

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE MEDICAMENTOS

Cláudia Sofia da Mota Pinto ¹

Professor Doutor José Pedro Figueiredo ²



¹ Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

claudia-pinto@live.com.pt

² Diretor Clínico, Conselho de Administração, Centro Hospitalar e Universitário de

Coimbra, Portugal

jpf@mail.telepac.pt

Índice

Índice.....	1
Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas	3
Lista de Abreviaturas	5
Resumo.....	7
Abstract	9
Introdução.....	11
Materiais e Métodos	13
1. Fármacos Antireabsortivos	14
1.1. Bifosfonatos	14
1.1.1. Enquadramento Histórico.....	14
1.1.2. Estrutura Química.....	14
1.1.3. Mecanismos de Ação.....	16
1.1.4. Vias de administração.....	16
1.1.5. Eliminação	18
1.2. Denosumab.....	20
1.2.1. Enquadramento Histórico	20
1.2.2. Mecanismo de ação	20
1.2.3. Via de Administração	20
1.2.4. Metabolização e Eliminação.....	21

1.2.5. Efeitos Adversos.....	21
1.3. Diferenças entre Bifosfonatos e Denosumab	22
2. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Medicamentos	25
2.1. Epidemiologia	25
2.2. Fisiopatologia.....	28
2.3. Fatores de Risco	33
2.4. Diagnóstico.....	40
2.4.1. Apresentação Clínica.....	40
2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico	42
2.5. Diagnóstico Diferencial.....	50
2.6. Estadiamento	52
2.7. Prevenção	57
2.8. Tratamento	59
2.9. Prognóstico.....	64
2.10. Futuro.....	65
Conclusão	66
Agradecimentos.....	68
Bibliografia.....	69

Índice de Figuras, Gráficos e Tabelas

Figura 1. Estruturas análogas dos bifosfonatos e pirofosfato endógeno	15
Figura 2. Comparação dos mecanismos de ação do denosumab e bifosfonatos	24
Figura 3. Radiografia panorâmica com osteólise no ângulo direito da mandíbula.	43
Figura 4. A- Imagem de TC revela destruição do osso cortical e esclerose do osso trabecular adjacente. B-Imagem de TC revela fragmentos ósseos que sugerem sequestro ósseo.	44
Figura 5. Imagem em corte sagital de RM ponderada em T1 com contraste. A- lesão osteonecrotica no ramo esquerdo da mandíbula; B-necrose dos tecidos moles; C- fistula/comunicação com o espaço submandibular.	45
Figura 6. Imagem A-Axial e B-Sagital de PET/CT com hiper captação intensa e difusa de Fluorodesoxiglicose (FDG) na parte anterior da mandíbula, desde o rebordo alveolar ao bordo inferior da mandíbula.	46
Figura 7. Necrose óssea rodeada por colônias bacterianas.	47
Figura 8. OMAM estadio 1	54
Figura 9. OMAM estadio 2	55
Figura 10. A e B. OMAM estadio 3, com fístula extra-oral.....	56
<i>Gráfico 1. Prevalência em percentagem de sinais e sintomas presentes na OMAM.....</i>	<i>41</i>
<i>Gráfico 2. Cicatrização.....</i>	<i>62</i>
Tabela 1. Diferenças entre os Bifosfonatos e o Denosumab	22
Tabela 2. Mecanismos envolvidos na OMAM.....	28
Tabela 3. Fatores de Risco associados à OMAM.....	34

Tabela 4. Estratificação do risco de OMAM.....	48
Tabela 5. Entidades clínicas que podem fazer parte do diagnóstico diferencial de OMAM ...	50
Tabela 6. Estadiamento da OMAM.....	53
Tabela 7. Guidelines da AAOMS para o Tratamento da OMAM	59

Lista de Abreviaturas

A – Alendronato

AAOMS – American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

AR – Artrite Reumatoide

ATM – Articulação temporomandibular

ATP – Adenosina trifosfato

BAP – Fosfatase alcalina específica do osso

BF – Bifosfonato

BRONJ – Biphosphonate related osteonecrosis of the jaw

C – Clodronato

CTX – Telopéptido C das ligações cruzadas de colagénio tipo 1

F.I. – Folheto informativo

FPPS – farnesil pirofosfato sintetase

FR – Fator de risco

GTP – Guanosina trifosfato

HMG-CoA – d

IL – Interleucina

i.v. – intravenosa

LES – Lúpus Eritematoso Sistémico

LLLT – Low level laser therapy

MM – Mieloma múltiplo

MRONJ – Medication related osteonecrosis of the jaw

MTX – Metotrexato

N-BF – Bifosfonatos que contêm nitrogénio

NN-BF – Bifosfonatos que não contêm nitrogénio

NTX – Telopéptido N das ligações cruzadas de colagénio tipo 1

OMAM – Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de medicamentos

ORN – Osteorradionecrose

OPG – Osteoprotegerina

P – Pamidronato

PDGF – Platelet-derived growth factor

PET – Tomografia de emissão de positrões

PTH – Paratormona

RANK – receptor activator for nuclear factor-Kappa B

RANK-L – receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand

RBMS3 – RNA Binding Motif, Single Stranded Interacting Protein 3

RM – Ressonância magnética

SPECT – Tomografia computadorizada de emissão de fotão único

TC – Tomografia computadorizada

T_{regs} – células T reguladoras

TSA – Teste de sensibilidade aos antibióticos

VEGF – Vascular endothelial growth factor

Z – Zoledronato

Resumo

Introdução: A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM) é uma entidade clínica que advém do uso de fármacos antireabsortivos como os bifosfonatos e o denosumab, bem como de fármacos antiangiogénicos. Para se proceder ao diagnóstico de OMAM é necessário que o doente tenha sido sujeito a terapêutica com um dos fármacos anteriormente referidos, que exista exposição óssea há mais de 8 semanas ou fistula intra ou extra oral com o mesmo tempo de duração, e por último, que o doente não tenha sido sujeito a radioterapia na região da cabeça e pescoço e que se confirme a ausência de metástases ósseas na região maxilar. Esta patologia tem uma incidência variável consoante a patologia a ser tratada. Enquanto doentes tratados com estes fármacos para patologia maligna têm uma incidência de OMAM entre 1% e 12%, naqueles que são tratados com BFs orais para a osteoporose, varia de 0.001% a 0.01%.

Objetivos: realizar uma revisão da bibliografia publicada até à data sobre a OMAM, desde a sua epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco e diagnóstico ao seu tratamento e prevenção.

Desenvolvimento: A sua fisiopatologia encontra-se hoje pouco esclarecida; no entanto, sabe-se que vários fatores de risco podem estar envolvidos no seu desenvolvimento. O diagnóstico assenta na clínica e pode ser auxiliado por exames complementares imagiológicos, começando agora o papel dos biomarcadores a ter também alguma relevância. No que respeita ao estadiamento, a OMAM tem sido classificada segundo o padrão da AAOMS, que contempla os estadios 0, 1, 2 e 3 e ainda doentes em risco de desenvolver a doença; o tratamento desta

patologia segue também *guidelines* internacionais, passando por uma terapêutica o mais conservadora possível.

Conclusão: a prevenção é a melhor forma de combater esta doença, assegurando a informação essencial aos doentes sujeitos a terapêutica antireabsortiva ou antiangiogénica e quando necessário, encaminhá-los para um profissional de saúde oral, de modo a que sejam efetuados tratamentos dentários, quer antes do início da terapêutica, quer durante o seu curso, tentando evitar qualquer cirurgia dentoalveolar no decorrer do tratamento.

Palavras-chave: antireabsortivos, bifosfonatos, denosumab, OMAM, osteonecrose, maxilares, cirurgia dentoalveolar, osteoporose, mieloma múltiplo, exposição óssea.

Abstract

Introduction: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a clinical entity that results from the use of antiresorptive drugs such as bisphosphonates and denosumab, as well as antiangiogenic drugs. To proceed with the MRONJ diagnosis, it is necessary that the patient has been subjected to therapy with one of the drugs previously referred, that there exists bone exposure for more than 8 weeks whether it be intra or extra-orally with the same duration, and finally, that the patient has not been subjected to head and neck radiotherapy and that it confirms the absence of bone metastases in the maxillary area. This pathology has a variable incidence according to the condition being treated. While the incidence of MRONJ in patients treated with these pharmaceutical drugs for malignant pathology is approximately 1% to 12%, in those treated with oral bisphosphonates for osteoporosis, it ranges from 0.001% to 0.01%.

Objectives: To conduct a review of the published literature to date about the MRONJ, including its epidemiology, pathophysiology, risk factors, diagnosis, treatment and prevention.

Development: The pathophysiology is currently poorly defined; however, it is known that several risk factors may be involved in its development. The diagnosis is clinically-based and can be assisted by additional imagiological tests, in which the biomarkers begin to have some relevance nowadays. Regarding the stage development, MRONJ has been classified according to the AAOMS standard, which includes the stages 0, 1, 2 and 3 and also patients at risk of developing the disease; the treatment of this pathology also follows the international guidelines, passing through the most conservative therapy possible.

Conclusion: Prevention is the best way to battle this disease, ensuring that the essential information is provided to patients subjected to antiresorptive or antiangiogenic therapy and

when necessary, sending them to a oral health professional, so that dental treatments can be carried out, either before the beginning of their therapy and during its course, trying to avoid any dentoalveolar surgery during the treatment.

Keywords: antiresorptive, bisphosphonates, denosumab, MRONJ, osteonecrosis, maxillary, dentoalveolar surgery, osteoporosis, multiple myeloma, bone exposure.

Introdução

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM) é uma entidade clínica recentemente descrita que se apresenta como um efeito secundário raro da terapêutica com alguns fármacos, sendo eles os bifosfonatos, os inibidores do RANK-L como o Denosumab, e alguns antiangiogénicos. ^{(1), (2)}

Em 2003, após terem sido observadas lesões maxilares em alguns doentes tratados com bifosfonatos, foi publicado por Marx *et al*, o primeiro estudo sobre esta patologia, denominada, na altura, *Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* (BRONJ). ^{(3), (4)} Nos anos subsequentes, diversos autores publicaram sobre este tema, tendo sido de grande relevo o contributo de Ruggiero *et al*, com a primeira publicação sobre o tema em 2004 e que desenvolveram o sistema de estadiamento da BRONJ. ^{(2), (3)}

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) definiu pela primeira vez, em 2007, a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, ⁽⁴⁾ contudo, na sua última *Position Paper*, de 2014, recomendou a alteração da designação BRONJ, para *Medication-related osteonecrosis of the jaw* (MRONJ), devido ao aumento do número de casos de osteonecrose dos maxilares provocados por outros fármacos para além dos bifosfonatos, nomeadamente pelo denosumab e alguns antiangiogénicos.

Assim a OMAM é agora definida segundo a AAOMS pela presença cumulativa das 3 seguintes condições:

1. Terapêutica atual ou prévia com agentes antireabsortivos ou antiangiogénicos;
2. Exposição óssea ou presença de fístula intra ou extra oral, que permita acesso ao osso, na região maxilofacial; com duração superior a 8 semanas;

3. Ausência de história de radioterapia na região da cabeça e pescoço, assim como de metástases ósseas que atinjam os maxilares. ⁽¹⁾

Devido ao aumento do uso destes fármacos nos últimos anos, um maior número de pessoas estão hoje sujeitas a esta terapêutica, pelo que mais indivíduos correm o risco de desenvolver OMAM, tornando-se premente investir na investigação desta patologia que pode ser devastadora para a qualidade de vida dos doentes. ^{(5) (6)}

O conhecimento da sua fisiopatologia é ainda limitado, incluindo atualmente 4 mecanismos essenciais: inibição da atividade osteoclástica e consequentemente da reabsorção e remodelação/*turnover* ósseos, inflamação/infeção, disfunção imune inata ou adquirida, e por último inibição da angiogénese. ^{(1) (5) (7) (8)}

Para além do tratamento com fármacos antireabsortivos, existem outros fatores de risco associados ao desenvolvimento da OMAM, como fatores de risco locais, demográficos, associados a outros fármacos, sistémicos e genéticos, que podem influenciar e determinar o risco de vir a ter a doença. ^{(1) (4) (9)}

Este trabalho teve como objetivo efetuar uma revisão da literatura atual sobre a OMAM, englobando a sua epidemiologia, fisiopatologia, fatores de risco, clínica, diagnóstico, estadiamento, tratamento e prevenção.

Materiais e Métodos

A pesquisa do material bibliográfico necessário a esta revisão foi efetuada maioritariamente na base de dados PubMed e incluiu artigos científicos originais e artigos de revisão, publicados entre 2005 e 2015, nas línguas Inglês e Português, tendo sido usadas as seguintes palavras-chave: MRONJ, BRONJ (epidemiology, etiology induction mechanisms, pathophysiology, risk factors, clinical findings, imaging findings, staging, treatment, prevention, prognosis), intravenous bisphosphonates, oral bisphosphonates, denosumab e antiangiogenic drugs. Não foram aplicados critérios de exclusão. Para melhor perceber quais os bifosfonatos vendidos no nosso país e quais as suas características, recorreu-se também no Prontuário Terapêutico e aos Resumos das Características do Medicamento (RCM) dos seguintes fármacos: Prolia®, Xgeva®, Ácido Zoledrónico Zentiva®, Bonasol®, Ácido Ibandrónico Mylan® e Risedronato de sódio Sivatca® e Zometa®. No total foram consultadas 75 referências bibliográficas.

1. Fármacos Antireabsortivos

1.1. Bifosfonatos

1.1.1. Enquadramento Histórico

Os bifosfonatos pertencem ao grupo de medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio.⁽¹⁰⁾

Estes fármacos, originalmente designados difosfonatos, apesar de terem sido usados inicialmente para fins industriais, em meados do século XIX, somente na década de 60 começaram a ser estudados como potenciais fármacos para uso humano, sendo a sua principal finalidade, o tratamento das doenças ósseas metabólicas, através da sua capacidade de inibir a atividade osteoclástica. Contudo, apenas cerca de uma década mais tarde, foram introduzidos no tratamento de patologias como a osteopenia, a osteoporose, a doença de Paget do osso e posteriormente em doentes com metástases ósseas secundárias a alguns tumores sólidos, em lesões osteolíticas resultantes do Mieloma Múltiplo, assim como, na hipercalcemia maligna.⁽²⁾

(11)

1.1.2. Estrutura Química

Os bifosfonatos (P-C-P) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico (P-O-P), um potente inibidor natural da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos.⁽⁶⁾ A única diferença entre estas duas moléculas é a troca do átomo central de oxigénio (O) por um átomo de carbono (C), que, por sua vez, se vai ligar a dois átomos de fósforo, tal como acontece com o oxigénio no

pirofosfato. Esta alteração confere algumas vantagens aos bifosfonatos, permitindo, por um lado, uma maior resistência à sua destruição, através da hidrólise, e por outro, o estabelecimento de uma forte ligação aos cristais de hidroxiapatite constituintes do osso. ⁽⁸⁾

Ligadas ao átomo de carbono, existem duas cadeias laterais, R₁ e R₂, que lhes conferem características na interação com o meio envolvente e que os distinguem entre si. ⁽⁶⁾ A figura 1 representa as estruturas do bifosfonato e do pirofosfato endógeno.

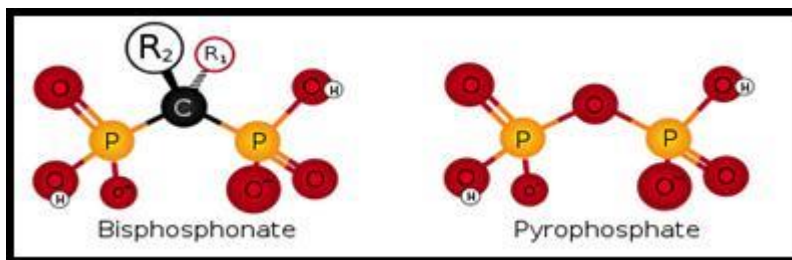


Figura 1. Estruturas análogas dos bifosfonatos e pirofosfato endógeno

Retirado de Kamel A. ⁽¹²⁾

O grupo hidroxilo, que se encontra na posição R₁, é responsável pela ligação aos cristais de hidroxiapatite do osso, garantindo a sua ligação ao osso por longos períodos, o que lhes confere uma semivida de cerca de 10 anos no osso, ao contrário da sua semivida plasmática, que varia entre 30 e 120 minutos, uma vez que são eliminados rapidamente devido à grande afinidade pelos iões de cálcio (Ca²⁺) em circulação. ^{(4), (13)}

Com base no grupo R₂ podem classificar-se os bifosfonatos em dois grupos distintos. Por um lado existe a classe dos bifosfonatos que não contem nitrogénio (NN-BF), tais como o Etidronato, o Clodronato e o Tiludronato, também designados bifosfonatos de primeira geração, e por outro lado, a classe dos bifosfonatos que incorporam uma cadeia lateral de nitrogénio na posição R₂ (N-BF), que incluem o Pamidronato, o Alendronato, o Ibandronato, o Risedronato, o Neridronato, o Olpadronato e o Ácido Zoledronico, aos quais pode dar-se o nome de bifosfonatos de segunda geração. ^{(6), (8), (14)}

1.1.3. Mecanismos de Ação

Os mecanismos de ação moleculares, variam consoante a estrutura química dos bifosfonatos.

Assim, os NN-BF, depois de metabolizados dentro das células, formam um análogo tóxico da molécula de ATP (adenosina trifosfato), que, por sua vez, vai induzir a apoptose dos osteoclastos, e inibir a atividade das enzimas ATP dependentes, minimizando, deste modo, a reabsorção óssea. ^{(14), (15)}

Os N-BF atuam através da inibição da farnesil pirofosfato sintetase (FPPS), uma enzima de extrema importância na via do mevalonato, também designada via da HMG-CoA redutase. Desta forma, não ocorre a isoprenilação das GTPases (guanosinas trifosfato), pequenas proteínas essenciais a processos como a biossíntese de proteínas, a diferenciação celular e o transporte intra e extra celular, sendo que a falha destes processos a nível dos osteoclastos determina a paragem da reabsorção óssea e conduz à apoptose dos mesmos. ^{(8), (14)}

1.1.4. Vias de administração

Os bifosfonatos podem ser administrados por duas vias: a via oral, mais usada na patologia osteoporótica, e a via intravenosa, mais usada na patologia maligna.

- Via Oral

Os fármacos cuja toma se efetua sob esta forma são o Alendronato, o Risedronato, o Ibandronato, o Neridronato, o Olpadronato, o Etidronato, o Clodronato e o Tiludronato, sendo que os três últimos pertencem ao grupo dos NN-BF. ^{(5) (7)}

A via oral é frequentemente usada para a terapêutica da osteopenia, osteoporose e doença de Paget do osso.

Uma vez que a absorção intestinal destes medicamentos é consideravelmente reduzida, a sua biodisponibilidade está abaixo de 1% da dose administrada. ⁽⁷⁾ Por este facto, o doente deve encontrar-se em jejum nas 2 horas prévias e nos 30 minutos posteriores à sua toma. ⁽¹⁰⁾

Com a toma destes fármacos podem surgir efeitos adversos, como perturbações gastrointestinais, pelo que o doente deve ter o cuidado de tomar o comprimido de pé, e deve ser alertado para que nunca o faça na posição horizontal. O doente deve ainda beber água em abundância aquando da sua toma, de modo a prevenir qualquer sintomatologia gastrointestinal, enfatizando aqui a doença esofágica. ⁽¹⁰⁾ Estudos mostram que o Alendronato não aumenta o risco de eventos do trato gastrointestinal superior. ⁽¹⁴⁾

Os bifosfonatos orais usados em Portugal são o Ácido Alendróico, 10 mg e 70 mg, (sendo que este BF deve ser administrado diariamente e semanalmente, respetivamente, muitas vezes em combinação fixa com Colecalciferol), o Ácido Ibandrónico 150 mg (geralmente tem uma toma única mensal), e o Risedronato de Sódio 5 mg e 35 mg (também este com toma diária e semanal, respetivamente). ^{(10), (16), (17), (18)}

- Via Intravenosa (i.v.)

Através desta via são administrados o Clodronato (i.v.), sendo o único NN-BF dado sob esta forma, o Pamidronato o Ibandronato e o Ácido Zoledrónico. ⁽⁷⁾

Os bifosfonatos i.v. são usados em situações de hipercalemia maligna, e de doença óssea metastática, estando a sua eficácia na redução da dor, da hipercalemia e das complicações ósseas, amplamente documentada em indivíduos com mieloma múltiplo ou em estadios avançados do cancro do pulmão, da mama, próstata e de outros tumores sólidos. Estes efeitos

contribuem para o importante e significativo impacto dos bifosfonatos nos cuidados paliativos em doentes oncológicos. ^{(7), (19)}

A biodisponibilidade destes fármacos pela via intravenosa, é de mais de 60% da dose ministrada.

Os efeitos adversos que podem resultar da toma destes fármacos são: febre, cefaleias, mialgias, artralgias e náuseas. Estes sintomas podem ocorrer subitamente após a primeira toma e desaparecem geralmente com a descontinuação da terapêutica. Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nesta reação de fase aguda não são totalmente conhecidos. Podem surgir ainda perturbações no metabolismo do cálcio e da vitamina D, assim como nefrotoxicidade e OMAM. ^{(7), (10), (14)}

O uso desta via deve ser restrito a profissionais de saúde experientes. É ainda importante a correção de uma possível hipocalcemia e proceder à administração de cálcio e vitamina D nos 10 dias subsequentes. ^{(10), (14)}

Os bifosfonatos de administração i.v. existentes em Portugal são o Ácido Zoledrónico 5 mg/100 mL (a sua administração deve ser efetuada a cada 4 semanas), ⁽²⁰⁾ e o Pamidronato 4 mg pó e solvente para solução para perfusão (devendo ser administrado a cada 3 a 4 semanas). ⁽²¹⁾

1.1.5. Eliminação

Os bifosfonatos são eliminados exclusivamente pela via renal, sendo excretados de forma inalterada na urina, uma vez que como já foi referido anteriormente, eles são muito resistentes à hidrólise, o que os impede de serem metabolizados. Desta forma, e devido à sua nefrotoxicidade, é necessário ter em atenção a função renal do doente, avaliando

periodicamente a clearance da creatinina, de modo a prevenir uma possível lesão renal secundária a esta terapêutica. Estes fármacos devem ser por isso evitados em doentes com doença renal crónica.⁽⁷⁾

1.2. Denosumab

1.2.1. Enquadramento Histórico

Tal como os bifosfonatos, também o Denosumab é um fármaco antireabsortivo que atua pela inibição da reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos. ⁽⁵⁾

Trata-se de um anticorpo (IgG2) monoclonal humano cujo uso clínico foi aprovado em 2010 pela *US Food and Drug Administration*, para o tratamento da osteoporose e da doença óssea metastática, patologias que são também o alvo da terapêutica com bifosfonatos. No ano de 2011 foi ainda aprovado para o tratamento da osteopenia secundária à terapêutica instituída para o tratamento de tumores da próstata e do pulmão, nomeadamente os inibidores da aromatase e a terapêutica de privação androgénica. ⁽⁷⁾

1.2.2. Mecanismo de ação

Com um mecanismo de ação completamente diferente dos bifosfonatos, o denosumab define-se como um anticorpo contra o RANK-L (*receptor activator for nuclear factor-Kappa B ligand*), uma citocina chave na formação, função e sobrevivência osteoclástica. A ligação do denosumab ao RANK-L impede que este se ligue ao seu recetor, RANK, bloqueando, desta forma, a osteoclastogénese e consequentemente o processo de reabsorção óssea. ^{(5), (7)}

1.2.3. Via de Administração

O denosumab está disponível em solução injetável e deve ser administrado por via subcutânea.

1.2.4. Metabolização e Eliminação

O denosumab tem uma biodisponibilidade de 62% e uma semivida no osso de 25.4 dias, comparativamente aos cerca de 10 anos de semivida dos bifosfonatos. ^{(5), (22)}

A sua eliminação é efetuada pelo sistema reticuloentotelial, tendo por isso, menos efeitos nefrotóxicos, o que pode ser uma indicação para o seu uso em doentes que sofrem de doença renal crónica. ⁽⁵⁾

1.2.5. Efeitos Adversos

Os doentes sujeitos à terapêutica com estes fármacos podem vir a desenvolver infeções, pancreatite, hipocalcemia e OMAM. ⁽⁵⁾

Em Portugal o denosumab está disponível em dose de 60 mg/mL, Prolia®, que deve ser administrado de 6 em 6 meses, e de 120 mg/mL, Xgeva®, para uso intra-hospitalar, administrado mensalmente. ^{(22), (23)}

A incidência de OMAM em doentes sujeitos a terapêutica com denosumab para o tratamento da doença óssea metastática é equivalente à dos doentes tratados com N-BFs usados com a mesma finalidade terapêutica. Num estudo clínico de fase III em que foram avaliados 5677 doentes com metástases ósseas, a presença de OMAM foi idêntica, com 52 casos (1.8%) nos que haviam sido tratados com denosumab e 37 casos (1.3%) nos que receberam N-BFs, ácido zoledrónico, especificamente. ^{(5), (7)}

1.3. Diferenças entre Bifosfonatos e Denosumab

Na tabela 1, estão resumidas as principais diferenças entre os bifosfonatos e o denosumab, ilustradas posteriormente na figura 1.

Tabela 1. Diferenças entre os Bifosfonatos e o Denosumab

Característica	Bifosfonatos	Denosumab
Alvo Molecular	Enzimas metabólicas celulares; o alvo dos N-BFs é o FPFS, uma enzima necessária à modificação (prenilação) das proteínas.	Ligações de alta afinidade e especificidade com o RANK-L circulante.
Estrutura	Pequenas moléculas de fármaco.	Anticorpo monoclonal.
Local de ação	Liga-se fortemente aos minerais da matriz óssea; Internalizados pelos osteoclastos.	Meio extracelular; Não associado ao tecido ósseo.
Efeito específico nos osteoclastos	Sim; necessita ser retirado da matriz óssea para dentro do citoplasma dos osteoclastos durante a reabsorção óssea.	Sim; afeta os osteoclastos e os seus precursores que expressam a proteína RANK.
Efeitos na linhagem osteoclástica	Induzem a apoptose; os osteoclastos ligados ao osso que sobrevivem podem permanecer	Inibem a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos.

	no osso, contudo com menor atividade reabsortiva.	
Início de ação e reversibilidade do efeito	Depende do tipo de BF e da duração da terapêutica; término de ação lento.	Início de ação rápido; totalmente reversível e término de ação relativamente rápido.
Eliminação	Desprendimento da matriz óssea depende do <i>turnover</i> ósseo; podem permanecer no osso durante semanas a anos; os BFs libertados são eliminados por via renal.	Eliminado pelo sistema reticuloendotelial, com um tempo de semivida de aproximadamente 26 dias.

Retirado de Baron et al. ⁽²⁴⁾ BFs – Bifosfonatos, N-BF – Bifosfonatos que contêm nitrogênio, FPPS – farnesil pirofosfato

sintetase

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos

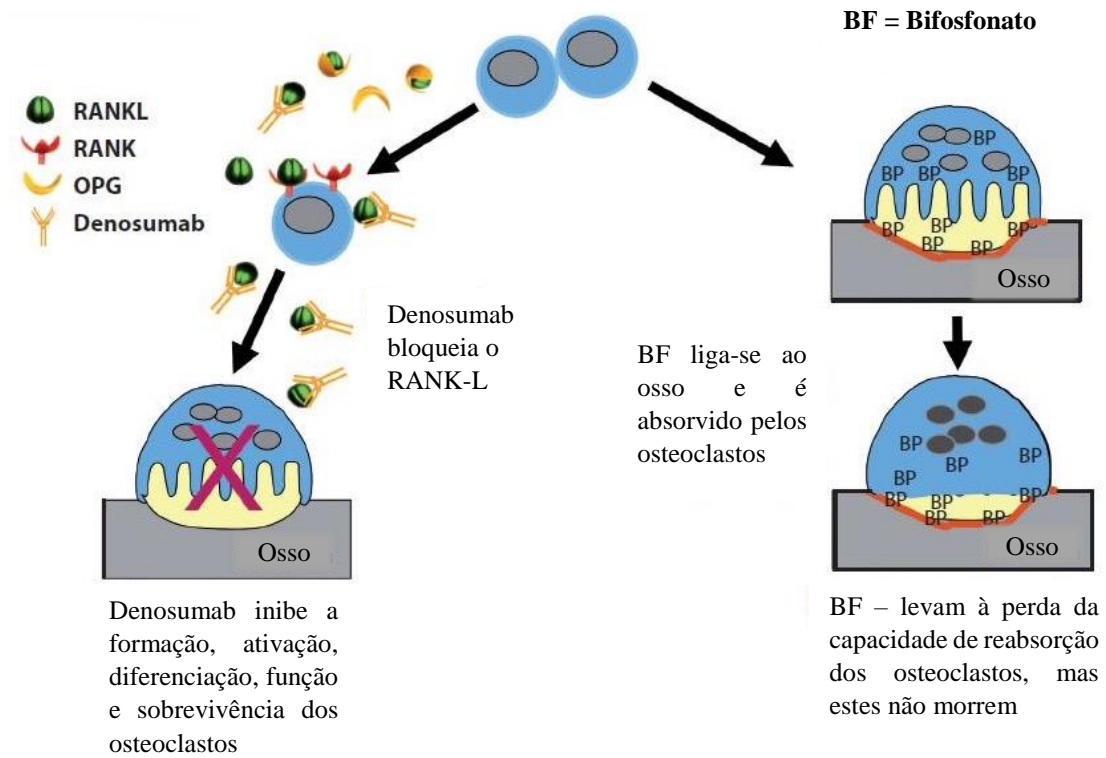


Figura 2. Comparação dos mecanismos de ação do denosumab e bifosfonatos

Retirado de Holzer et al. (25)

2. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Medicamentos

2.1. Epidemiologia

A OMAM é uma patologia importante e que, embora rara, tem vindo a aumentar a sua incidência nos últimos anos. Este facto está relacionado com o uso cada vez maior de fármacos antireabsortivos. Mundialmente são efetuadas cerca de 190 milhões de prescrições de BFs por ano. ^{(5), (6)}

A incidência da OMAM é, como referem vários estudos, dependente da patologia a ser tratada. Sabe-se hoje que doentes tratados para a osteoporose/osteopenia com bifosfonatos i.v. ou inibidores do RANK-L, têm uma incidência de OMAM igual entre si e muito próxima de doentes que receberem placebo, ⁽¹⁾ tendo muito menor risco de desenvolver a doença do que aqueles que recebem esta medicação para o tratamento de patologia maligna, estes com uma incidência de OMAM estimada entre 1% e 12%. ^{(6), (26), (27)} Se a toma dos BFs for oral, para o tratamento da osteoporose ou da doença de Paget, a incidência de osteonecrose varia entre 0.001% e 0.01%. ⁽⁷⁾

Uma revisão sistemática avaliou 368 casos de OMAM, ocorridos entre 2003 e 2006 e concluiu que 94% destes doentes foram tratados com BPs por via i.v., para o tratamento de mieloma múltiplo, cancro da mama, ou cancro da próstata. Os restantes casos ocorreram em doentes tratados com BFs orais para a osteoporose ou doença de Paget. ^{(5), (6)}

O facto de a incidência nos doentes com cancro ser muito superior àquela verificada nos doentes com osteoporose relaciona-se com a dose administrada, que é 10 a 12 vezes superior na patologia maligna. ⁽⁵⁾

O tempo de exposição aos fármacos influencia significativamente o risco de desenvolver a patologia. Em doentes tratados com zoledronato i.v. ou denosumab, a incidência de OMAM é 0.6% e 0.5% no 1ºano, de 0.9% e 1.1% aos 2 anos e de 1.3% e 1.1% aos 3 anos, respetivamente. Para doentes tratados com BFs orais para a osteoporose, a incidência aumenta significativamente após 4 anos de exposição. ⁽¹⁾

Álvares Furtado, et al., fizeram um estudo retrospectivo de 42 doentes com OMAM, na sua maioria tratados com zoledronato i.v., e todos eles sujeitos a terapêutica por um período superior a 90 dias. Este trabalho foi realizado no Serviço de Estomatologia do Hospital Universitário de Santa Maria, entre 2004 e 2011. Concluiu-se que nesta amostra a ocorrência de OMAM foi superior na mandíbula (66.7%) do que na maxila (26.19%), ocorrendo em ambos os maxilares em 7.14% dos casos. Objetivou-se ainda uma incidência muito superior, 95.24%, no osso alveolar, devido ao seu suprimento sanguíneo, e à rápida remodelação óssea associada à vasculatura periodontal, que levam a uma maior concentração local destes fármacos, ao contrário do osso basal, que apresenta um *turnover* ósseo lento, o que explica uma incidência mais baixa, 19.05%. ⁽²⁸⁾

Em países como a Suécia e o Reino Unido, a incidência de OMAM tem sido baixa, o que pode estar associado ao seu alto nível de saúde e higiene oral, uma vez que a higiene oral deficiente e as infeções bacterianas são fatores de risco para o desenvolvimento desta patologia. ⁽⁶⁾

É ainda importante salientar que as extrações dentárias são o principal fator de risco para o desenvolvimento de osteonecrose, e que entre 50% a mais de 60% dos casos são precedidos por

este procedimento. ⁽¹⁾ No estudo português acima referido, verificou-se que 76.19% dos doentes teriam sido sujeitos a cirurgia dentoalveolar.

2.2. Fisiopatologia

A fisiopatologia desta doença não está ainda bem esclarecida; contudo, é consensualmente aceite o seu carácter multifatorial. Algumas hipóteses têm sido propostas, por vários autores, como possíveis causas da sua origem e desenvolvimento. Na tabela 2 encontram-se 4 mecanismos potencialmente envolvidos na osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos, sendo eles: **1.** Inibição da atividade osteoclástica e consequentemente da reabsorção e remodelação/*turnover* ósseos; **2.** Inflamação/Infeção; **3.** Disfunção imune inata ou adquirida, **4.** Inibição da angiogénese, sendo que este último apenas se verifica no tratamento com BFs, não se verificando na terapêutica com inibidores do RANK-L. ^{(1), (5), (7), (8)}

Tabela 2. Mecanismos envolvidos na OMAM

Mecanismo	Notas
1. Inibição da atividade osteoclástica e consequentemente da reabsorção e remodelação/<i>turnover</i> ósseos	<ul style="list-style-type: none"> • Supressão da remodelação mediada por osteoclastos; • Compromisso do microambiente ósseo.
2. Inflamação/Infeção	<ul style="list-style-type: none"> • A inflamação e infeção causadas pelos microrganismos presentes na cavidade oral levam à morte celular nos ossos e tecidos moles desta região.
3. Disfunção imune inata ou adquirida	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição dos linfócitos T_{regs}; • Supressão da produção de monócitos; • Aumento das citocinas inflamatórias;

	<ul style="list-style-type: none"> • Função dos neutrófilos e quimiotaxia comprometidos; • Função dos macrófagos comprometida no local da lesão.
<p>4. Inibição da angiogénese</p>	<ul style="list-style-type: none"> • A angiogénese é diretamente afetada pelos BFs; • Na patologia maligna, a quimioterapia concomitante danifica as células endoteliais dos vasos envolvidos na microcirculação óssea; • Os BFs danificam as células endoteliais e inibem a sua proliferação, promovendo a apoptose; • Inibição da adesão mediada por integrinas e da migração das células endoteliais; • Diminuição da revascularização; • Inibição dos fatores proangiogénicos.

Adaptada de A. Peer et al. ⁽²⁹⁾ BFs-Bifosfonatos

1. Inibição da atividade osteoclástica e consequentemente da reabsorção e remodelação/turnover ósseos

A hipótese da inibição da atividade osteoclástica/diminuição do *turnover* ósseo contribui para a explicação do facto dos BFs e o denosumab levarem à ocorrência de osteonecrose apenas nos

maxilares. Tal deve-se à elevada taxa de remodelação destes ossos, que é superior à do restante esqueleto, ⁽¹⁾ sendo 10 a 20 vezes superior à da crista ilíaca. A supressão da atividade osteoclástica, provocada pelos BFs e o denosumab leva assim a uma diminuição da remodelação óssea nos maxilares muito mais brusca e rápida do que em qualquer outro osso. ⁽³⁰⁾ Os maxilares são ossos sempre sujeitos a um elevado stresse provocado pelas forças envolvidas na mastigação, o que leva a micro danos que necessitam de um turnover ósseo elevado para poderem ser reparados. A cirurgia dentoalveolar, ou qualquer outro fator que provoque lesão do osso alveolar vai desencadear um processo de reparação composto por reabsorção, agregação mineral e remodelação. O processo de reparação é dependente dos osteoclastos e osteoblastos; se a diferenciação e função dos primeiros estiverem inibidas por estes fármacos, não vai ocorrer reparação, atrasando assim o processo de cicatrização, que juntamente com outros mecanismos, como a consequente infeção do local, podem levar à ocorrência de OMAM. ⁽⁷⁾

2. Inflamação e infeção

Este é outro ponto essencial para a eventual compreensão da razão para a osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos e denosumab ocorrer apenas nos maxilares e não noutros ossos do esqueleto axial ou apendicular. A cavidade oral possui uma flora composta por múltiplos microrganismos, que através da saliva ou de infeções odontogénicas têm acesso ao osso. Este processo é facilitado por vários procedimentos cirúrgicos, dos quais as extrações dentárias são um bom exemplo. Alguns autores referem ainda um aumento da aderência destas bactérias ao osso, aquando do tratamento com bifosfonatos, devido à diminuição do turnover ósseo. ⁽³¹⁾ O género de bactérias gram positivas *Actinomyces*, espécies *Moxarella* e *Eikenella*, têm sido relacionadas com a OMAM. Numa avaliação de vários estudos retrospectivos, conduzida por *De Ceulaer J. et al.*, verificou-se invasão dos tecidos por *Actinomyces* em 73.2% dos doentes

tratados com BFs, sendo que em mais de metade desses estudos, se verificou a invasão do osso em todos os indivíduos que constituíam a amostra. Assim, a toma de bifosfonatos, associada à perda da integridade da barreira mucosa, causada por traumatismo, cirurgia dentoalveolar ou outros fatores, predis põem à invasão dos maxilares por *Actinomyces*, invasão essa, que vai provocar uma reação inflamatória, sendo que em muitos estudos se verificou a ocorrência de osteomielite, caracterizada pela presença de um infiltrado inflamatório. Verificou-se ainda que doentes com OMAM tratados com esquemas longos de antibióticos para *Actinomyces*, responderam bem à terapêutica. Apesar de os resultados deste estudo apoiarem a hipótese da osteomielite induzida por *Actinomyces*, existem casos de OMAM nos quais não há inflamação, e que deste modo não são suportados por esta teoria, de tal modo que mais estudos são necessários para melhor se compreender o papel da inflamação/infeção na fisiopatologia da OMAM. ⁽⁸⁾

3. Disfunção imune inata ou adquirida

Os doentes vítimas de neoplasias são muitas vezes sujeitos a esquemas de quimioterapia e corticoterapia que possuem características imunossupressoras. ⁽⁷⁾ A terapêutica com bifosfonatos também interfere neste mecanismo, sendo cada vez mais os estudos que relacionam os N-BFs com alterações na resposta imune, tanto inata como adquirida. O ácido zoledrónico provoca, por um lado, uma supressão da imunidade adquirida, pelas células T reguladoras (T_{regs}) e por outro, a ativação da resposta inflamatória pelas células T helper, produtoras de Interleucina 17 (IL-17). Um estudo preliminar caso-controlo composto por uma amostra de 23 indivíduos mostrou uma diminuição significativa na relação T_{regs}/Th17 nos doentes com OMAM tratados com BFs, em comparação com doentes tratados com BFs que não desenvolveram OMAM e com indivíduos saudáveis. ⁽⁵⁾ Alguns estudos têm demonstrado que o mesmo N-BF, ácido zoledrónico, interfere também com a imunidade inata, através da

ativação das células $\gamma\delta$ -T. Os BFs podem ainda estar envolvidos na alteração da função de produção de citocinas pelos monócitos e macrófagos, através da acumulação no seu interior. Também as funções dos neutrófilos são afetadas, diminuindo a fagocitose, quimiotaxia e produção de citocinas.⁽³²⁾ Todas estas alterações da resposta imune levam a um possível atraso na cicatrização de lesões, o que potencialmente contribui para o desenvolvimento de OMAM.
(7), (29)

4. Inibição da angiogénese

Sabe-se hoje que os tumores dependem da formação de novos vasos para o seu crescimento e metastização. Por este motivo, muitos fármacos usados no tratamento das patologias neoplásicas, têm propriedades antiangiogénicas, diminuindo ou inibindo o fator de crescimento vascular endotelial (VEGF). Exemplos desses medicamentos são o Bevacizumab, um anticorpo monoclonal contra o VEGF, o Sunitinib, um inibidor do recetor da tirosina cinase que inibe a sinalização celular ligando-se aos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF) e do VEGF⁽³³⁾, e por último os bifosfonatos, sendo que alguns estudos demonstraram que o ácido zoledrónico diminui os níveis de VEGF no plasma.⁽¹⁾ Numa meta análise de um estudo constituído por uma amostra de 3560 indivíduos com carcinoma pulmonar metastizado, verificou-se que 0.2% dos doentes tratados apenas com bevacizumab e 0.9% dos que foram tratados simultaneamente com bevacizumab e BFs desenvolveram OMAM.⁽³³⁾

A interrupção do fluxo vascular está na base do fenómeno de necrose avascular, o que apoia esta hipótese como uma das causas de osteonecrose dos maxilares.

2.3. Fatores de Risco

Os fatores de risco associados à OMAM podem ser divididos em 6 grupos: **1.** Fatores relacionados com os fármacos, que podem ser subdivididos em duas categorias: **1.1** Indicações terapêuticas e **1.2.** Tipo de fármacos, **2.** Fatores de risco locais, **3.** Fatores de risco demográficos, **4.** Fatores de risco associados a outros fármacos **5.** Fatores de risco sistêmicos e **6.** Fatores de risco genéticos. Na tabela 3 encontram-se os fatores de risco para a ocorrência de osteonecrose dos maxilares, segundo *S. Saldanha et al.* e *J. Bagan et al.* ^{(1), (4), (9)}

1. Fatores relacionados com os fármacos

1.1. As indicações terapêuticas têm grande influência no risco de desenvolver OMAM.

Osteoporose/Osteopenia – os indivíduos tratados com bifosfonatos ou denosumab têm menor risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares do que aqueles que têm patologia maligna.

Neoplasia Maligna – o risco de desenvolver OMAM em indivíduos sujeitos a terapêutica com bifosfonatos ou inibidores do RANK-L é igual entre si e maior do que no tratamento da patologia osteoporótica. O ácido zoledrónico aumenta o risco em 50-100 vezes comparado com o placebo, ao passo que o risco com o denosumab é de 0.7 % – 1.9%.⁽¹⁾

1.2. O tipo de fármacos: Bifosfonatos e Não Bifosfonatos (Inibidores do RANK-L e Antiangiogénicos), também interferem no risco de desenvolver osteonecrose.

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos

Tabela 3. Fatores de Risco associados à OMAM

		FR Associado	Notas
1.Fármacos	BF	• Potência	Z > P > A > C
		• Via de administração	i.v. > oral
		• Duração da terapêutica	> duração > risco
2.Locais		• Cirurgia dentoalveolar	<p><u>Extrações dentárias:</u> são em 52% a 61% dos casos o evento predisponente da OMAM;⁽¹⁾</p> <p><u>Implantes dentários:</u> não são permitidos quando o doente recebe BFs i.v., contudo, se o doente estiver sujeito a BFs orais, a sua colocação não está contraindicada, sendo necessário informar o doente de potenciais complicações;⁽⁶⁾</p> <p>Cirurgia periodontal e periapical podem estar também envolvidas.</p> <p>Aumenta o risco de OMAM 7x.⁽³⁵⁾</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Fatores Anatômicos 	<p>A ocorrência de OMAM é muito mais frequente na mandíbula (73%) do que na maxila (22.5%), podendo ainda coexistir em ambos (4.5%).⁽¹⁾ Existe desta forma uma relação de 2:1, sendo a mandíbula mais suscetível porque é caracterizada por um maior turnover celular.⁽⁶⁾</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes de osteonecrose/osteomielite dos maxilares • Traumatismo dos maxilares • Higiene oral deficiente • Doença Periodontal 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Infecções dentárias 	<p>Infecções bacterianas podem envolver bactérias como <i>Staphilococcus aureus</i> e <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Não se sabe se as infecções têm um papel primário ou</p>

		secundário no aparecimento da lesão. ⁽⁶⁾
	<ul style="list-style-type: none"> • Trauma provocado por próteses removíveis mal adaptadas 	
3.Demográficos	<ul style="list-style-type: none"> • Idade 	<p>> 65 anos > risco</p> <p>Risco aumenta 9x por cada década de vida.</p> <p>Não existem relatos de casos de OMAM em crianças, contudo, mais estudos são necessários na idade pediátrica.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Sexo 	Feminino > Masculino
	<ul style="list-style-type: none"> • Raça 	Caucasiana
4.Outros Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Terapêutica crónica com Corticoides 	Pode causar necrose avascular.
	<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • Quimioterapia • Terapêutica com estrogénios 	
5.Sistémicos	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes 	<i>Molcho et al.</i> , usaram um grupo de 84 doentes tratados

		<p>com BFs (a maioria para o cancro do pulmão e da próstata) dos quais 46 desenvolveram OMAM, entre 2009 e 2012, e 38 controlos (não desenvolveram a doença). Verificou-se que 37% dos casos e 26.3% dos controlos eram diabéticos e ainda que a prevalência de patologia microvascular (neuropatia, retinopatia e nefropatia) foi significativamente maior nos casos do que nos controlos.⁽³⁶⁾</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia Maligna 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Imunodeficiência • Anemia e Talassemia • Coagulopatias, discrasias sanguíneas e patologia vascular • Dislipidemia • Doenças do tecido conjuntivo 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Gaucher • LES • Hipotireoidismo • Alcoolismo 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite Reumatoide 	<p><i>Neto et al</i>, publicaram sobre o possível envolvimento da AR, principalmente da inflamação a ela associada e dos fármacos usados para o seu tratamento, como os corticoides e o MTX, contudo, mais estudos são necessários para explicar o seu papel na patogenia da OMAM.⁽³⁷⁾</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Tabagismo 	<p>O papel do tabaco como fator de risco é inconsistente entre diferentes estudos, sendo que alguns o consideram como tal, ao contrário de outros. (AAOMS)</p>
6.Genéticos	<ul style="list-style-type: none"> • SNP no Citocromo P450 CYP2C8 	<p>Doentes com MM, tratados com bifosfonatos.</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • SNP no RBMS3 	

⁽³⁴⁾BF-Bifosfonato Z-Zoledronato P-Pamidronato A-Alendronato C-Clodronato i.v.-Intra-venoso LES-Lupus Eritematoso Sistêmico MM-Mieloma Múltiplo MTX-Metotrexato

6. Fatores de Risco genéticos

A OMAM pode ser causada por uma combinação entre fatores de risco ambientais e genéticos. Vários estudos têm vindo a avaliar o envolvimento do citocromo P450 CYP2C8 na osteonecrose dos maxilares associada aos medicamentos. Num estudo levado a cabo por *Saraqueste et al.*,⁽³⁸⁾ com uma amostra de 87 indivíduos com MM, dos quais 22 tinham OMAM e 65 eram controlos (sem OMAM), um SNP rs1934951 foi encontrado em 85 destes indivíduos, 21 doentes e 64 controlos. Verificou-se assim que 66% dos doentes e 25% dos controlos mostraram ser heterozigotas para o CYP2C8^{CT}, 20% dos doentes e 75% dos controlos eram homozigotas para CYP2C8^{CC} enquanto 14% dos doentes e 0% dos controlos tinham genótipo homozigótico para CYP2C8^{TT}. Este estudo sugere assim que o polimorfismo rs1934951 no gene CYP2C8 é um fator de risco para a osteonecrose dos maxilares. É importante ter em atenção o facto desta amostra ser composta unicamente por doentes com Mieloma Múltiplo sujeitos a terapêutica com bifosfonatos, pelo que não nos mostra a influência deste gene em indivíduos que tomam bifosfonatos para outras patologias. Mais estudos seriam necessários para poder avaliar a influência deste polimorfismo em doentes tratados com outros fármacos, como o Denosumab, bem como, comparar doentes tratados com diferentes tipos de bifosfonatos.⁽³⁹⁾

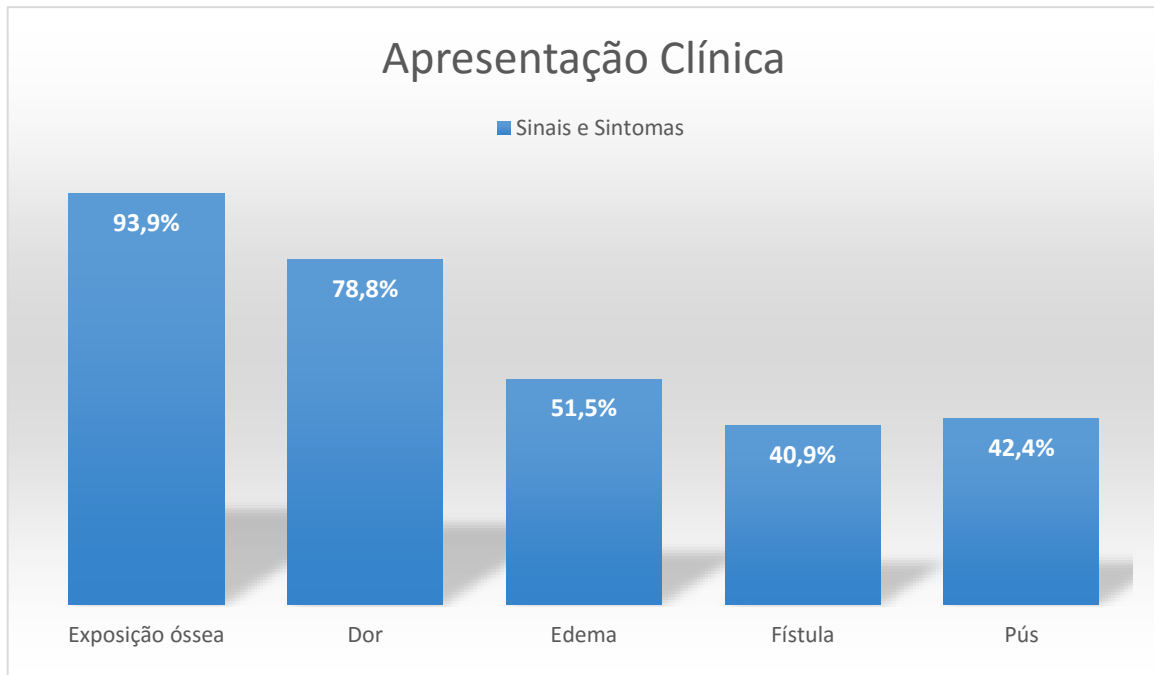
Nicoletti et al publicaram sobre o papel do gene RBMS3 (*RNA Binding Motif, Single Stranded Interacting Protein 3*) na osteonecrose dos maxilares e concluíram que o polimorfismo rs17024608 está significativamente associado ao risco de osteonecrose. O RBMS3 codifica uma proteína de ligação do PRX1 que regula o colagénio tipo I nos fibroblastos, sendo que este é o principal constituinte da matriz óssea e é codificado pela família de genes COL1A. Estudos demonstram que variações nestes 2 genes, rs10510628 e rs1800012, respetivamente, estão envolvidas no *turnover* ósseo, o que apoia o seu papel na osteonecrose dos maxilares.⁽⁴⁰⁾

2.4. Diagnóstico

2.4.1. Apresentação Clínica

Uma boa história clínica, que contemple os antecedentes patológicos e hábitos farmacológicos do doente, bem como, um exame objetivo minucioso são as ferramentas mais importantes no diagnóstico da OMAM, patologia esta, que tem uma clínica variável de doente para doente, sendo possível a existência de múltiplos sinais e sintomas ou pelo contrário, ser assintomática.⁽⁴¹⁾ Áreas de exposição óssea que não cicatrizam ao fim de 8 semanas são o principal sinal identificado, sendo este, na maioria das vezes, acompanhado por dor, que pode dificultar a mastigação e a fala.^{(42) (43) (44)} No entanto, muitos doentes não referem queixas algicas. Num estudo realizado por *E. Mercer et al.*, com uma amostra de 91 casos de OMAM associada ao tratamento da osteoporose com bifosfonatos, entre 2003 e 2012, concluiu-se que 1/3 desses doentes não apresentavam queixas dolorosas.⁽⁴²⁾ Geralmente, os doentes apenas desenvolvem outros sinais e sintomas, na presença de inflamação, podendo fazer parte das manifestações clínicas desta patologia, a mobilidade dentária e perda de dentes, formação de abscessos, fístulas intra ou extra orais, edema, eritema e inflamação da mucosa oral, e trismus. Alguns destes sinais e sintomas podem mesmo ocorrer antes de a osteonecrose ser clinicamente detetada.^{(2), (45)} É ainda possível que ocorram complicações como fratura da mandíbula e envolvimento do nervo alveolar inferior, quando o local da osteonecrose é a mandíbula; podendo existir fístulas oro-nasais e sinusite maxilar, quando esta ocorre na maxila. No gráfico 1, encontram-se os resultados relativos à prevalência das formas de apresentação, obtidos numa investigação conduzida por *S. Otto et al.*, que avaliou 66 indivíduos diagnosticados com OMAM entre 2003 e 2009.⁽⁴⁶⁾

Gráfico 1. Prevalência em percentagem de sinais e sintomas presentes na OMAM



Num estudo de S. Otto et al. (46)

2.4.2. Exames Complementares de Diagnóstico

Os exames complementares são ferramentas de grande utilidade no diagnóstico da OMAM:

- Detecção de alterações subclínicas;
- Confirmação do diagnóstico quando existe uma clinica sugestiva;
- Distinção entre possíveis diagnósticos diferenciais;
- Planeamento do tratamento aquando de um diagnóstico estabelecido. ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾

Exames como a **1.** Radiografia periapical e a radiografia panorâmica/ortopantomografia, **2.** Tomografia Computorizada (TC), **3.** Ressonância Magnética (RM), **4.** Cintigrafia Óssea, a **5.** Tomografia de Emissão de Positrões (PET) e **6.** Biopsia, podem ser de grande interesse no diagnóstico da OMAM. ⁽⁵⁾, ⁽⁴⁹⁾

1. Radiografia

A ortopantomografia pode ser usada como uma ferramenta na avaliação inicial dos maxilares num contexto de OMAM. ⁽⁵⁾ Os achados radiográficos são inespecíficos, não são patognomónicos desta condição patológica e são apenas evidentes quando o envolvimento ósseo é significativo. À avaliação radiológica podem encontrar-se sinais de osteoesclerose, osteólise (como podemos observar na figura 3), radiodensidade marcada, local de extração que não cicatriza, hiperplasia do periósteo e espessamento da lâmina dura. Numa fase mais avançada, áreas de osso com aspeto mosqueado ou sequestro ósseo, idênticas às da osteomielite, podem ser identificadas. ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾



Figura 3. Radiografia panorâmica com osteólise no ângulo direito da mandíbula.

Retirado de S. L. Ruggiero et al. ⁽¹⁹⁾

2. TC

A TC, apesar de possuir uma maior sensibilidade do que a radiografia, continua a ter limitações no diagnóstico precoce desta patologia. A sua alta resolução permite observar esclerose focal (Figura 4A), espessamento da lâmina dura, reação do periósteo, sequestro ósseo (Figura 4B), na sua fase inicial, e fraturas da mandíbula. Todavia estes três últimos aspetos ocorrem apenas numa fase avançada da doença, o que conseqüentemente limita o papel deste exame no diagnóstico atempado da OMAM. ⁽⁴⁷⁾

A Tomografia Computorizada de feixe cónico, que melhor se adapta à avaliação da cavidade oral, fornece uma imagem tridimensional, emitindo menos radiação e acarretando menores custos. ⁽⁵⁰⁾ Esta revela informações acerca da espessura do córtex, do envolvimento e integridade da medula óssea, da densidade mineral óssea do osso esponjoso, do envolvimento do canal alveolar inferior e de irregularidades pós extração dentária. ^{(5), (47), (48)} Concluiu-se num estudo dirigido por Torres et al., no qual foram avaliadas 3 técnicas de medição de imagens obtidas através de tomografia computadorizada de feixe cónico, que a medição do osso cortical da mandíbula é um instrumento potencialmente útil na deteção de alterações dimensionais ósseas (especificamente aumento da área e volume) causadas pelo uso de bifosfonatos, sendo que muitas vezes estas ocorrem previamente à exposição óssea. ⁽⁵⁰⁾

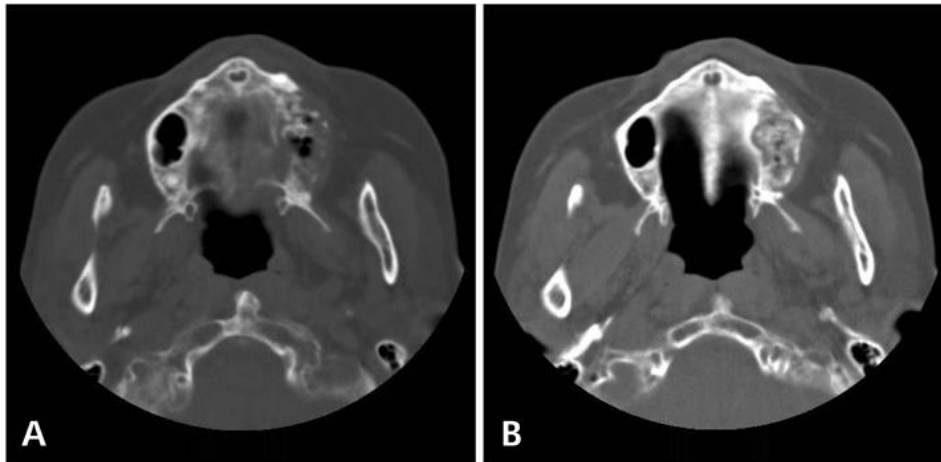


Figura 4. A- Imagem de TC revela destruição do osso cortical e esclerose do osso trabecular adjacente. B-Imagem de TC revela fragmentos ósseos que sugerem sequestro ósseo.

Retirado de Han JW. et al. ⁽⁵¹⁾

3. RM

Tal como acontece com outros exames de imagem, os resultados da RM dependem do estadió em que se encontra a doença. Na presença de clínica compatível, verifica-se um sinal de baixa intensidade em T1, assim como em T2, sugestivo de osteonecrose. Pelo contrário, quando a OMAM é subclínica, verifica-se baixa intensidade em T1 e uma alta intensidade em T2, compatível com osteomielite. Uma das vantagens da RM com uso de contraste é a capacidade de avaliar a extensão da doença, o envolvimento dos tecidos moles, e a presença de isquemia e osteonecrose. A RM revela ainda sinais inespecíficos como edema e inflamação, o que leva a uma elevada taxa de falsos positivos. ^{(5), (19), (48)} De referir também que este é considerado um exame inócuo para o organismo, pois, ao contrário de outros, é livre de radiação ionizante. ^{(5), (47)}

Estudos demonstram que apesar de se usar tanto a TC como a RM, esta última tem mostrado áreas mais extensas de lesão, especialmente quando utilizado contraste.

Um estudo de *G. Filonzi et al.*, avaliou clinicamente e por RM, 23 doentes que haviam recebido bifosfonatos i.v. ou orais, suspeitando-se assim de OMAM. Destes, 19 foram diagnosticados com OMAM e 24 lesões foram detetadas e confirmadas por exame histológico. Destas, 22

(91.7%) foram detetadas por RM, sendo que 9 (37.5%) foram apenas diagnosticadas por esta técnica e 13 foram diagnosticadas por RM e pela clínica simultaneamente, sendo que esta diagnosticou 14 lesões (58.3%), uma delas não tendo sido detetada na RM devido a interposição de artefactos. Uma das 24 lesões foi apenas encontrada na biopsia. De referir ainda que em 7 doentes (30.4%) foi identificado edema dos tecidos moles. Concluiu-se assim que a RM tem elevada sensibilidade na deteção de lesões de osteonecrose mesmo na ausência de clínica sugestiva. ⁽⁵²⁾ Na figura 5 podem observar-se sinais de RM em T1.

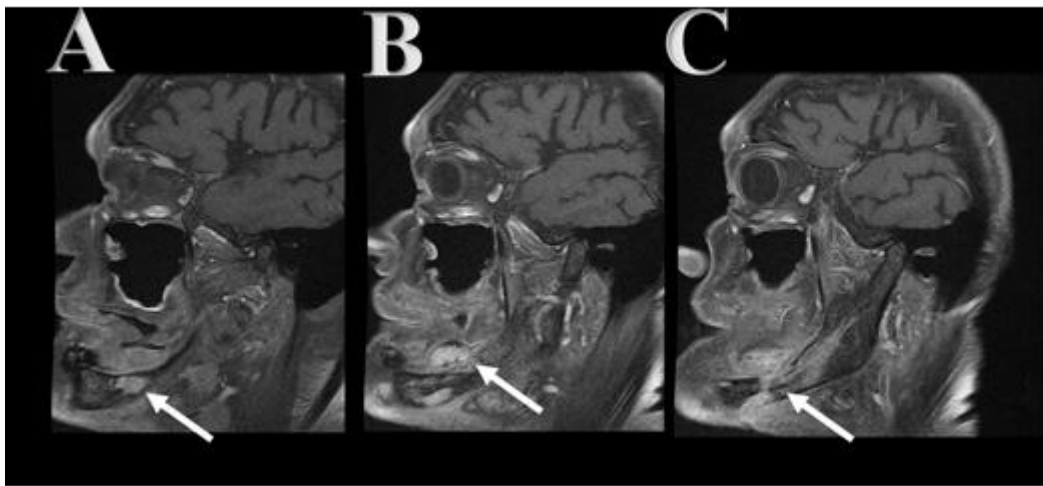


Figura 5. Imagem em corte sagital de RM ponderada em T1 com contraste. A- lesão osteonecrótica no ramo esquerdo da mandíbula; B-necrose dos tecidos moles; C-fistula/comunicação com o espaço submandibular.

Retirado de G. Filonzi et al.

4. Técnicas de Medicina Nuclear

a. Cintigrafia Óssea

Os resultados da cintigrafia óssea são influenciados por parâmetros como o fluxo sanguíneo e o metabolismo ósseo. Num estudo conduzido por *O’Ryan et al.* com 35 indivíduos sujeitos a terapêutica com BFs que realizaram uma cintigrafia óssea marcada com ⁹⁹Tc antes de desenvolver OMAM, verificou-se a existência de áreas de hipercaptação em 23 (67.5%) doentes que posteriormente viriam a desenvolver a doença. ⁽⁵³⁾

b. SPECT

A Tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) também demonstra uma hipercaptação no local da lesão. ⁽⁵⁴⁾

c. PET

A Tomografia de emissão de positrões (PET) é uma técnica usada na avaliação da doença óssea metastática, podendo também ser aplicada na OMAM. Resulta numa hipercaptação nas zonas de maior vascularização e de hipermetabolismo. Na OMAM, a captação pode não ocorrer devido ao mecanismo de necrose mas sim devido à infecção subjacente e aos mecanismos de cicatrização. Uma grande limitação deste exame prende-se com a incapacidade de distinguir entre patologia maligna e OMAM. ^{(40), (54)}

d. SPECT/CT e PET/CT

O uso simultâneo das técnicas de medicina nuclear e da TC confere vantagem no diagnóstico, uma vez que adiciona aos exames anteriores, informação anatómica, permitindo o estabelecimento de uma correlação anatómica-funcional (Figura 6). ⁽⁵⁴⁾

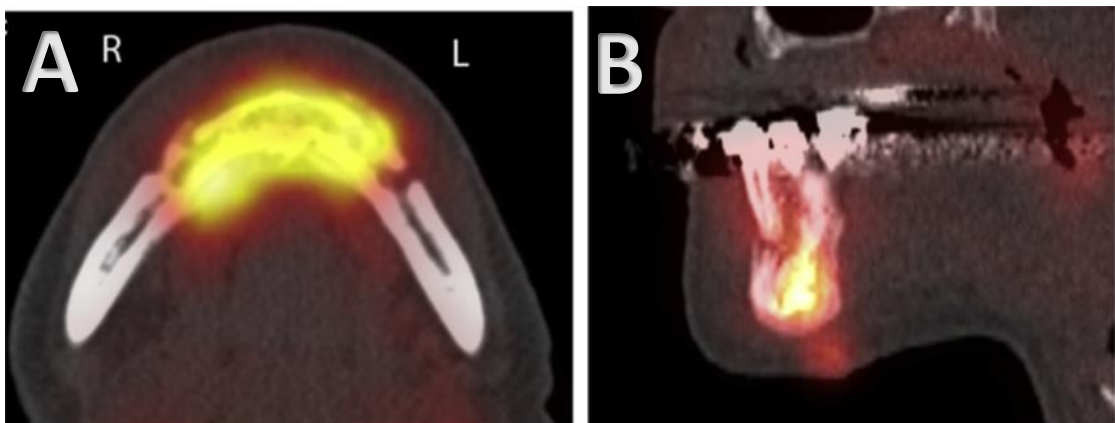


Figura 6. Imagem A-Axial e B-Sagital de PET/CT com hipercaptação intensa e difusa de Fluorodesoxiglicose (FDG) na parte anterior da mandíbula, desde o rebordo alveolar ao bordo inferior da mandíbula.

Retirado de *Fleisher et al.* ⁽⁴⁷⁾

e. Biopsia

Microscopicamente a OMAM apresenta áreas de necrose óssea com reabsorção periférica irregular, cercadas geralmente por colônias de bactérias, na maioria das vezes *Actinomyces* (Figura 7 a e b).

(55)

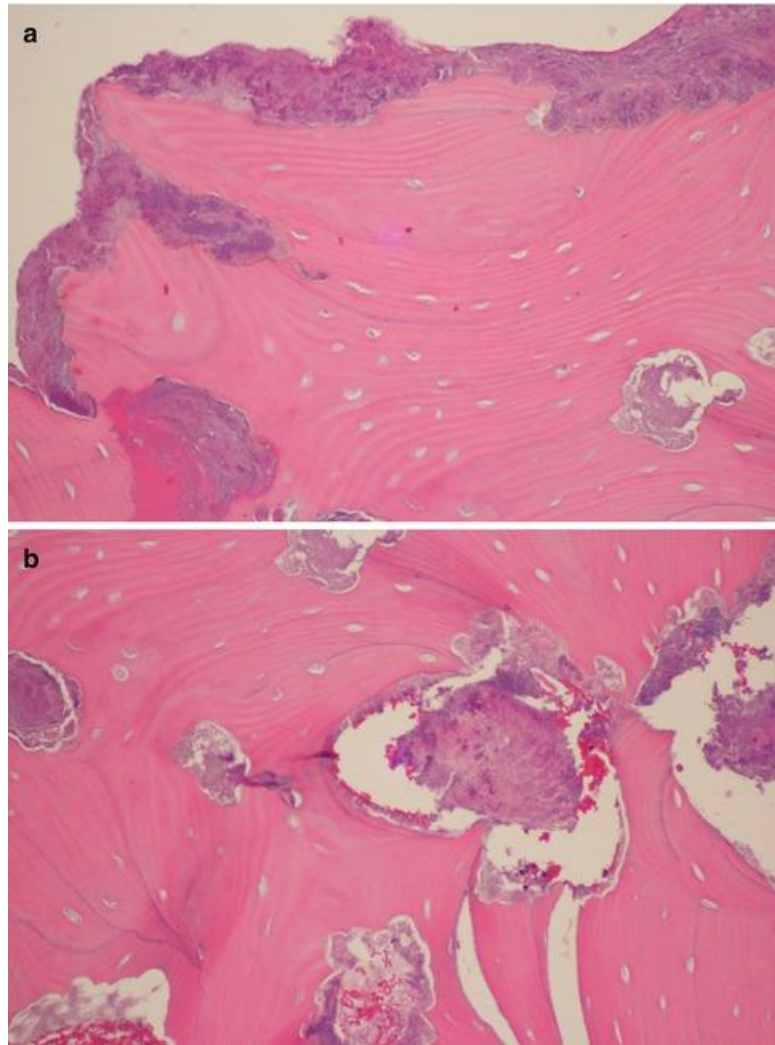


Figura 7. Necrose óssea rodeada por colônias bacterianas.

Retirado de NM. McLeod et al. (55)

5. Biomarcadores

Com o aumento do número de casos de OMAM nos últimos anos, a utilidade de alguns biomarcadores do processo de remodelação óssea tem sido amplamente descrita na bibliografia.

(41) (56) (57)

5.1. CTX – Telopeptídeo C das ligações cruzadas de colagénio tipo 1

Marx et al. sugeriram, em 2007, o uso deste marcador bioquímico para estratificar o risco dos doentes tratados com BFs virem a desenvolver OMAM, dividindo os doentes em categorias de baixo, médio ou alto risco, consoante os níveis séricos apresentados, como se pode observar na tabela 4. O doseamento do CTX pode ainda ser útil na orientação da decisão terapêutica. ⁽⁵⁸⁾ Este telopeptídeo é libertado através da degradação do colagénio tipo 1 pelos osteoclastos, durante a remodelação óssea, verificando-se assim uma diminuição dos níveis séricos de CTX em doentes sujeitos a terapêutica antireabsortiva.

Tabela 4. Estratificação do risco de OMAM

Nível de Risco	Valor de CTX (pg/mL)
Alto	< 100
Médio	100 – 150
Baixo	> 150

Contudo, *Pasoff M. et al.*, numa avaliação de vários outros estudos realizados, verificaram que na sua maioria não se encontra uma correlação significativa entre o valor de CTX e o desenvolvimento de OMAM. ⁽⁴¹⁾ Não é de todo fácil encontrar um teste que por si só consiga prever o desenvolvimento de OMAM e informar sobre a evolução da doença; no entanto, se o CTX for usado como complemento a outros exames, pode auxiliar na avaliação do turnover ósseo e conseqüentemente da atividade osteoclástica.

5.2. NTX – Telopéptido N das ligações cruzadas de colagénio tipo 1 e BAP

Fosfatase alcalina específica do osso

O NTX é um produto da degradação do colagénio tipo 1 maduro e fornece informações acerca da reabsorção óssea. A BAP reflete a formação óssea. Tal como o CTX, estes marcadores têm sido avaliados em vários estudos, contudo, sem resultados que apoiem o seu papel diagnóstico.

O CTX, NTX e BAP estarão assim aumentados quando o turnover ósseo é elevado, como acontece na doença óssea metastática e diminuídos quando o turnover ósseo é reduzido, tal como se verifica aquando da administração de fármacos antireabsortivos. Estes marcadores não podem, no entanto, ser usados por rotina na prática clínica, uma vez que o seu papel na identificação de doentes com risco de OMAM, não é ainda claro.

2.5. Diagnóstico Diferencial

Várias condições patológicas, com características comuns à OMAM, como a exposição óssea, ou achados radiológicos sugestivos, devem ser tidas em conta no diagnóstico diferencial desta patologia. Na tabela 5 estão listadas essas entidades clínicas.

Tabela 5. Entidades clínicas que podem fazer parte do diagnóstico diferencial de OMAM

Entidades Clínicas
Osteíte alveolar
Sinusite
Gengivite/Doença periodontal
Periodontite ulcerativa necrosante
Trauma
Infeções odontogénicas que conduzem à osteomielite
Herpes zoster associado à osteonecrose
Sequestro da cortical óssea lingual
Mucosite
Osteomielite infecciosa
Patologia periapical secundária a cárie
Distúrbios temporomandibulares
Osteorradionecrose
Tumores/metástases ósseas

Retirado de Coelho AI et al. (59)

A Osteorradioneecrose (ORN) é uma entidade clínica definida por exposição óssea que persiste por mais de 3 meses, em doentes sujeitos a radioterapia da cabeça e pescoço, na ausência de necrose tumoral ou recidiva. Tal como na OMAM, os doentes podem apresentar-se com dor, e com complicações como fístulas ou abscessos. O local de ocorrência preferencial é também a mandíbula. ^{(4), (60), (61)} Vários autores têm vindo a propor ainda, uma possível semelhança histológica entre estas duas entidades, bem como, mecanismos fisiopatológicos idênticos. Em consequência disto, *Mitsimponas KT et al.*, ⁽⁶¹⁾ levaram a cabo um estudo, de forma a comparar as semelhanças e diferenças microscópicas e fisiopatológicas existentes entre a OMAM e a ORN. Este estudo avaliou comparativamente a microscopia óssea da mandíbula de 30 indivíduos, 10 com OMAM, 10 com ORN e 10 controlos. As ilações retiradas foram as seguintes:

- Os resultados deste estudo demonstraram diferenças fisiopatológicas entre estas duas formas de necrose dos maxilares;
- Nas amostras de ORN foi predominante a fibrose e a hiper-expressão de colagénio tipo I;
- A OMAM, ao contrário da ORN, apresentou desvio da arquitetura normal do osso, sem fibrose ou aumento do colagénio tipo I.

Concluiu-se assim, que o facto da apresentação clínica destas duas patologias ser semelhante, não significa que elas partilhem os mesmos mecanismos fisiopatológicos, ou características histológicas, pelo que também pode não ser adequada a mesma abordagem terapêutica.

2.6. Estadiamento


Desde o estabelecimento da OMAM como uma entidade clínica, vários sistemas de classificação têm sido propostos para o seu estadiamento. *Ruggiero et al* foram dos primeiros autores a desenvolver um método de classificação desta patologia, classificando a OMAM em 3 estadios.⁽⁶²⁾ Em 2007 a AAOMS, no seu *position paper*, dividiu a OMAM em 3 estadios (1, 2 e 3), definindo ainda, aqueles com risco de desenvolver a doença. Mais tarde, em 2009 foi necessário adicionar mais um estadio a esta classificação, o estadio 0, no qual não existe exposição óssea.⁽¹⁾ Esta classificação encontra-se na tabela 6.

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos


Tabela 6. Estadiamento da OMAM

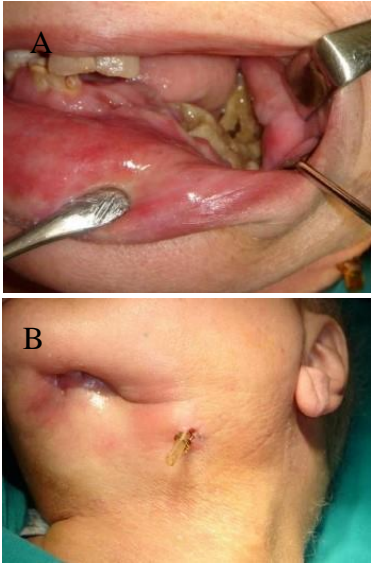
Estadio	Definição/Características	Clínica e Achados Radiográficos	Aspeto clínico
Doentes de risco	Doentes sem exposição de osso necrótico, assintomáticos, tratados com antireabsortivos por via oral ou i.v. ou sujeitos a terapêutica antiangiogénica.		
Estadio 0	Doentes sem evidência clínica de necrose óssea, mas que apresentam sintomas não específicos ou achados clínicos e radiográficos.	<p><u>Sintomas:</u> odontalgia não explicada por causa odontogénica; dor óssea no corpo da mandíbula que pode irradiar para a ATM; alterações neurosensitivas; dor sinusal.</p> <p><u>Clínica:</u> edentulação não explicada por doença periodontal: fístula periapical/periodontal não explicada por necrose devida a cáries.</p>	

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos

		<p><u>Achados Radiográficos:</u> reabsorção ou perda de osso alveolar não atribuída a doença periodontal; alterações do padrão trabecular; osteoesclerose; espessamento da lâmina dura.</p>	
Estadio 1	<p>Exposição e necrose óssea, ou fístula que penetra o osso, em doentes assintomáticos e sem evidência de infecção como pode verificar-se na figura 8.</p>	<p>Podem ser encontradas alterações radiográficas localizadas na região alveolar, semelhantes às descritas no estadio 0.</p>	 <p><i>Figura 8. OMAM estadio 1 Retirado de Nisi M. et al. (34)</i></p>

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Medicamentos

Estadio 2	Semelhante ao estadio 1, exposição e necrose óssea, ou fistula que penetra o osso, no entanto, estes são tipicamente sintomáticos e existe evidência de infecção, observável na figura 9.	Podem ser encontradas alterações radiográficas localizadas na região alveolar, semelhantes às descritas no estadio 0.	 <p data-bbox="1630 571 1917 633"><i>Figura 9. OMAM estadio 2 Retirado de Nisi M. et al. (34)</i></p>
------------------	---	---	--

Estadio 3	<p>Exposição e necrose óssea, ou fístula que penetra o osso, com evidência de infecção e um ou mais dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none">• Exposição e necrose óssea que se estende além do osso alveolar;• Fratura patológica;• Fístula extra-oral;• Comunicação oral/antral ou oral/nasal;• Osteólise que se estende ao bordo inferior da mandíbula ou ao seio maxilar. <p>A figura 10A apresenta exposição óssea e na 10B pode observar-se a presença de fístula extra-oral.</p>		 <p>Figura 120. A. OMAM estadio 3, com fístula extra-oral.</p> <p>Retirado de Nisi M. et al. ⁽³⁴⁾</p>
------------------	---	--	---

Adaptado do position paper da AAOMS 2014⁽¹⁾ ATM – Articulação temporomandibular

2.7. Prevenção

A fisiopatologia, a clínica e todos os fatores de risco associados à OMAM, levam a que a prevenção seja um ponto crucial na abordagem a esta patologia. ^{(63), (64)}

Para começar, é necessário que os candidatos a iniciar terapêutica antireabsortiva, BFs ou Denosumab, quer para o tratamento de osteoporose quer para o tratamento de patologia maligna, sejam informados dos efeitos secundários desta terapêutica, e igualmente, dos riscos a ela associados, como o possível desenvolvimento de OMAM. ⁽⁶³⁾

Posteriormente ao fornecimento desta informação, e certificando-se que o doente percebeu o que lhe foi dito, e após aconselhar-se o doente a ler o F.I. do fármaco em questão, deve identificar-se de seguida fatores de risco específicos do doente em questão, que possam potenciar o desenvolvimento de osteonecrose e proceder-se à educação do doente, apontando alguns hábitos relevantes na prevenção destas e outras patologias da cavidade oral:

- Conversar com o doente sobre a sua higiene oral, e, se for o caso, tentar melhorá-la, dando informação ao doente de como o fazer e explicar a sua importância; ^{(27), (65)}
- Incentivar o doente a consultar um profissional de Saúde Oral antes de iniciar o tratamento, para que sejam efetuadas quaisquer intervenções necessárias, como extrações, tratamento endodôntico, terapêutica de doença periodontal, entre outros. ⁽⁶³⁾

Nos doentes já a cumprir terapêutica antireabsortiva deve ter-se especial atenção a:

- Possíveis focos infecciosos na cavidade oral, que, se existirem, devem ser tratados com antibioterapia e desinfeção com antibacterianos;
- Doentes que usam próteses dentárias, avaliando possíveis locais de lesão da mucosa oral, provocada por pontos de maior pressão.

Se mesmo assim for necessária uma intervenção dentária:

- Se possível, proceder a um tratamento endodôntico alternativamente à extração; ⁽⁶³⁾ ⁽²⁷⁾
- Quando a cirurgia é indispensável, ponderar de que forma e em que momento deve ser efetuada:
 - *Drug Holiday* – há ainda grande controvérsia e pouco suporte bibliográfico acerca deste ponto. A AAOMS recomenda que um doente a receber BFs orais para a osteoporose, faça uma pausa de 6 meses, 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia, contudo não existe evidência de que tal altere o risco de vir a desenvolver OMAM. Num doente oncológico que receba mensalmente BFs, não há evidência de que seja necessária interrupção da terapêutica, contudo, se o doente tiver já desenvolvido OMAM, deve considerar-se a sua interrupção até cicatrização. No que respeita ao Denosumab mais estudos são necessários para perceber a utilidade da cessação da terapêutica por um determinado período; ⁽¹⁾, ⁽²⁷⁾
 - Deve ser efetuada terapêutica antibiótica profilática;
 - Desinfecção diária com antisséptico até remoção dos pontos de sutura está também indicada. ⁽⁶⁴⁾

Independentemente da necessidade de intervenção cirúrgica, deve avaliar-se frequentemente a cavidade oral do doente sujeito a terapêutica antireabsortiva, atentando no aparecimento de lesões da mucosa, ou mesmo, em fases mais avançadas, na exposição óssea, questionando o doente acerca da presença de dor na região maxilar. Pode ainda tentar-se minimizar fatores de risco alteráveis como higiene oral deficiente, infeções, alcoolismo, tabagismo e controlo da glicemia nos doentes diabéticos.

2.8. Tratamento

O tratamento da OMAM é um desafio. Por um lado pelo difícil controlo da doença, que deve ser tratada de acordo com o estadio e por outro, pela preservação da qualidade de vida dos doentes, que deve ser tida sempre em conta.^{(66), (67)} A AAOMS formulou *guidelines* para o tratamento dos diferentes estadios, que se encontram na tabela 7.⁽¹⁾

Tabela 7. *Guidelines da AAOMS para o Tratamento da OMAM*

Estadio	Estratégia Terapêutica
Doentes em Risco	Não tratar. Educar o doente e alertar para o possível desenvolvimento da doença, bem como elucidar sobre possíveis sinais e sintomas.
Estadio 0	Tratamento sintomático. Tratar a dor crónica, e controlar possíveis infeções através do uso de antibióticos. Identificar e tratar outros fatores locais como cáries e doença periodontal. Fazer um controlo apertado destes doentes, com atenção a uma possível progressão para um estadio mais avançado da doença.
Estadio 1	Desinfecção com antimicrobianos como por exemplo clorexidina 0.12%. Educar o doente e reavaliar as indicações para a toma de bifosfonatos. Nesta fase não há, em princípio, indicação para tratamento cirúrgico.
Estadio 2	Desinfecção com antimicrobianos e terapêutica antibiótica são necessárias. Os microorganismos encontrados são geralmente sensíveis às penicilinas, contudo, nos indivíduos alérgicos a estas, tem-se verificado eficácia com o uso de quinolonas, metronidazole, clindamicina, doxiciclina e eritromicina, Deve ainda efetuar-se cultura dos microorganismos e TSA de forma a instituir terapêutica mais

	<p>específica. Em alguns casos pode também ser útil o desbridamento cirúrgico de forma a reduzir a área de infeção. Neste estadio é ainda importante o controlo da dor.</p>
<p>Estadio 3</p>	<p>O uso de antimicrobianos continua a ser importante neste estadio. Aqui, é necessário tratamento cirúrgico, acompanhado do uso de antibióticos. Este tratamento pode passar pelo desbridamento ou, em doentes sintomáticos, pela resseção seguida de reconstrução. Todas as peças ressecadas devem ser alvo de avaliação histológica. Pode ainda recorrer-se à extração de dentes sintomáticos com exposição e necrose óssea, assegurando-se que esta não piore o processo de necrose. Nunca deve ser esquecido o controlo da dor, tendo em vista uma qualidade de vida para o doente, tão boa quanto possível.</p>

Adaptado do position paper de 2014 da AAOMS⁽¹⁾ TSA-Teste de Sensibilidade aos antibióticos

Apesar da publicação das *guidelines* para o tratamento da OMAM, em 2009,⁽¹⁾ continua a existir alguma controvérsia em torno do tratamento desta patologia, para a qual não existe um tratamento definitivo,⁽⁶⁷⁾ estando este, longe de ser um tema consensual entre a comunidade científica.^{(44) (64) (66) (68)} Todavia, é universalmente aceite que a avaliação de cada caso individualmente é crucial na decisão terapêutica.⁽⁶⁷⁾ É também defendido por muitos que à exceção do estadio 3 da doença, apenas se deve recorrer à terapêutica cirúrgica quando o tratamento médico falha.^{(69) (70)} Contudo, alguns discordam deste tipo de abordagem e vários estudos têm sido desenvolvidos, no sentido de avaliar a resposta à cirurgia como abordagem inicial e precoce.^{(26), (71)}

Tipos de tratamentos

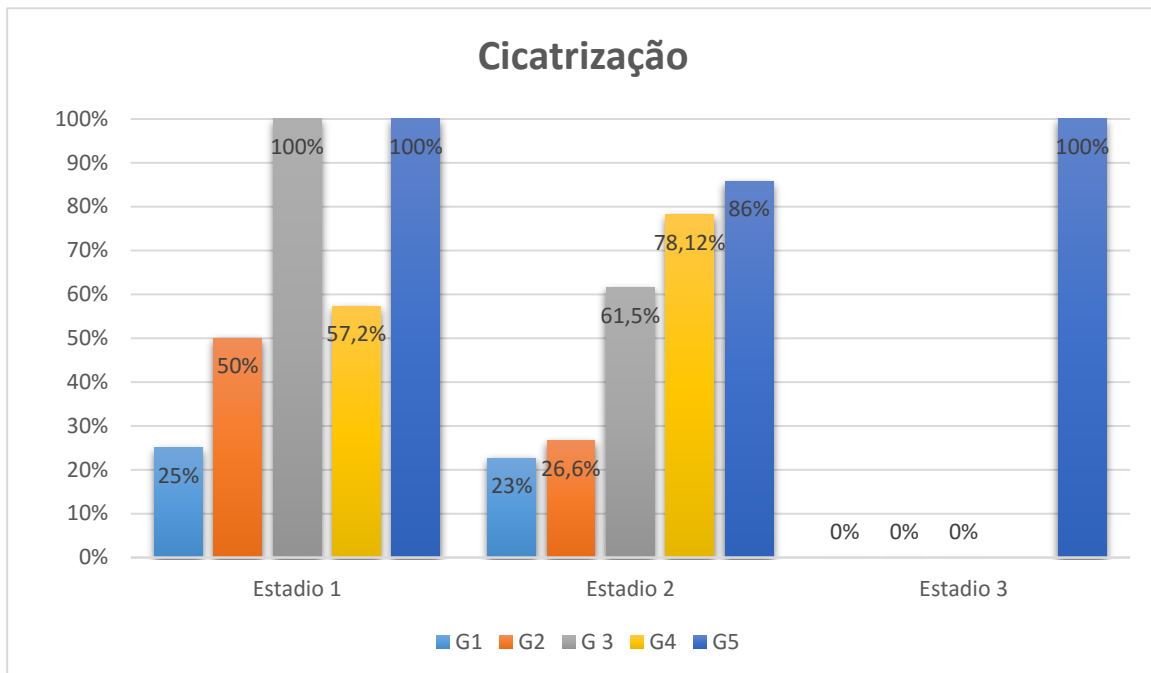
Existem vários tipos de terapêuticas que podem ser usadas isoladamente ou combinadas entre si no tratamento desta patologia. Por um lado existem os tratamentos convencionais médicos: antimicrobianos e antibióticos; e os cirúrgicos: desbridamento, sequestrectomia e ressecção cirúrgica. Por outro lado existem ainda terapêuticas alternativas, defendidas por diversos autores, como o uso de plasma rico em plaquetas, terapêutica com oxigênio hiperbárico ou com ozono, baixas doses de paratormona, cirurgia com Er-YAG laser e terapêutica com laser de baixa dose. ^{(67), (72)}

Uma vez que as terapêuticas mais usadas foram anteriormente descritas nas *guidelines*, de seguida encontra-se uma breve descrição de outras possíveis abordagens a esta patologia.

Terapêutica com luz laser

Num estudo retrospectivo conduzido por *Vescosi P. et al*, que envolveu 190 indivíduos com OMAM avaliados entre de 2004 a 2011, com o objetivo de comparar a cicatrização e a recuperação entre doentes sujeitos a terapêuticas cirúrgicas e não-cirúrgicas, e ambas em associação com laser em baixas doses (uma vez que está relatado na literatura o seu efeito bioestimulante sobre o osso e os tecidos moles). Dividiram-se os doentes em 5 grupos: G1-terapêutica médica; G2-terapeutica médica associada a LLLT (low level laser terapy); G3-cirurgia tradicional; G4-Cirurgia tradicional associada a LLLT; G5-Cirurgia com laser (Er-YAG laser) associada a LLLT, aplicado por Nd-YAG laser. Os resultados da cicatrização encontram-se no gráfico 2.

Gráfico 2. Cicatrização



Conclui-se após a avaliação destes dados, que o grupo G5 teve a melhor percentagem de cicatrização nos 3 estádios, ou seja, o Er-YAG laser em combinação com o LLLT (Nd-YAG laser) foi a técnica com melhores resultados neste estudo. O Er-YAG laser é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, que atua através da gradual vaporização do osso necrosado, sem necessidade de uma intervenção mais invasiva e com maior dificuldade de cicatrização. Atendendo à capacidade antibacteriana e bioestimulante do Er-YAG laser e do LLLT, pode ser considerada uma boa escolha para o tratamento da OMAM. ⁽⁷²⁾

Ozonoterapia

O ozônio é usado como terapêutica adjuvante do tratamento cirúrgico pelas suas características antimicrobianas tanto para bactérias aeróbias como anaeróbias, assim como para vírus. Também pelo aumento da oxigenação dos tecidos através da estimulação do sistema circulatório, pela estimulação da fagocitose e pelo seu papel na modulação da resposta

imunitária, bem como pela estimulação da angiogénese e da formação de fibroblastos e atuação na redução da dor. ⁽⁶²⁾

Plasma rico em plaquetas

O plasma rico em plaquetas representa uma técnica relativamente recente e atua na aceleração da cicatrização da mucosa e da regeneração óssea, atuando contrariamente aos BFs que reduzem a angiogénese e diminuem a libertação de fatores de crescimento. ⁽⁶⁶⁾ Um caso publicado de parestesia hemimandibular consequente à OMAM, foi tratado com sucesso através da realização de cirurgia e posterior terapêutica com plasma rico em plaquetas, apesar de ainda não se entender de que forma este atua na regeneração dos nervos periféricos. ⁽⁶⁸⁾

Oxigénio Hiperbárico

A oxigenoterapia hiperbárica é também usada como adjuvante no tratamento da OMAM, pela sua capacidade de produzir radicais livres que permitem modular as moléculas de sinalização intracelular envolvidas na remodelação óssea. De referir que esta técnica está ainda em avaliação e estudos adicionais são necessários para provar o seu eventual efeito positivo na OMAM. ⁽⁷³⁾

Teriparatida

A teriparatida é um análogo da PTH (hormona da paratiroide) que pode ter efeito na OMAM, pois restitui a normal remodelação óssea através da ativação dos osteoblastos e dos osteoclastos, promovendo a ativação do RANK-L. Contudo, são necessários estudos que comprovem a sua eficácia no tratamento desta patologia. ⁽⁷⁴⁾

2.9. Prognóstico

A prevenção é a melhor forma de abordar doentes sujeitos a terapêutica antireabsortiva. Estudos demonstram que medidas preventivas, como a diminuição de traumatismo dentoalveolar, baixam cerca de 5 vezes a ocorrência de OMAM em doentes com fatores de risco.⁽¹¹⁾ *Yoshiga D. et al*, num estudo que envolveu 52 doentes tratados para a OMAM segundo as *guidelines* da AAOMS entre 2004 e 2011, verificaram que a taxa média de remissão foi de 57.6% e o período médio de remissão foi de 7 meses. Em 34.6% dos doentes sujeitos a terapêutica conservadora, não se verificou remissão do quadro. Este estudo demonstrou ainda que cerca de 44% dos doentes refratários ao tratamento conservador haviam recebido zoledronato e 33% tinham sido tratados previamente com alendronato, concluindo-se assim que a osteonecrose refratária foi mais comum em doentes que receberam BFs por via intravenosa. Este estudo revelou também que nos doentes com higiene oral deficiente houve uma maior resistência ao tratamento. De referir ainda que 50% dos doentes, nos quais não houve remissão ou ocorreu recidiva, receberam BFs para o tratamento de metástases ósseas, depreendendo-se que a quimioterapia concomitante pode ser um fator de prognóstico no tratamento da OMAM.⁽⁷⁵⁾

2.10. Futuro

Várias investigações estão em curso e outras são necessárias para melhorar o entendimento acerca desta patologia. Apesar dos esforços desenvolvidos, muitas questões, em relação à causa, fisiopatologia, suscetibilidade individual, epidemiologia, fatores de risco e de prognóstico, entre outros, permanecem sem resposta. ^{(2), (11)}

De acordo com a AAOMS as investigações continuam em várias áreas, tais como:

- Analisar a resposta do osso alveolar às terapêuticas antireabsortivas;
- Perceber o papel das novas terapêuticas antiangiogênicas na cicatrização óssea dos maxilares;
- Pesquisa farmacogenética;
- Desenvolvimento de ferramentas válidas para avaliação dos fatores de risco;
- Estudos em modelos animais com o objetivo de validar as terapêuticas existentes no momento e desenvolver novas terapêuticas e estratégias preventivas. ⁽¹⁾

Conclusão

Os fármacos antireabsortivos como os BFs e o Denosumab são hoje usados no tratamento de doenças como a osteoporose e a doença de Paget, mas também de metástases ósseas resultantes de neoplasias sólidas como o cancro da mama, o cancro da próstata e o cancro do pulmão, e ainda da hipercalcemia maligna que advém do MM. Apesar dos bons resultados no tratamento destas patologias, estes medicamentos têm efeitos colaterais, dos quais o mais temível é a OMAM.

A Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos é uma patologia de surgimento relativamente recente e tem uma incidência percentualmente reduzida, contudo, com consequências devastadoras nos indivíduos em que ocorre.

As opiniões convergem quanto à multifatorialidade da sua fisiopatologia, no entanto, um longo caminho há ainda a percorrer para que se compreenda quais os mecanismos realmente envolvidos no seu desenvolvimento.

Existe um conjunto de fatores que podem aumentar o risco de desenvolver a doença e que devem ser sempre tidos em conta aquando da instituição da terapêutica com estes fármacos.

No que respeita ao tratamento, este é dependente do estadio da doença e deve ser tão conservador quanto possível. O uso de antibióticos e antissépticos tem um papel crucial, recorrendo-se apenas a um procedimento cirúrgico em duas situações: quando a doença se encontra no estadio 3, ou quando o tratamento médico falha. Embora a AAOMS tenha proposto *guidelines* para a abordagem terapêutica da OMAM, existe ainda muita controvérsia quanto ao seu tratamento, que continua a ser difícil e nem sempre eficaz. A procura de novas terapêuticas

deve assim prosseguir e mais estudos devem ser realizados com o objetivo de avaliar o efeito das terapêuticas alternativas que têm sido propostas.

É de extrema importância investir na prevenção da osteonecrose, minimizando o risco de que doentes sujeitos a terapêutica antireabsortiva venham a padecer desta doença. As técnicas usadas na prevenção passam por incentivar uma boa higiene oral e minimizar cirurgias dentoalveolares durante o tratamento com estes fármacos, assim como, prevenir infecções através do uso de antissépticos e antibióticos. É ainda controverso que em casos em que obrigatoriamente seja necessário efetuar cirurgia, se deva proceder a interrupção da terapêutica.

A OMAM é uma patologia merecedora de atenção, devido à sua gravidade e ao impacto na qualidade de vida de quem dela sofre. Para que seja possível melhorar a compreensão, diagnóstico, tratamento e prevenção desta patologia, será necessária maior dedicação por parte da comunidade científica. Estudos que avaliem as respostas dos doentes à terapêutica instituída serão úteis para validar a eficácia dos tratamentos. Pode ainda investir-se em estudos com modelos animais, que, por sua vez, podem auxiliar na avaliação das terapêuticas já existentes, bem como, no desenvolvimento de novos tratamentos e estratégias preventivas.

Agradecimentos

Finalizo este trabalho com um sincero agradecimento a todos aqueles que contribuíram para a sua realização e que me acompanharam durante o meu percurso académico.

Ao Professor Doutor José Pedro Figueiredo, pela sua orientação e disponibilidade, pelas correções, críticas e sugestões, pela brevidade de resposta, e acima de tudo por todas as palavras encorajadoras que me transmitiu ao longo de todos estes meses.

Aos meus pais, por todo o apoio durante todos estes anos e por todas as palavras de conforto durante a elaboração deste trabalho, principalmente nos momentos de desânimo e extenuação.

À minha irmã, a incansável apreciadora de cada palavra por mim escrita, por todas as críticas e opiniões, por todo o tempo despendido na sua leitura, por valorizar o seu conteúdo, mas principalmente pelo seu imprescindível apoio durante toda a minha vida.

Aos meus amigos, por todos os anos de dedicação, amizade, confiança e lealdade, por todo o carinho e compreensão e por fazerem com que seja possível sentir-me em família na sua companhia. Um especial agradecimento à Carolina, pela sua incondicional amizade, por todas as palavras de motivação, por toda a ajuda na formatação e organização da bibliografia deste trabalho e por ser a minha segunda irmã. Agradeço também de uma forma especial à Joana, por toda a ajuda, por ter sempre uma palavra de incentivo, pelo seu ânimo contagiante e pela sua sincera amizade. Por último, agradeço à Laura, por aceitar a responsabilidade de ser nossa procuradora e pela sua constante preocupação e genuína amizade e também à Mariana por me acompanhar desde o início, na escolha do tema e na decisão de o fazer, e por ser uma amiga excepcional.

A todos dedico este trabalho, esperando que tenha merecido o seu interesse e empenho.

Bibliografia

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2014;72(10):1938-56.
2. Allen MR, Ruggiero SL. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(1):e45-57.
3. Kuhl S, Walter C, Acham S, Pfeffer R, Lambrecht JT. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--a review. *Oral Oncol*. 2012;48(10):938-47.
4. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology*. 2012;29(3):177-87.
5. Uyanne J, Calhoun CC, Le AD. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am*. 2014;58(2):369-84.
6. Izzotti A MM, Pulliero A, Dini G, Cartiglia C, Pera P, Baldi D. Bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw. the role of gene-environment interaction. *J Prev Med Hyg*. 2013;54-3:138-45.
7. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Evidence Based Dental Practice*. 2012;12(3):233-47.
8. De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele SJ. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1873-80.
9. Bagan J, Scully C, Sabater V, Jimenez Y. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update. *Oral Oncol*. 2009;45(7):551-4.
10. Carmona M EAP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, Pinheiro R, Rodrigues A, Sepodes B, Teixeira AA. *Prontuário Terapêutico 11*, editor: Infarmed; 2012.
11. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):13-8.
12. Kamel A. Phosphorus Compounds in Pharmaceutical Drugs and Their Rising Role as Antioxidants and Antidiabetics. *International Journal of Chemical and Biomedical Science*. 2015;1:56-69.
13. Tripathi A, Pandey S, Singh SV, Kumar Sharma N, Singh R. Bisphosphonate therapy for skeletal malignancies and metastases: impact on jaw bones and prosthodontic concerns. *J Prosthodont*. 2011;20(7):601-3.
14. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *HORMONES*. 2009;8(2):96-110.
15. Then C, Hauraf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Rohnisch T, et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients having undergone autologous stem cell transplantation. *Onkologie*. 2012;35(11):658-64.
16. Resumo das características do medicamento Bonasol 70 mg solução oral: infarmed; 2014. Available from: www.infarmed.pt.
17. Resumo das características do medicamento Ácido Ibandrónico Generis 150 mg comprimidos revestidos por película: infarmed; 2015. Available from: www.infarmed.pt.
18. Resumo das características do medicamento Risedronato de sódio Sivatca 35 mg comprimidos revestidos por película: infarmed; 2013. Available from: www.infarmed.pt.
19. Ruggiero S. Guidelines for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007;4(1):37-42.
20. Resumo das características do medicamento Ácido Zoledrónico Zentiva 5 mg/100 mL Solução para perfusão: infarmed; 2013. Available from: www.infarmed.pt.

21. Resumo das características do medicamento Zometa: European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu.
22. Resumo das características do medicamento Xgeva: European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu.
23. Resumo das características do medicamento Prolia: European Medicines Agency. Available from: www.ema.europa.eu.
24. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Journal Bone*. 2011;48(4):677-92.
25. Holzer G. Innovative Wirkungsweise und Therapieoption – Denosumab bei postmenopausaler Osteoporose 2011.
26. Schubert M, Klatter I, Linek W, Müller B, Döring K, Eckelt U, et al. The saxon bisphosphonate register - therapy and prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Oncol*. 2012;48(4):349-54.
27. DE Iullis F TL, Amoroso L, Venditozzi S, Salerno G, Lanza R, Scarpa S. Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Anticancer Research*. 2014;34(5):2477-80.
28. Álvares Furtado I FCC, Lança F, Salvado e Silva F. Anatomic Factors related to bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaws: a Portuguese retrospective study. *Acta Médica Portuguesa*. 2013;25(2):106-10.
29. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2015;94(2):252-60.
30. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014;26(2):231-7.
31. Wei X, Pushalkar S, Estilo C, Wong C, Farooki A, Fornier M, et al. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Dis*. 2012;18(6):602-12.
32. Lee PB KA, Nguyen AL, Shi S, Sedghizadeh PP, Le Anh D. Evaluation of serum biomarkers IL-17 and CTX for BRONJ: a pilot clinical case-control study. *Journal of the California Dental Association*. 2013;41(11):819-23.
33. Sivoilella S LF, Stellini E, Favero L. Denosumab and antiangiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Research*. 2013;33(5):1793-7.
34. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2015;44(5):586-91.
35. Lopes I ZH, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos: Uma Patologia Secundária Grave.
36. Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(11):E1807-12.
37. Conte Neto N, Bastos AS, Chierici-Marcantonio RA, Marcantonio E, Jr. Is rheumatoid arthritis a risk factor for oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws? *Medical Hypotheses*. 2011;77(5):905-11.
38. Sarasquete ME G-SR, Marin L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosinol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro L, Lahuerta JJ, Gonzalez M, San Miguel JF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;112:2709-12.
39. Zhong DN WJ, Li GJ. Association between CYP2C8 (rs1934951) Polymorphism and Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws in Patients on Bisphosphonate Therapy: A Meta-Analysis. *Acta Haematologica*. 2013;129:90-5.

40. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist*. 2012;17(2):279-87.
41. Pasoff M. C-terminal cross-linking telopeptide as a serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. *J Can Dent Assoc*. 2013;79:d51.
42. Mercer E, Norton T, Woo S, Treister N, Dodson TB, Solomon DH. Ninety-one osteoporosis patients affected with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a case series. *Calcified Tissue International*. 2013;93(3):241-8.
43. Di Fede O, Fusco V, Matranga D, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients assuming oral bisphosphonates for osteoporosis: a retrospective multi-hospital-based study of 87 Italian cases. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24(8):784-90.
44. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci*. 2012;27(1):251-5.
45. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med*. 2012;41(3):214-21.
46. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Sturzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(4):303-9.
47. Fleisher KE RR, Rakheja R, Gupta V, Chan KC, Friedman KP, Mourtzikos KA, Janal M, Glickman RS. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography detects greater metabolic changes that are not represented by plain radiography for patients with osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1957-65.
48. Haworth AE, Webb J. Skeletal complications of bisphosphonate use: what the radiologist should know. *Br J Radiol*. 2012;85(1018):1333-42.
49. Belcher R, Boyette J, Pierson T, Siegel E, Bartel TB, Aniasse E, et al. What is the role of positron emission tomography in osteonecrosis of the jaws? *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2014;72(2):306-10.
50. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos EC, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(5):695-703.
51. Han J. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw: report of two cases. *Imaging Science in Dentistry*. 2011;41(3):129-34.
52. Filonzi G, Bazzocchi, A, Spinnato, P, Salzzoni, E. MRI evaluation of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *ERC*. 2012.
53. O'Ryan F, Khoury, S, Liao, W, Han, M, Hui, R, Baer, D, Martin, D, Liberty, D, Lo, J. Intravenous Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Bone Scintigraphy as an Early Indicator. *jjoms*. 2009.
54. Otto S. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*; Springer; 2014.
55. McLeod NM BP, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon*. 2012.
56. O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Irish Journal of Medical Science*. 2012;181(2):237-42.
57. Morris PG, Fazio M, Farooki A, Estilo C, Mallam D, Conlin A, et al. Serum N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving bisphosphonates for bone metastases. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery*. 2012;70(12):2768-75.
58. de Souza Faloni AP, Queiroz TP, Comelli Lia RC, Cerri PS, Margonar R, Rastelli AN, et al. Accurate approach in the treatment of oral bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2011;22(6):2185-90.

59. Coelho AI GP, Fernandes MH. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial. 2010;51:95-101.
60. Zhang J, Saag KG, Curtis JR. Long-term safety concerns of antiresorptive therapy. *Rheum Dis Clin North Am.* 2011;37(3):387-400, vi.
61. Mitsimponas K, Moebius P, Amann K, Stockmann P, Schlegel, KA, Neukam FW, Wehrhan, F. Osteo-radio-necrosis (ORN) and bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): the histopathological differences under the clinical similarities. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(2):496-508.
62. Agrillo A FF, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, Gennaro P, Cascino F, Miteo V, Ungari C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in treatment of 131 cases with ozone therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2012;16(12):1741-7.
63. Bauer JS, Beck N, Kiefer J, Stockmann P, Wichmann M, Eitner S. Awareness and education of patients receiving bisphosphonates. *Journal of Craniomaxillofacial Surgery.* 2012;40(3):277-82.
64. Sacco R SG, Acocella A, Sale S, Sacco N, Baldoni E. A systematic review of microsurgical reconstruction of the jaws using vascularized fibula flap technique in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis. *J Appl Oral Sci.* 2011;19(4):293-300.
65. Zanata A CG, De Boana M, Zawazaki R, De Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial.* 2014;55:115-20.
66. Mozzati M, Gallesio G, Arata V, Pol R, Scoletta M. Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncology.* 2012;48(5):469-74.
67. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tennis CA, et al. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012;48(1):79-84.
68. Anitua E, Begona L, Orive G. Treatment of hemimandibular paresthesia in a patient with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) by combining surgical resection and PRGF-Endoret. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2013;51(8):e272-4.
69. Gabriele m LFF, Cei S, Nisi M, Graziani F. Conservative surgical treatment in the management of BRONJ: a case series of 129 consecutive cases. *Ann Stomatol (Roma).* 2013.
70. Hewson I, Syme D, Bruscano-Raiola F. Radical surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Aust Dent J.* 2012;57(2):227-30.
71. Voss PJ, Joshi Oshero J, Kovalova-Muller A, Veigel Merino EA, Sauerbier S, Al-Jamali J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: technical report and follow up of 21 patients. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(8):719-25.
72. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012;2012:585434.
73. Freiburger J. Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009.
74. Ikebe T. Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Science International.* 2013;10(1):1-8.
75. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, Yamamoto N, Yamauchi K, Nogami S, et al. Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - Prognostic factors in the treatment of BRONJ. *J Clin Exp Dent.* 2014;6(1):e22-8.