peri-implantar devido à adição de BFs ao revestimento de hidroxiapatite. Através de várias vias de sinalização, o ranelato de estrôncio e a sinvastatina inibem a reabsorção óssea e promovem formação óssea. Isto melhora de forma eficaz o microambiente ósseo local, em que o implante contém elevadas concentrações de ranelato de estrôncio e sinvastatina para aumentar a osteointegração em pacientes com osteoporose (Alshimaysawee et al., 2023).

Recentemente, foi desenvolvida uma interface bioativa inorgânica-orgânica carregada com um novo fármaco anti-osteoporose (metilenodifosfonato de tecnécio, $^{99}\text{Tc-MDP}$) com propriedades anti-osteoporóticas. O substrato utilizado foi uma liga de titânio porosa impressa em três dimensões (3D) com hidrogel de poloxâmero 407 orgânico sensível à temperatura e tem demonstrado grande potencial na engenharia biomédica e farmacêutica devido à sua adaptabilidade a diversos materiais e à capacidade de criar estruturas complexas de forma eficiente (Alshimaysawee et al., 2023).

Em concentrações elevadas ou após libertação súbita de bifosfonatos (BFs), tanto osteoclastos quanto osteoblastos podem sofrer apoptose. A técnica de eletrodeposição por

pulsos permite uma libertação mais controlada e lenta do zoledronato, sendo ideal para revestir e incorporar o fármaco. Em superfícies revestidas com esta técnica, os osteoblastos proliferam e diferenciam-se de forma osteogénica, sem inibir significativamente os osteoclastos. Isto pode melhorar a formação óssea e reduzir a reabsorção óssea relacionada com a osteoporose em implantes de magnésio (Wan et al., 2021).

2.5.3. Alternativas em fase de estudo

Terapia com Oxigénio Hiperbárico

Num ensaio clínico randomizado conduzido por Freiburger et al., foi avaliado o uso do oxigénio hiperbárico (HBO) como complemento ao tratamento cirúrgico e não cirúrgico, em conjunto com antibioticoterapia, para tratar a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (MRONJ). O estudo revelou que a HBO promoveu melhorias na cicatrização de feridas, redução da dor e maior qualidade de vida em comparação com o grupo que recebeu apenas o tratamento cirúrgico convencional e antibioticoterapia. No entanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que se refere à cicatrização completa da gengiva. Assim, a utilização da HBO como tratamento isolado para a MRONJ não pode ser recomendada até que existam mais evidências científicas a sustentar a sua eficácia (Yarom et al., 2019).

Probióticos

Atualmente, os probióticos também estão a ser explorados como uma alternativa promissora no campo da saúde óssea. Estes microrganismos desempenham um papel essencial na microbiota humana, contribuindo para a inibição de agentes patogénicos prejudiciais, promovendo o equilíbrio do tecido ósseo, auxiliando na regeneração dos tecidos e modulando as respostas imunológicas e inflamatórias. Em relação à osteointegração de implantes, observou-se que os probióticos podem oferecer efeitos positivos. Desta forma, os probióticos revelam um potencial significativo para melhorar a cicatrização tanto de tecidos moles como duros, favorecer o equilíbrio ósseo e prevenir doenças peri-implantares. Contudo, mais estudos são necessários para aprofundar o conhecimento sobre os benefícios dos probióticos nesta área (Xu et al., 2023).

Terapia fotodinâmica

A terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT) surge como uma opção coadjuvante no tratamento da osteonecrose, combinando luz laser com um corante fotossensibilizador que, ao ser ativado, produz espécies reativas de oxigênio (ROS), resultando na redução e morte microbiana. Esta terapia tem a vantagem de não induzir resistência bacteriana, sendo indicada em casos de infecção ou supuração. O procedimento utiliza um agente cromóforo, como o azul de metileno, que atrai a luz laser de baixa potência, iniciando uma reação fotoquímica que danifica componentes celulares essenciais e compromete irreversivelmente as atividades metabólicas, levando à morte bacteriana. A eficácia da aPDT deve-se à utilização de laser de baixa potência, que garante alta eficiência e precisão (Ribeiro et al., 2021).

O desenvolvimento da MRONJ ainda apresenta incertezas quanto à sequência de eventos entre necrose e infecção, embora seja evidente a presença de microrganismos do biofilme na superfície do osso necrosado. Nesse contexto, a terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), que tem demonstrado eficácia antimicrobiana, surge como uma terapia adjuvante promissora. Estudos mostram que pacientes tratados apenas com a aPDT, ou associada à fotobiomodulação, apresentaram melhoria clínica, com controle da infecção, reparo da mucosa, ausência de sinais de osso necrótico e alívio da dor (Ribeiro et al., 2021).

A aPDT destaca-se por ser uma alternativa local não invasiva, eficaz contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, vírus, parasitas e fungos, sem causar resistência microbiana ou efeitos colaterais significativos em comparação com a antibioticoterapia sistêmica. A sua aplicação em várias sessões tem mostrado bons resultados, sendo uma opção segura, especialmente para pacientes geriátricos ou com saúde fragilizada (Ribeiro et al., 2021).

L-PRF

O uso de membranas de fibrina ricas em plaquetas e leucócitos (L-PRF) tem-se destacado como uma solução promissora para o tratamento da MRONJ (Cano-Duran et al., 2017). O L-PRF, uma segunda geração de concentrado de plaquetas para aplicação tópica, é um produto autólogo derivado do sangue do próprio paciente, podendo ser obtido de forma rápida e a baixo custo. Estes concentrados de plaquetas atuam liberando fatores de crescimento diretamente no local do tratamento, o que auxilia na regeneração óssea e na cicatrização de tecidos moles (Norholt et al., 2016).

Kim et al. (2014) documentaram o uso de L-PRF no tratamento de 34 pacientes com OMAM associada ao uso de bifosfonatos, observando uma resolução completa em 26 casos (76%), uma resolução tardia em 6 casos (18%) e ausência de resolução em 2 casos (6%). Num outro estudo, Maluf et al. (2018) relataram a cura total em dois casos de OMAM associada ao uso de denosumab, tratados com desbridamento ósseo em combinação com a aplicação de L-PRF. Contudo, mais pesquisas são necessárias para compreender plenamente a eficácia deste tratamento em casos induzidos por denosumab (Maluf et al., 2018).

Além disso, Tenore et al. (2020) mostraram que os resultados são significativamente melhores quando o tratamento cirúrgico é combinado com L-PRF, reforçando o potencial do método. Assim, o uso de L-PRF tem-se revelado eficaz em muitos casos, podendo ser considerado uma alternativa terapêutica viável para a MRONJ.

3. Conclusão

A utilização de implantes dentários endósseos em pacientes sob medicação antirreabsortiva é um tema que ainda gera controvérsia entre os vários autores. Estudos recentes indicam que a colocação de implantes pode ser uma opção viável para estes pacientes, mas exige um acompanhamento rigoroso e contínuo.

De forma geral, a colocação de implantes é considerada segura em pacientes com doenças benignas que recebem terapias antirreabsortivas por via oral e em doses baixas. Contudo, este procedimento é geralmente desaconselhado em pacientes que tomam bifosfonatos (BFs) por via intravenosa ou que apresentam doenças malignas, devido ao aumento do risco de complicações, como a osteonecrose dos maxilares (MRONJ).

Antes da cirurgia, é essencial que o médico dentista faça uma análise completa da história clínica do paciente, avaliando antecedentes médicos e fatores de risco, para otimizar a intervenção e aumentar as probabilidades de sucesso dos implantes. O consentimento informado do paciente é igualmente indispensável, garantindo que este compreenda os riscos potenciais.

Durante a intervenção cirúrgica, técnicas minimamente invasivas, como a ausência de elevação de retalho, são fundamentais para reduzir o risco de infeções e complicações pós-operatórias. No pós-operatório, a administração de antibióticos e bochechos com clorexidina demonstram ser estratégias eficazes para prevenir infeções e facilitar a cicatrização dos tecidos. A manutenção de uma higiene oral rigorosa deve ser continuamente enfatizada, uma vez que desempenha um papel crucial no sucesso a longo prazo dos implantes.

Finalmente, a necessidade de estudos adicionais sobre os efeitos a longo prazo dos medicamentos antirreabsortivos no sucesso dos implantes dentários é evidente. Investigações futuras devem focar-se na identificação de protocolos específicos que permitam uma abordagem personalizada e segura para estes pacientes, contribuindo para uma prática clínica mais consistente e baseada em evidências.

4. Bibliografia

- AlRowis, R., Aldawood, A., AlOtaibi, M., Alnasser, E., AlSaif, I., Aljaber, A., & Natto, Z. (2022). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A review of pathophysiology, risk factors, preventive measures and treatment strategies. *Saudi Dental Journal*, *34*(2), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2022.01.003>
- Alshimaysawee, S., Obaid, R. F., Al-Gazally, M. E., Ramírez-Coronel, A. A., & Bathaei, M. S. (2023). Recent advancements in metallic drug-eluting implants. *Pharmaceutics*, *15*(1), 223. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010223>
- Anitua, E., Alkhraisat, M., & Eguia, A. (2024, junho 4). Clinical performance of implant-supported prostheses in the rehabilitation of patients previously treated for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ): A systematic review. *Cureus*, *16*(6), e61658. <https://doi.org/10.7759/cureus.61658>
- Barbosa, J. S., Almeida Paz, F. A., & Santos Braga, S. (2021). Bisphosphonates, old friends of bones and new trends in clinics. *Journal of Medicinal Chemistry*, *64*(3), 1260-1282. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c01292>
- Baron R, Ferrari S, Russell RG (2011) Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* *48*(4):677–692. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>
- Barrett, J., Worth, E., Bauss, F., et al. (2004). Ibandronate: A clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *Journal of Clinical Pharmacology*, *44*, 951-965.
- Branemark, P.-I. (1983). Osseointegration and its experimental background. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, *50*(3), 399–410. [https://doi.org/10.1016/S0022-3913\(83\)80101-2](https://doi.org/10.1016/S0022-3913(83)80101-2)
- Cano-Durán, J. A., et al. (2017). The role of leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *9*(8), e1051.
- Chapurlat, R. D., & Delmas, P. D. (2006). Drug insight: bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, *2*(4), 211-219.
- Chaves, R. A. da C., Queiroz, T. P., Faloni, A. P. de S., Órfão, A. M. A., & Betoni-Júnior, W. (2018). Bifosfonatos e denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a Implantodontia. *Revista Brasileira Multidisciplinar*, *21*(2), 66-80.
- Chen, J. S., & Sambrook, P. N. (2011). Antiresorptive therapies for osteoporosis: A clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*, *8*(2), 81–91.
- Coppla, F. M., et al. (2023). Osteonecrosis associated with bisphosphonates and its relationship with dental implants: Literature review. *Brazilian Journal of Health Review*.
- Cremers, S. C. L. M., Pillai, G., & Papapoulos, S. E. (2005). Pharmacokinetics-pharmacodynamics of bisphosphonates. *Clinical Pharmacokinetics*, *44*, 551-570.
- Cremers, S., Drake, M. T., Ebetino, F. H., Bilezikian, J. P., & Russell, R. G. G. (2019). Pharmacology of bisphosphonates. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *85*(6), 1052–1062. <https://doi.org/10.1111/BCP.13867>

de Avila, E. D., van Oirschot, B. A., & van den Beucken, J. J. J. P. (2020). Biomaterial- based possibilities for managing peri-implantitis. *Journal of Periodontal Research*, 55(2), 165–173. <https://doi.org/10.1111/JRE.12707>

De Sarro, A., & Minutoli, L. (2012). Pharmacology: Mechanism of action of bisphosphonates. In F. S. De Ponte (Ed.), **Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: A multidisciplinary approach** (pp. 13-29). Springer-Verlag Italia. https://doi.org/10.1007/978-88-470-2083-2_2

Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina*, 57(5). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57050464>
Deguchi, M., Tsuji, S., Katsura, D., Kasahara, K., Kimura, F., & Murakami, T. (2021). Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. *Medicina*, 57(5). <https://doi.org/10.3390/MEDICINA57050464>

Dhesy-Thind, S., Fletcher, G. G., Blanchette, P. S., et al. (2017). Use of adjuvant bisphosphonates and other bone-modifying agents in breast cancer: A Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 35(18), 2062-2081.

Fallon, M., Giusti, R., Aielli, F., Hoskin, P., Rolke, R., Sharma, M., & Ripamonti, C. I. (2018). Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*, 29, iv166–iv191. <https://doi.org/10.1093/ANNONC/MDY152>

Fassio, A., Bertoldo, F., Idolazzi, L., Viapiana, O., Rossini, M., & Gatti, D. (2017). Drug-induced osteonecrosis of the jaw: The state of the art. *Reumatismo*, 69(1), 9-15.

Fernandes, C., Leite, R. S., & Lanças, F. M. (2005). Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Quimica Nova*, 28(2), 274-280.

Fiorillo, L., Cicciù, M., Tözüm, T. F., D’Amico, C., Oteri, G., & Cervino, G. (2022). Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review. *BMC Oral Health*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/S12903-022-02330-Y>

Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H. B., Kraft, K. H., Stolp, B. W., Moon, R. E., & Piantadosi, C. A. (2012). What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1573–1583. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2012.04.001>

Greenwood, M., & Corbett, I. (2013). Protocol for surgical dental treatment of patients taking bisphosphonates. In M. Greenwood & I. Corbett (Eds.), *Dental Emergencies* (pp. 217-220). Chichester, UK: Wiley-Blackwell.

Guillaume, B. (2016). *Dental implants: A review*. *Morphologie*, 100(331), 189-198. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2016.02.002>

Gupta, R., Gupta, N., & Kurt K. Weber, D. (2022). Dental Implants. *Bioceramics Calcium Phosphate*, 115–130. <https://doi.org/10.1201/9781351070133>

Hasegawa, T., Kawakita, A., Ueda, N., et al. (2017). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: Can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ? *Osteoporosis International*, 28, 2465-2473.

- Hayashida, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., Kojima, Y., et al. (2020). Drug holiday clinical relevance verification for antiresorptive agents in medication-related osteonecrosis cases of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 38(1), 126-134. <https://doi.org/10.1007/s00774-019-01035-7>
- Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., et al. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243–1251
- Hinson, A. M., Siegel, E. R., & Stack, B. C., Jr. (2015). Temporal correlation between bisphosphonate termination and symptom resolution in osteonecrosis of the jaw: A pooled case report analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 73(1), 53-62.
- Ilyas, Z., & Camacho, P. M. (2019). Rare adverse effects of bisphosphonate therapy. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 26(6), 335-338.
- Karna, H., Gonzalez, J., Radia, H. S., et al. (2018). Risk-reductive dental strategies for medication-related osteonecrosis of the jaw among cancer patients: A systematic review with meta-analyses. *Oral Oncology*, 85, 15–23.
- Karoussis, I., Salvi, G., Heitz-Mayfield, L., Brägger, U., Hämmerle, C., & Lang, N. (2009). History of treated periodontitis and smoking as risks for implant therapy. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 24, 39-68.
- Kates, S. L., & Ackert-Bicknell, C. L. (2016). How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury*, 47, S65–S68. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(16\)30015-8](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(16)30015-8)
- Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Considerações clínicas sobre a osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos: Uma revisão abrangente da literatura. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 47. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0>
- Kennel, K. A., & Drake, M. T. (2009). Adverse effects of bisphosphonates: Implications for osteoporosis management. *Mayo Clinic Proceedings*, 84(7), 632-638.
- Kohal, R. J., Bächle, M., Att, W., Chaar, S., Altmann, B., Renz, A., & Butz, F. (2013). Osteoblast and bone tissue response to surface modified zirconia and titanium implant materials. *Dental Materials*, 29(7), 763–776. <https://doi.org/10.1016/J.DENTAL.2013.04.003>
- Krupa, K. N., Parmar, M., & Delo, L. F. (2024). Romosozumab. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Atualizado em 19 de julho de 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585139/>
- Kołodziejaska, B., Stępień, N., & Kolmas, J. (2021). The Influence of Strontium on Bone Tissue Metabolism and Its Application in Osteoporosis Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(12), 22. <https://doi.org/10.3390/IJMS22126564>
- Liamis, G., Milionis, H. J., & Elisaf, M. (2009). A review of drug-induced hypocalcemia. *Bone and Mineral Metabolism**, 27, 635-642.
- Limones, A., Sáez-Alcaide, L. M., Díaz-Parreño, S. A., et al. (2020). Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab vs. zoledronic

acid: A systematic review and meta-analysis. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 25, e326–e336.

Lyu, H., Jundi, B., Xu, C., Tedeschi, S. K., Yoshida, K., Zhao, S., Nigwekar, S. U., Leder, B. Z., & Solomon, D. H. (2019). Comparison of Denosumab and Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1753–1765. <https://doi.org/10.1210/JC.2018-02236>

Lobato, J. V., Rodrigues, J. M., Cavaleiro, M. V., et al. (2007). Maxilla osseous sequester and oral exposure: Effects of the treatment of multiple myeloma with bisphosphonates. *Acta Médica Portuguesa*, 20(3), 185–192.

Luciano, D. M. A., & Dominguet, M. H. L. (2018). Osteonecrose dos ossos maxilares por uso de bifosfonato. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, 16(1), 1.

Maluf, G., Caldas, R. J., & Santos, P. S. S. (2018). Use of leukocyte-and platelet-rich fibrin in the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(1), 88-96.

Marcato, F. R. B., et al. (2021). Osseointegrated implants in the scenario of osteonecrosis occurrence with the use of bisphosphonates: A descriptive review of clinical studies. *MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences*, 27-33.

Marx, R. E. (2014). A decade of bisphosphonate bone complications: What it has taught us about bone physiology. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 29, e247.

McDonald, C. L., Lemme, N. J., Testa, E. J., Aaron, R., Hartnett, D. A., & Cohen, E. M. (2022). Bisphosphonates in total joint arthroplasty: A review of their use and complications. *Arthroplasty Today*, 14, 133–139.

Nicolatou-Galitis, O., Kouri, M., Papadopoulou, E., Vardas, E., Galiti, D., Epstein, J. B., Elad, S., Campisi, G., Tsoukalas, N., Bektas-Kayhan, K., Tan, W., Body, J. J., Migliorati, C., & Lalla, R. V.; MASCC Bone Study Group. (2019). Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: A systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 27, 383-394.

Niimi, R., Kono, T., Nishihara, A., Hasegawa, M., Kono, T. & Sudo, A. (2018) Rebound-associated vertebral fractures after discontinuation of denosumab for the treatment of maxillitis. *Osteoporos. Int.*, 29, 769-772.

Nisi, M., et al. (2020). Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients related to dental implants. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 31(4), 1037-1041.

Nørholt, S. E., & Hartlev, J. (2016). Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: A prospective study of 15 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 45(10), 1256-1260.

Ohishi, T., & Matsuyama, Y. (2018). Minodronate for the treatment of osteoporosis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 14, 729-739.

Palla, B., Anderson, J., Miloro, M., Moles, S., & Callahan, N. (2023). Romosozumab-associated medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases*, 9, 100318. <https://doi.org/10.1016/j.omsc.2023.100318>

- Palmisano, B., Spica, E., Remoli, C., et al. (2019). RANKL inhibition in fibrous dysplasia of bone: A preclinical study in a mouse model of the human disease. *Journal of Bone and Mineral Research*, 34(12), 2171.
- Papadakis, I., et al. (2021). Success rate and safety of dental implantology in patients treated with antiresorptive medication: A systematic review. *Journal of Oral Implantology*, 47(2), 169-180.
- Papapoulos, S. E. (2001). Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. In R. Marcus, D. Feldman, & J. Kelsey (Eds.), **Osteoporosis** (2nd ed., pp. 1234-1255). Academic Press.
- Patel, N., & Seoudi, N. (2024). Management of medication-related osteonecrosis of the jaw: An overview of national and international guidelines. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62(12), 899–908. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2024.08.008>
- Poxleitner, P., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. (2017). The prevention of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(5), 63–69
- Ramaglia, L., Guida, A., Iorio-Siciliano, V., Cuozzo, A., Blasi, A., & Sculean, A. (2018). Stage-specific therapeutic strategies of medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review and meta-analysis of the drug suspension protocol. *Clinical Oral Investigations*, 22(2), 597-615.
- Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018a). Osteonecrosis of the jaws: A review and update in etiology and treatment. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, 84(1), 102-108. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>
- Roelofs, A. J., et al. (20anos). Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(3), 606-616.
- Rogers, M. J., Mönkkönen, J., & Munoz, M. A. (2020). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. **Bone**, 139, 115493.
- Romero-Ruiz, M. M., Romero-Serrano, M., Serrano-González, A., Serrera-Figallo, M. A., Gutiérrez-Pérez, J. L., & Torres-Lagares, D. (2020). Proposal for a preventive protocol for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 59, e24197. <https://doi.org/10.4317/medoral.24197>
- Rosella, D., Papi, P., Giardino, R., Cicalini, E., Piccoli, L., & Pompa, G. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *Journal of the International Society of Preventive & Community Dentistry*, 6, 97-104.
- 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., et al. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 119-130. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4477.2009.00213.x>

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). *Medication-related osteonecrosis of the jaw – 2022 update: Position paper*. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons.

Russell, R. G. G. (2007). Determinants of structure-function relationships among bisphosphonates. *Bone**, 40(Supplement 1), S21-S25.

Russmueller, G., Seemann, R., Weiss, K., et al. (2016). The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces spp.* infection. *Scientific Reports*, 6, 31604.

Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., et al. (2017). Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *The New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417-1427.

Şahin, O., Akan, E., Tatar, B., Ekmekçiöğlü, C., Ünal, N., & Odabaşı, O. (2022). Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 88(6), 613–620. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2021.04.004>

Santos, M. M. C., et al. (2021). *Osseointegrated implants: A comprehensive review*. MedNEXT Journal of Medical and Health Sciences, 24–30.

Schiødt, M., Ottesen, C., Madsen, S., Nielsen, E., Sand, L., & Gjoedesen, C. (2017). Risk of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction of 270 teeth with alveolectomy and primary surgical closure in 111 patients on antiresorptive treatment. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46, 113.

Schmitt, C. M., Buchbender, M., Lutz, R., & Neukam, F.-W. (2018). Oral implant survival in patients with bisphosphonate (BP)/antiresorptive and radiation therapy and their impact on osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *European Journal of Oral Implantology*, 11(Suppl 1), S93-S111.

Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme. (2024). *Oral health management of patients at risk of medication-related osteonecrosis of the jaw: Supplement March 2024*. NHS Education for Scotland. Disponível em <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/medication-related-osteonecrosis-of-the-jaw/>

Sher, J., et al. (2021). Dental implant placement in patients with a history of medications related to osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Journal of Oral Implantology*, 47(3), 249-268.

Shibahara, T. (2019). Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 247(2), 75–86. <https://doi.org/10.1620/tjem.247.75>

Silva, L. F., Pereira, A. A., Santos, M. J., & Souza, R. M. (2016). Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Literature review. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 20(1), 9-17.

Srivastava, A., Nogueras Gonzalez, G. M., Geng, Y., & outros. (2021). Medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated concurrently with antiresorptive and antiangiogenic agents: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Immunotherapy and Precision Oncology*, 4(4), 196–207.

- Taguchi, A., Uemura, Y., Imai, T., Tanaka, S., Ohta, H., Nakamura, T., Orimo, H., Sugimoto, T., Soen, S., Shiraki, M., & Adequate Treatment of Osteoporosis Research Group. (2019). Incidence of osteonecrosis of the jaw in Japanese osteoporosis patients taking minodronic acid. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 37(5), 886-892.
- Tsourdi, E., Langdahl, B., Cohen-Solal, M., Aubry-Rozier, B., Eriksen, E. F., Guañabens, N., et al. (2017). Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: A systematic review and position statement by ECTS. *Bone*, 105, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2017.08.003>
- Turner, B., Ali, S., Pati, J., et al. (2016). Retrospective audit: Does prior assessment by oral and maxillofacial surgeons reduce the risk of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bone-targeted therapies for metastatic cancers to the skeleton? Part II. *Urologic Nursing*, 36, 117-133.
- Vescovi P (2012) Bisphosphonates and osteonecrosis: an open mat- ter. *Clin Cases Miner Bone Metab* 9(3):142–144
- Vilela-Carvalho, L. N., Tuany-Duarte, N., Andrade-Figueiredo, M., & López-Ortega, K. (2018). Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. *Revista CES Odontología*, 31(2), 48-63.
- Wan, P., Wang, W., Zheng, L., Qin, L., & Yang, K. (2021). One-step electrodeposition synthesis of bisphosphonate loaded magnesium implant: A strategy to modulate drug release for osteoporotic fracture healing. *Journal of Materials Science & Technology*, 78, 92–99. <https://doi.org/10.1016/j.jmst.2020.10.055>
- Wehner, C., Lettner, S., Moritz, A., Andrukhov, O., & Rausch-Fan, X. (2020). Effect of bisphosphonate treatment of titanium surfaces on alkaline phosphatase activity in osteoblasts: A systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 20(1), 1– 13. <https://doi.org/10.1186/S12903-020-01089-4/FIGURES/5>
- Xu, J., Chen, C., Gan, S., Liao, Y., Fu, R., Hou, C., Yang, S., Zheng, Z., & Chen, W. (2023). The Potential Value of Probiotics after Dental Implant Placement. *Microorganisms*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS11071845>
- Yamaguchi, A., Kubo, S., Matsunaga, T., & Shibahara, T. (2018). Report by the jaw bone disease project 1: Concept, diagnosis and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Shikwa Gakuho*, 118, 165-176.
- Yamamoto, S., Maeda, K., Kouchi, I., Hirai, Y., Taniike, N., Yamashita, D., et al. (2018). Development of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw after dental implant removal: A case report. *Journal of Oral Implantology*, 44(5), 359-364. <https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-18-00032>
- Yang, Y. L., Xiang, Z. J., Yang, J. H., Wang, W. J., & Xiang, R. L. (2019). The incidence and relative risk of adverse events in patients treated with bisphosphonate therapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 11, 1–12.
- Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S (2007) Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 18(10):1363–1370. <https://doi.org/10.1007/s00198-007-0384-2>

Yoneda, T., Hagino, H., Sugimoto, T., Ohta, H., Takahashi, S., Soen, S., Taguchi, A., Nagata, T., Urade, M., Shibahara, T., & Toyosawa, S. (2017). Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 35(1), 6-19.

Zhang, C., Shen, G., Li, H., & outros. (2023). Incidence rate of osteonecrosis of jaw after cancer treated with bisphosphonates and denosumab: A systematic review and meta-analysis. *Special Care in Dentistry*, 43(1), 1-12.