

Fernando Antunes Barriviera

**Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos
(MRONJ): O Estado da Arte**

Brasília
2018

Fernando Antunes Barriviera

**Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos
(MRONJ): O Estado da Arte**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial para a conclusão do curso de Graduação em Odontologia.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo

Co-orientador: Prof. Dra. Nilce Santos de Melo

Brasília
2018

AGRADECIMENTOS

A minha dupla Juliana Barros por ter me acompanhado esses 5 anos de faculdade, sendo minha dupla e companheira em todos os momentos mais difíceis da faculdade, muito obrigado.

Ao Mauricio Barriviera, meu tio, padrinho, responsável por me inspirar na odontologia e ser uma base para me ajudar em todos os momentos, muito obrigado.

Aos meus pais, Marcio e Rosana por terem feito de tudo para me auxiliar, instruir, apoiar e serem o meu apoio. Um muito obrigado por vocês terem feito tudo por mim, amo vocês.

Ao meu irmão Guilherme pelo apoio familiar, muito obrigado e eu te amo.

A minha namorada Marina Penso por todo suporte e auxílio na arte do meu trabalho, muito obrigado.

A todos os meus familiares, muito obrigado.

A todos os meus amigos, muito obrigado.

A todos os meus amigos da faculdade, muito obrigado.

EPÍGRAFE

“Os que se encantam com a prática sem a ciência são como os timoneiros que entram no navio sem timão nem bússola, nunca tendo certeza do seu destino”.

Leonardo da Vinci

RESUMO

BARRIVIERA, Fernando A. Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ): O Estado da Arte. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) – Departamento de Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma doença induzida pelo uso de medicamentos antitumorais (Bisfosfonatos) e inibidores de angiogênese (Denosumab), principalmente. Embora de incidência rara, a MROJ pode representar severa morbidade. Por ser multifatorial, apresenta diversos fatores que podem estar relacionados com o seu desenvolvimento. Clinicamente se apresenta como áreas de exposição óssea na região maxilofacial que não cicatrizam em 8 semanas, por vezes com sintomatologia dolorosa e podendo afetar o tecido mole adjacente.

Embora recentemente descrita, já existe um grande conhecimento acumulado sobre MRONJ. No entanto, as informações presentes na literatura carecem de sistematização, o que torna difícil a compreensão da doença. O presente artigo é uma revisão de literatura que tem como objetivo sistematizar as muitas informações disponíveis, baseando-se em artigos de maior fator de impacto, para elaborar um mapa conceitual. O mapa conceitual é uma ferramenta que permite organizar e representar, graficamente e através de um esquema, o conhecimento, utilizando-se do software C-mapTools e imagens ilustrativas. Da construção do mapa conceitual foi possível: a) elaborar uma árvore de decisão, pela construção de um algoritmo de tratamento sobre o tratamento da MRONJ, atualmente disponível; b) apresentar uma alternativa terapêutica: c) ozonioterapia; d) representar esquematicamente as

características radiográficas da MRONJ; e) apresentar as perspectivas para o diagnóstico da MRONJ

ABSTRACT

BARRIVIERA, Fernando A. Medication Related to Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): The state of the art. 2018. Undergraduate Course Final Monograph (Undergraduate Course in Dentistry) – Department of Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília.

Medication relation to osteonecrosis of the jaw is a disease induced by the use of resorptive drugs (Bisphosphonates) and angiogenesis inhibitors (Denosumab). Occurrence is rare, but very destructive. MRONJ is multifactorial, there are many factors that may be related to its development. Clinically it presents as lesions in the buccal cavity that do not heal in 8 weeks, painful and symptomatology of adjacent affected tissue.

Although recently described, there is already a great deal of accumulated knowledge about MRONJ. However, as the information is present in the system literature, which makes it difficult to understand the disease. This article is a literature review that aims to systematize the available information, relying on a larger impact factor, to build a conceptual map. The conceptual map is a tool that allows to organize and represent, graphically and through a scheme, the knowledge, using C-mapTools software and illustrative images. The construction of the map made possible: a) build a wooden tree, by constructing a treatment algorithm on MRONJ treatment, currently available; b) present a therapeutic alternative: c) ozonotherapy; d) represent schematically as radiographic features of MRONJ; e) present as prospects for the diagnosis of MRONJ

SUMÁRIO

Artigo Científico	14
Folha de Título	15
Resumo	16
Abstract	18
Anexos	47
Normas da Revista	47

ARTIGO CIENTÍFICO

Este trabalho de Conclusão de Curso é baseado no artigo científico:

FASSIO, A. et al. Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. **Reumatismo**, [S.l.], v. 69, n. 1, p. 9-15, may 2017. ISSN 2240-2683.

Apresentado sob as normas de publicação da **Official Journal of the Italian Society for Rheumatology**

FOLHA DE TÍTULO

Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ): O Estado da Arte

Medication Related to Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): The state of the art

Fernando Antunes Barriviera¹
Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo²
Prof. Dr. Nilce Santos de Melo³

¹ Aluno de Graduação em Odontologia da Universidade de Brasília.

² Professor Adjunto da Universidade de Brasília (UnB).

³ Professora Adjunta da Universidade de Brasília (UnB).

Correspondência: Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo
Campus Universitário Darcy Ribeiro - UnB - Faculdade de
Ciências da Saúde - Departamento de Odontologia - 70910-900 -
Asa Norte - Brasília - DF
E-mail: paulofigueiredo@unb.br / Telefone: (61) 31071802

RESUMO

Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (MRONJ): O Estado da Arte

Resumo

Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma doença induzida pelo uso de medicamentos antireabsortivos (Bisfosfonatos) e inibidores de angiogênese (Denosumab), principalmente. Embora de incidência rara, a MROJ pode representar severa morbidade. Por ser multifatorial, apresenta diversos fatores que podem estar relacionados com o seu desenvolvimento. Clinicamente se apresenta como áreas de exposição óssea na região maxilofacial que não cicatrizam em 8 semanas, por vezes com sintomatologia dolorosa e podendo afetar o tecido mole adjacente.

Embora recentemente descrita, já existe um grande conhecimento acumulado sobre MRONJ. No entanto, as informações presentes na literatura carecem de sistematização, o que torna difícil a compreensão da doença. O presente artigo é uma revisão de literatura que tem como objetivo sistematizar as muitas informações disponíveis, baseando-se em artigos de maior fator de impacto, para elaborar um mapa conceitual. O mapa conceitual é uma ferramenta que permite organizar e representar, graficamente e através de um esquema, o conhecimento, utilizando-se do software C-mapTools e imagens ilustrativas. Da construção do mapa conceitual foi possível: a) elaborar uma árvore de decisão, pela construção de um algoritmo de tratamento sobre o tratamento da MRONJ, atualmente disponível; b) apresentar uma alternativa terapêutica: c) ozonioterapia; d) representar esquematicamente as características radiográficas da MRONJ; e) apresentar as perspectivas para o diagnóstico da MRONJ

Palavras-chave

MRONJ; Bifosfonato; Fatores de risco; Conceito; Aspectos clínicos; radiografias; Diagnostico;

Relevância Clínica

A informação presente na literatura sobre a doença MRONJ é vasta, em constante mudança e isso torna difícil o acesso a informação.

ABSTRACT

Medication Related to Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): The State of the art

Abstract

Medication relation to osteonecrosis of the jaw is a disease induced by the use of resorptive drugs (Bisphosphonates) and angiogenesis inhibitors (Denosumab). Occurrence is rare, but very destructive. MRONJ is multifactorial, there are many factors that may be related to its development. Clinically it presents as lesions in the buccal cavity that do not heal in 8 weeks, painful and symptomatology of adjacent affected tissue.

Although recently described, there is already a great deal of accumulated knowledge about MRONJ. However, as the information is present in the system literature, which makes it difficult to understand the disease. This article is a literature review that aims to systematize the available information, relying on a larger impact factor, to build a conceptual map. The conceptual map is a tool that allows to organize and represent, graphically and through a scheme, the knowledge, using C-mapTools software and illustrative images. The construction of the map made possible: a) build a wooden tree, by constructing a treatment algorithm on MRONJ treatment, currently available; b) present a therapeutic alternative: c) ozonotherapy; d) represent schematically as radiographic features of MRONJ; e) present as prospects for the diagnosis of MRONJ

Keywords

MRONJ; Bisphosphonate; *Concept, Epidemiology, Risk Factor, Clinical behavior, radiography e diagnostic*

Introdução

Em 2003, foi documentado, pela primeira vez, um novo tipo de osteonecrose dos maxilares relacionada a bifosfonatos (BRONJ) por Marx RE [1]. A *American Academy of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) em 2014, sugeriu a mudança de nomenclatura para osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos (MRONJ) devido ao grande índice de osteonecrose dos maxilares (ONJ) por outros medicamentos como os antireabsortivos e inibidores de angiogênese [2].

Bifosfonatos (BF's) são medicamentos de ação inibidora de reabsorção óssea utilizados para o tratamento de diversas doenças como hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo, doença de Paget's, osteoporose, osteogênese imperfeita, câncer de mama, câncer de próstata e câncer de pulmão [1-8] sendo mais utilizado para o tratamento de osteoporose com objetivo de fraturas [2]. Os medicamentos da classe dos BF's mais usados estão descritos na tabela 1 [2,9-10].

Inibidores de angiogênese são medicamentos que interferem no processo de crescimento e diferenciação de células endoteliais. Utilizados no tratamento de tumores gastrointestinais, carcinomas de células renais, tumores neuroendócrinos e outras doenças malignas [2]. Os medicamentos mais utilizados são: Sunitinib (Sutent), Sorafenib e (Nexavar), Bevacizumabe (Avastin) e Sirolimus (Rapamune) [2].

Epidemiologia

MRONJ é uma doença relativamente rara, que afeta pacientes com osteoporose e oncológicos. A frequência de osteonecrose dos maxilares (ONJ) em pacientes com osteoporose é menor que 0.001% pessoas por ano para BF's via oral [11] e de 0.04% para BF's intravenoso (IV) [2]. A incidência de ONJ é de 1.04-1.69% a cada 100.000 pacientes por ano para bifosfonatos orais [11-12] e para intravenosos pode chegar em 0-90 a cada 10.000 pacientes por ano [2].

Em pacientes oncológicos a incidência é 1-10% dos pacientes [13]. Quando o medicamento utilizado é o ácido zoledrônico varia de 0.7-6.7%, denosumab de 0.7-1.9% e inibidores de angiogênese de 0.2% [2].

MRONJ é mais comum na mandíbula (70.6%) que na maxila (27.2%), podendo ocorrer concomitantemente na mandíbula e maxila (2.2%) [14]. Bifosfonatos têm predileção por ossos com alta capacidade de remodelação. Ossos como o processo alveolar são estimulados cerca de 10 vezes mais que os demais ossos do corpo humano sugerindo uma maior incidência de MRONJ nos maxilares [30].

Dentre os grupos de risco, as mulheres após a menopausa são as mais acometidas devido ao câncer de mama e a osteoporose [2].

Medicamentos	Doses	Via de administração
Aledronato (Fosamax)	10mg/dia ou 70mg/ semana	oral
Risedronato (Actonel)	5mg/dia ou 35mg/ semana	oral
Ibradronato (Boniva)	2.5mg/dia ou 150mg/mês ou 3mg a cada 3 meses	oral IV
Pamidronato (Aredia)	90mg/a cada 3 semanas	IV
Ácido Zoledrônico		
Zometa	4mg/ a cada 3 semanas	IV
Reclasta	5mg/ano	IV
Aclasta	5mg/ano	IV
Denosumab	120mg/ a cada 4 semanas	Subcutâneo
Xgeva	120mg/a cada 4 semanas	Subcutâneo
Prolia	60mg/a cada 6 meses	Subcutâneo

Tabela 1: Medicamentos e concentrações.

Fisiopatologia

Bifosfonatos têm diversos efeitos sobre o osso. Aparentemente BF's atuam nos osteoblastos afetando sua função e diminuindo a capacidade de reabsorção dos osteoclastos [34]. O exato mecanismo de ação ainda não está bem definido na literatura, porém teorias de que a inibição de enzimas, causada pelos BF's, induz apoptose dos osteoclastos. A ação dos BF's nos osteócitos é de proteção, ou seja, inibe que eles sofram apoptose [35].

Apesar de estudos, *in vitro* e *in vivo*, demonstrarem o potencial de inibição de angiogênese dos BF's de primeira geração como o ácido zoledrônico [38], observa-se que o osso necrótico não possui uma perda de irrigação [39]. Não está bem definido na literatura como o processo de ONJ se desenvolve a partir do conceito da inibição de angiogênese.

Apesar de os BF's atuarem primeiramente nas células do tecido ósseo, estudos *in vitro* demonstram que o uso de BF's afeta células do tecido epitelial bucal inibindo a migração e diferenciação de queratinócitos e fibroblastos [37]. Outro estudo demonstrou que a alta concentração de BF's na superfície do osso é capaz de ser absorvido por outras células como monócitos, macrófagos, células endoteliais, osteoblastos e células epiteliais [35].

A presença de bactérias é outro fator relacionado a ONJ [11]. Colônias de bactérias gram positivas, anaeróbias facultativas [31] da espécie *Actinomyces ssp.* são encontradas em sítios de osso necrótico como uma infecção oportunista [30] juntamente com leucócitos polimorfonuclear [11]. A presença das bactérias estimula a reabsorção óssea produzindo polissacarídeo que estimulam citocinas locais causando uma osteólise local [11,30].

Uma proposta simplificada do desenvolvimento de ONJ está representado pela figura 1.

Proposta Simplificada de Desenvolvimento de ONJ

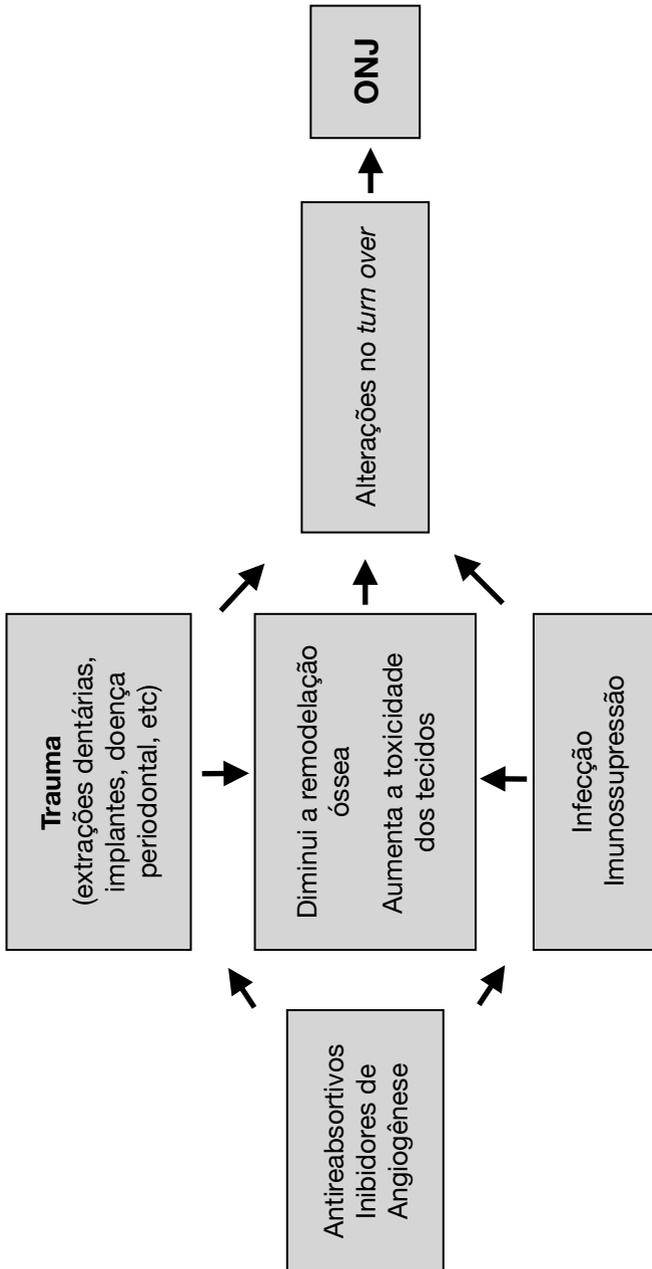


Figura 1 : Proposta simplificada de desenvolvimento de ONJ.

Fatores de Risco Locais

Devido a doença ser multifatorial não sabe-se o exato gatilho para o seu desenvolvimento, entretanto extrações dentárias estão mais associadas com o desenvolvimento de ONJ sendo relatados em 48,5% dos pacientes, cirurgias dento alveolares 21,1%, trauma de prótese 8,4%, histórico de doença periodontal e tratamento endodôntico 4,8% e algum fator que desencadeou ONJ não pode ser identificado em 17,2% dos pacientes [32].

A presença de estruturas anatômicas não são um fator de risco direto para o desenvolvimento de ONJ, ou seja, o fato de possuir um tórus mandibular ou palatino não indica que esse paciente pode desenvolver ONJ mas está mais susceptível pois o trauma nessas regiões é mais comum e possuem uma fina camada de epitélio oral o que facilita a formação de úlceras e possíveis infecções locais e conseqüentemente ONJ [33]. Caso o paciente seja usuário de próteses dentárias como próteses parciais removíveis (PPR) ou prótese total (PT) desajustadas essa incidência aumente significativamente [2].

Comorbidades bucais, como lesões de cárie, doença periodontal e abscessos periodontais, estão relacionadas ao desenvolvimento de ONJ [33, 40]. O exato mecanismo de como essas doenças auxiliam no processo de ONJ ainda não está claro na literatura porém observa-se que pacientes que possuem ONJ também são afetados por essas doenças [41].

Fatores de Risco Sistêmicos

A capacidade de diminuir a remodelação óssea dos BF's intravenosos (IV) é significativa em comparação com os orais. Estudos mostraram que o uso de BF's orais diminuem a remodelação óssea cerca de 39% em 6 meses e até 80% após 3 anos. BFs IV diminuem cerca de 95% da capacidade de remodelação óssea nos 3 primeiros meses e após 6 meses pode chegar a 99% [36].

O uso de medicamento imunossupressor como glicocorticoesteróides tem forte relação com o desenvolvimento de ONJ. A medicação altera a quantidade de células do sistema imune e retarda o processo de cicatrização do tecido mole

aumentando assim os riscos de desenvolvimento de MRONJ [33].

Doenças metabólicas como a osteoporose são consideradas um fator de risco [13], tendo em vista que os medicamentos da classe dos BF's foram desenvolvidos para tratar tais distúrbios [34]. Estudos mostram que cerca de 1 milhão de pacientes que sofrem de osteoporose fazem uso de BF's via oral e desses pacientes a média de idade é de 70 ± 10.1 anos [43].

Diabetes tem sido observada em diversos pacientes com ONJ, estudos encontram até 58% dos pacientes com ONJ eram portadores de Diabetes Mellitus [42]. Essa inter-relação ainda é desconhecida na literatura, porém fatores como alterações na remodelação óssea, aumento da apoptose de osteoblastos e osteoclastos, aumento da inflamação, alterações na resposta imune, mudanças na função das células endoteliais e microvascular isquemia do osso tem sido observados e corroboram com o desenvolvimento de ONJ [42,33].

O Telopectídeo C-Terminal (CTX) é um marcador de colágeno tipo I, presente em cerca de 98% da matriz óssea do corpo [46]. Esse CTX foi proposto por Marx [46], como um possível exame para avaliar a probabilidade de risco de desenvolver ONJ em pacientes que utilizam medicamentos que reduzem a remodelação óssea, ou seja, a quantidade presente de CTX num sangue é proporcional a quantidade atividade osteoclasticas óssea [47]. Diante disso, com um exame de sangue é possível avaliar a quantidade de CTX no sangue de um paciente antes de realizar uma intervenção cirúrgica de extração de dente. As medidas observadas para avaliação foram: CTX <100 pg/mL possui um alto risco de desenvolvimento de ONJ, 100 pg/mL a 150 pg/mL possuem um médio risco de desenvolvimento de ONJ, e >150 pg/mL um risco reduzido de desenvolvimento de ONJ [44]. Entretanto os níveis de CTX são um potencial indicador de desenvolvimento de ONJ e não uma medida absoluta para desenvolvimento de ONJ pós cirurgias [48].

Fatores genéticos como a presença de SPNs (single nucleotide polymorphism) estão relacionados com o desenvolvimento de ONJ. Mais especificamente esses SPNs estão relacionados com formação de colágeno tipo I, remodelação óssea ou doenças metabólicas ósseas [2,44]. Foi

encontrada relação da presença de SPNs com ONJ em pacientes que desenvolveram ONJ [katz2011.pdf], mas ainda não é definido na literatura o exato mecanismo com que isso ocorre.

Outros fatores sistêmicos podem estar relacionados ao desenvolvimento de ONJ. Distúrbios como anemia, hipertireoidismo, hemodiálises, etc. [50].

Apresentação Clínica

Clinicamente as lesões de MRONJ se apresentam como áreas de exposição óssea na região maxilofacial com mais de 8 semanas sem cicatrização nos pacientes tratados ou em tratamento com inibidores de reabsorção e inibidores de angiogênese que não sofreram tratamento radioterápico prévio ou metástase para os maxilares. Pode ser encontrada áreas com sintomatologia dolorosa ou não e tecido mole adjacente afetado. Para sistematizar as características da doença a AAOMS propôs uma divisão didática, em estágios de evolução, a fim de facilitar o diagnóstico e tratamento. Como demonstrado na tabela 2 [2].

Pacientes considerados em risco são aqueles que fazem o uso da medicação, seja via oral ou intravenosa, sem exposição óssea aparente. O estágio zero é considerado quando possui alterações radiográficas, sintomatologia dolorosa mas sem exposição óssea aparente. O estágio 1 os pacientes possuem exposição óssea na mandíbula ou maxila, assintomática, sem alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais. Estágio 2 os pacientes possuem exposição óssea na mandíbula ou maxila, com sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais e com inflamação ou infecção. O estágio 3 os pacientes possuem exposição óssea na mandíbula ou maxila, com sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais, com inflamação ou infecção, presença de fístula intra-oral ou extra oral e alterações radiográficas de osteonecrose com extensão para base da mandíbula ou assoalho de seio maxilar [2].

Em risco	Sem exposição óssea aparente, fez tratamento com bifosfonato via oral ou intravenosa
Estágio 0	Sem exposição óssea clínica, alterações radiográficas e sintomatologia dolorosa
Estágio 1	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, assintomática, sem alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais.
Estágio 2	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais com presença de inflamação ou infecção.
Estágio 3	Exposição óssea na mandíbula ou maxila, sintomatologia dolorosa, alteração nos tecidos moles adjacentes ou regionais com presença de inflamação ou infecção, presença de fistula intra-oral e extra-oral, alterações radiográficas sugestivas de osteonecrose com extensão para base da mandíbula e assoalho de seio maxilar.

Tabela 2: Características clínicas de ONJ

Apresentação radiográfica da MRONJ

Alterações ósseas nos casos de MRONJ são não específicas e podem ser identificados radiograficamente desde o início da progressão da doença, entretanto o diagnóstico é clínico e baseado no histórico do paciente [44 - 45].

Ainda não está bem estabelecido na literatura o desenvolvimento da lesão com o aparecimento dos aspectos radiográficos, entretanto características como a perda da lâmina dura, esclerose no processo alveolar e corpo da mandíbula estão associadas ao início de ONJ assim como a ausência de remodelação óssea no alvéolo após extração [21-23]. À medida que a lesão desenvolve observa-se formação de sequestros ósseos e pode haver fraturas no complexo maxilofacial [22]. Outras alterações como o realce da linha oblíqua externa, canal mandibular e alterações osteolíticas podem ser observadas nos estágios dois e três da lesão [21-23]. Características radiográficas de MRONJ podem ser similares a outras doenças ósseas como osteomielites, osterorradiocrecrose e metástase óssea e doença de Paget's[22].

Os dois tipos de aquisição de imagens utilizados, com maior frequência na odontologia, são radiografias bidimensionais intrabucais (periapicais e *bitwings*), radiografias bidimensionais extrabucais (panorâmica) e a tomografia computadorizada por feixe cônico, tridimensional.

As radiografias intrabucais por possuir um baixo custo, baixa exposição a radiação, boa resolução de imagem e facilidade de aquisição são boas opções para avaliar a perda da lâmina dura, espessamento do espaço do ligamento periodontal e aumento da densidade do trabeculado ósseo [44].

Radiografia panorâmica por ser um exame amplo permite visualização dos dois arcos, visualização de estruturas adjacentes ao maxilares, além de permitir visualizar formação de sequestros ósseos e a não formação de osso em alvéolos que foram recém extraído o dente [44].

Uma limitação desses exames é que radiografias intrabucais possuem uma área reduzida de visualização. Já a extrabucal devido a magnificação e/ou distorção da imagem não é possível fazer mensurações de extensão da lesão, assim como pode ocorrer sobreposição de estruturas anatômicas [44].

Tendo em vista as dificuldades e limitações das radiografias bidimensionais a melhor opção para visualização e mensuração de diâmetro e extensão de lesões de ONJ são as tomografias computadorizadas por feixe cônico. Outras alterações que podem ser vistas nesse tipo de aquisição como: áreas de esclerose óssea, áreas de osteólise, erosão cortical, formação de osso periosteal e sequestros ósseos. Fístulas podem ser rastreadas assim como alvéolos que não cicatrizaram após extração. Entretanto, a tomografia computadorizada por feixe cônico por não possuir uma capacidade de contraste entre tecidos duros e moles tão boa quanto a tomografia computadorizada convencional (*multislice*) recomenda-se que seja feita a tomografia computadorizada convencional [44].

Algoritmo de Tratamento

Para o tratamento de ONJ não existe um único protocolo estabelecido na literatura que todos sigam. O protocolo que a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) sugere é que o tratamento deve ser feito de acordo com o estágio do desenvolvimento da doença.

Em risco:

Pacientes que fazem uso de medicamentos antireabsortivos ou inibidores de angiogênese estão em risco de desenvolver a doença. Esses devem ser informados quanto aos riscos da osteonecrose, sendo necessário o acompanhamento periódico ao cirurgião dentista [2] assim como instruções de higiene oral regulares [33]. Pacientes que possuem um baixo risco de desenvolver a doença devem fazer retornos anualmente [23].

Estágio 0

Sintomas do estágio 0 de ONJ:

- Dores na região intrabucal de origem não odontogênica, ou seja, cárie, gengivite, etc.
- Fortes dores na região de corpo mandibular que irradia até região de articulação temporomandibular (ATM)
- Dores na região de seios maxilares, associadas a inflamação e estreitamento da parede cortical inferior do seio.
- Disestesia

Sinais clínicos:

- Mobilidade dentária não associada a periodontite
- Fistulas não associadas a lesões de cárie, restaurações antigas, periodontite ou necrose pulpar.

Sinais radiográficos:

- Perdas ósseas alveolares não associadas a periodontite
- Esclerose óssea
- Não formação de osso em região pós extração
- Espessamento da lâmina dura e estreitamento do espaço do ligamento periodontal.

Pacientes que estão classificados no estágio 0 da doença devem ter um acompanhamento mais próximo devido ao risco de

progressão da doença, clinicamente deve-se tratar de forma conservadora fatores locais (cáries, doenças periodontais e etc.), medicação para controle de dor, e infecção, anti-séptico bucal e é indicado o uso de laserterapia de baixa potência [2,25, 33].

Estágio 1

No estágio 1 de ONJ os sinais radiográficos são semelhantes ao do estágio 0, mencionado anteriormente. Os sinais clínicos encontrados são necrose óssea sem sinais de infecção ou fistula.

O tratamento consiste em enxaguante bucal com ação antimicrobiana, digluconato de clorexidina 0,12% [2], orientação de higiene bucal, avaliação se existe necessidade de continuar fazendo uso de medicamento antireabsortivos ou inibidor de angiogênese [33]. Alguns autores relatam a não necessidade de fazer intervenção cirúrgica de debridamento do osso necrótico exposto na cavidade bucal [2,33], entretanto outros autores relatam sim a necessidade de debridamento ósseo além da intervenção conservadora [23]. Estudos mostraram que apenas a intervenção conservadora obteve uma chance de sucesso, cicatrização completa das feridas, em apenas 33% dos casos [26].

Estágio 2

O estágio 2 de ONJ apresenta sinais de infecção e inflamação, presença de fistula, dor e eritema na região da área de osteonecrose. Os sinais radiográficos são semelhantes aos do estágio 0 de ONJ.

Apesar de que a infecção não ser a causa primária do osteonecrose o tratamento para o estágio 2 consiste em enxaguante bucal, digluconato de clorexina 0,12%, associado ou não com antibióticos (caso seja necessário). Alguns autores relatam a necessidade de remoção do osso necrótico exposto na cavidade bucal sempre que estiver diante de um caso de estágio 2 [23], embora outros autores afirmam que a remoção de osso necrótico deve ser feita apenas quando há intenção de diminuir o volume de osso na cavidade bucal para facilitar o fechamento da ferida por primeira intenção [2,33]. Estudos mostraram que apenas a intervenção conservadora obteve uma chance de

sucesso, cicatrização completa das feridas, em apenas 24% dos casos [26].

Estágio 3

O estágio 3 de ONJ apresenta sinais de infecção, dor e eritema na região necrótica e fistula. Pode ocorrer também, fraturas patológicas, fistula extrabucal, fistula com comunicação nasal e osteólise na mandíbula e maxila.

As opções de tratamento para ONJ nesse estágio não são conservadoras, apesar de que o uso de enxaguante bucal, digluconato de clorexidina 0,12%, e antibiótico a ressecção marginal e debridamento do osso necrótico se faz necessário. Estudos mostraram que apenas a intervenção conservadora obteve nenhum sucesso no tratamento de ONJ nos casos considerados como estágio 3 [26].

Tratamento Alternativo

O gás ozônio (O₃) é um gás natural que é encontrado na atmosfera. O gás ozônio que é utilizado na área médica e odontológica é produzido. Na odontologia, o gás ozônio é utilizado no auxílio do reparo tecidual, ajudando a fechar feridas causadas por osteonecrose. Além do auxílio de bioestimulação, promovendo a estimulação e proliferação celular das células epiteliais [51], o O₃ possui propriedades antimicrobianas, não produz nenhuma agressão ao tecido sadio e ajuda no reparo ósseo [52]. O gás ozônio pode ser utilizado em diversos veículos, sendo juntamente com óleo, soro ou na forma de gás para inalação. O óleo ozonizado devido a sua viscosidade possui mais tempo de ação que os demais veículos. O gás ozônio é uma forma alternativa de tratamento conservador, tendo em vista que segundo a autora [52] cerca de 80% dos pacientes tratados com óleo ozonizado tiveram o fechamento espontâneo da ferida e formação de sequestro ósseo e a expulsão espontânea desse sequestro [52]. Segunda revisão sistemática do autor Fliefel R. observou-se que cerca de 57,8% dos pacientes tratados com ozônio tiveram o fechamento completo das lesões [53].

O uso da câmara hiperbárica (HBO) no tratamento de lesões de osteorradionecrose e osteomielites tem sido feito há anos [55]. O uso da HBO no tratamento de MRONJ tem se

mostrado eficaz no fechamento de feridas e angiogênese [54]. O mecanismo pelo qual a HBO funciona é na ativação da cascata de sinalização dos osteoclastos que ativa a cascata de sinalização dos osteoblastos e assim promove uma melhora na remodelação óssea [55], se contrapondo aos efeitos dos medicamentos inibidores de angiogênese e antireabsortivos. Em uma revisão sistemática, o autor observou que, num estudo, 45 pacientes foram avaliados utilizando HBO, cerca de 12 pacientes (26,7%), tiveram o completo fechamento da ferida, 2 pacientes (4,4%) estabilizaram as lesões, nenhum paciente desenvolveu novas lesões e nenhum paciente não fechou parcialmente as lesões [53].

A terapia com laser de baixa potência (LLLT), com ondas na frequência de 600-1000nm, densidade de poder entre 5-150 mW/cm², aplicada entre 30-60s por ponto, é utilizada em larga escala para o tratamento de lesões de mucosite em pacientes irradiados por radioterapia ou pacientes em quimioterapia [56]. Os efeitos da LLLT no tecido são vasodilatação, aumento da circulação sanguínea, aumento da atividade de neutrófilos e fibroblastos, drenagem linfática, melhoras no metabolismo celular e bioestimulação. Outros efeitos como antiinflamatório e analgésico são secundários [57]. Observou-se que a LLLT aumenta o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), melhorando assim o reparo tecidual. A eficácia desse tratamento é demonstrada na revisão sistemática, onde mostra que 45,3% dos pacientes obtiveram fechamento completo das lesões, porém 11,5% dos pacientes não obtiveram melhoras com a terapia [53].

Drug Holliday

Ainda não é consenso na literatura se descontinuação da medicação antireabsortiva ou inibidora de angiogênese prévia a intervenções cirúrgicas, em pacientes que fazem uso das drogas, é necessária para a prevenção de ONJ [25]. A AAOMS sugere que seja feita a suspensão da medicação durante 2 meses antes de qualquer intervenção cirúrgica na cavidade bucal [2].

Antes de qualquer descontinuidade de medicação deve haver uma interrelação médico e dentista responsável pelo paciente para melhor determinar o prognóstico [25]. Pacientes que necessitam de procedimentos cirúrgicos, inevitáveis, como

por exemplo extrações dentárias, e possuem o risco de fratura ou metástase óssea não devem suspender a medicação antes da intervenção cirúrgica odontológica [25]. Entretanto, pacientes que podem fazer a descontinuação da medicação mostraram recuperação e fechamento total do tecido mole melhor que aqueles no qual não puderam fazer a descontinuação [59].

A interrupção da medicação deve ser continuada após o procedimento cirúrgico até a completa cicatrização de tecido mole e duro [2]. Tal fato deve ser feito devido a interferência da medicação no processo de cicatrização [25]. Mais estudos nessa área devem ser feitos.

Prevenção

A prevenção de MRONJ é essencial e deve ser feita em todos os pacientes que fazem uso de medicações inibidoras de reabsorção e anti angiogênicas [2]. Tendo em vista que lesões de cárie, doença periodontal, restos radiculares, lesões periapicais e próteses desajustadas podem ser diagnósticas e tratadas antes do início da terapia medicamentosa e assim diminuir os riscos de desenvolver ONJ [25]. Procedimentos não invasivos podem ser feitos concomitantemente ao uso dos medicamentos [25].

Pacientes devem consultar regularmente o cirurgião dentista a fim de controle de placa e caso alguma alteração na cavidade bucal seja percebida esteja no início [25]. O cirurgião dentista deve sempre fazer reforço de higiene bucal a fim de conscientizar o paciente para que não seja preciso fazer procedimentos cirúrgicos pós início do tratamento antirabsortivo.

Pacientes que irão iniciar tratamento com BF's são recomendados a consultar com cirurgiões dentistas duas semanas antes de iniciar a terapia com BF'S a fim de prevenir possíveis casos de ONJ. Caso não seja possível adiar o tratamento com BF's em duas semanas (risco de metástases ósseas ou fraturas) e seja necessário fazer algum procedimento odontológico por exemplo extração dentária, essa pode ser feita concomitantemente ao início do BF's [25].

Uma sistematização da informação presente na literatura seria interessante, na forma de um mapa conceitual, a fim de organizar de forma didática, para melhor compreensão sobre o que é a doença.

Objetivos

O objetivo desse trabalho é sistematizar a informação presente na literatura por meio de mapa conceitual. Tendo em vista que há mais perguntas que respostas, tornando a literatura confusa e de difícil compreensão.

Objetivo específico foi sistematizar, com base na literatura de alto fator de impacto, métodos de diagnóstico, prevenção e tratamento das lesões de ONJ.

Resultados

Os resultados encontrados na pesquisa permitiram a elaboração de um mapa conceitual, confeccionado pelo C-MapTool, altamente ilustrativo, que sistematizou o conhecimento sobre MRONJ.

A partir do mapa foi ainda possível desenvolver uma árvore de decisões baseado num algoritmo de tratamento para guiar o colega cirurgião dentista em como assistir pacientes portadores de MRONJ.

Ainda como resultado indireto da elaboração do mapa, e, conseqüente sistematização do conhecimento disponível na literatura internacional, foi construído um esquema para facilitar a compreensão dos achados radiográficos presentes na MRONJ. A representação gráfica desses achados está apresentada à página 37, pela figura 3.

O mapa foi elaborado usando uma sequencia de fatos e cores. Assim, em amarelo na parte superior estão os medicamentos antireabsortivos, em verde estão os medicamentos inibidores de angiogênese. Na canto esquerdo do mapa conceitual, em vermelho, estão os fatores de risco relacionados com o desenvolvimento de ONJ. Em cinza, no conto direito do mapa, estão descrito as características radiográficas mais significativas. Abaixo das características radiográficas estão as características clínicas, na cor ciano. Em amarelo, na parte inferior do mapa, estão os estágios de desenvolvimento de ONJ e em azul as estratégias de tratamento consolidadas na literatura, assim como tratamentos alternativos.

Considerações finais

O mapa conceitual é uma ferramenta muito didática e de fácil acesso e compreensão sobre a doença sendo possível tanto alunos de graduação quanto colegas cirurgiões dentistas que aprenderem mais sobre a doença.

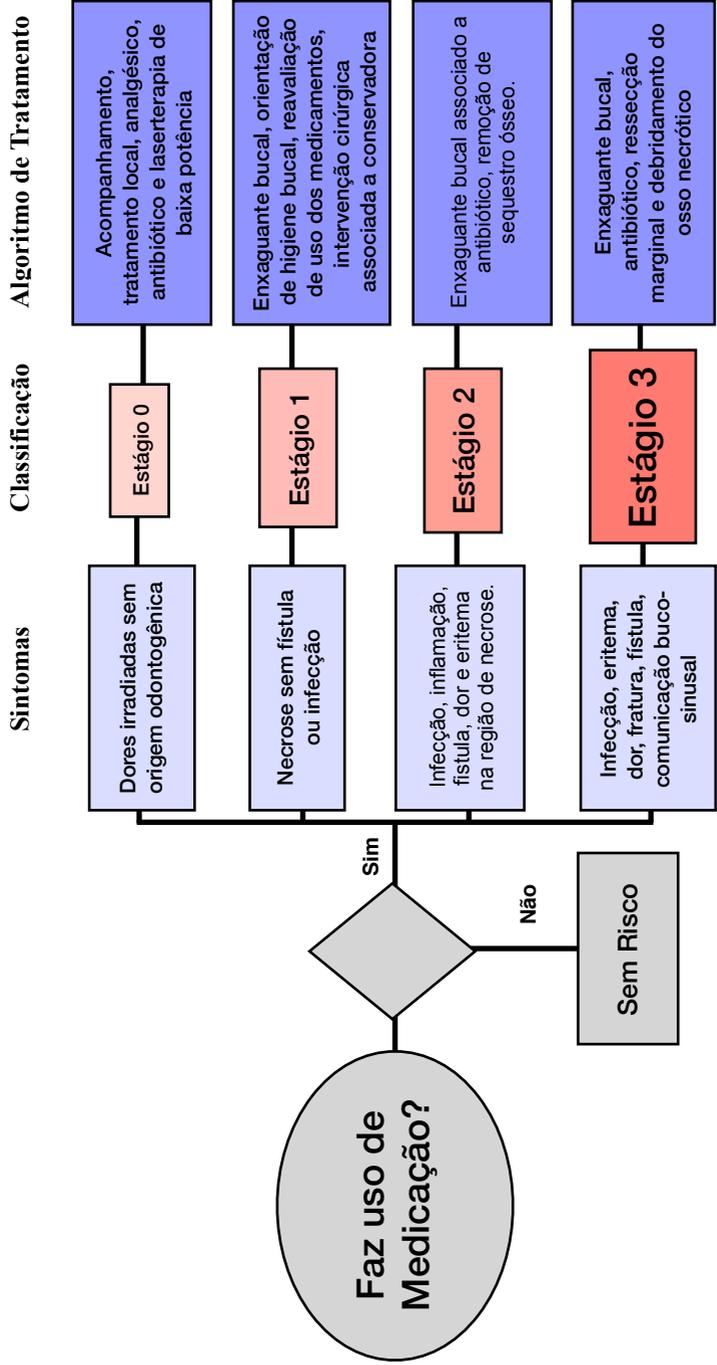


Figura 2: Algoritmo de tratamento - Árvore de decisões

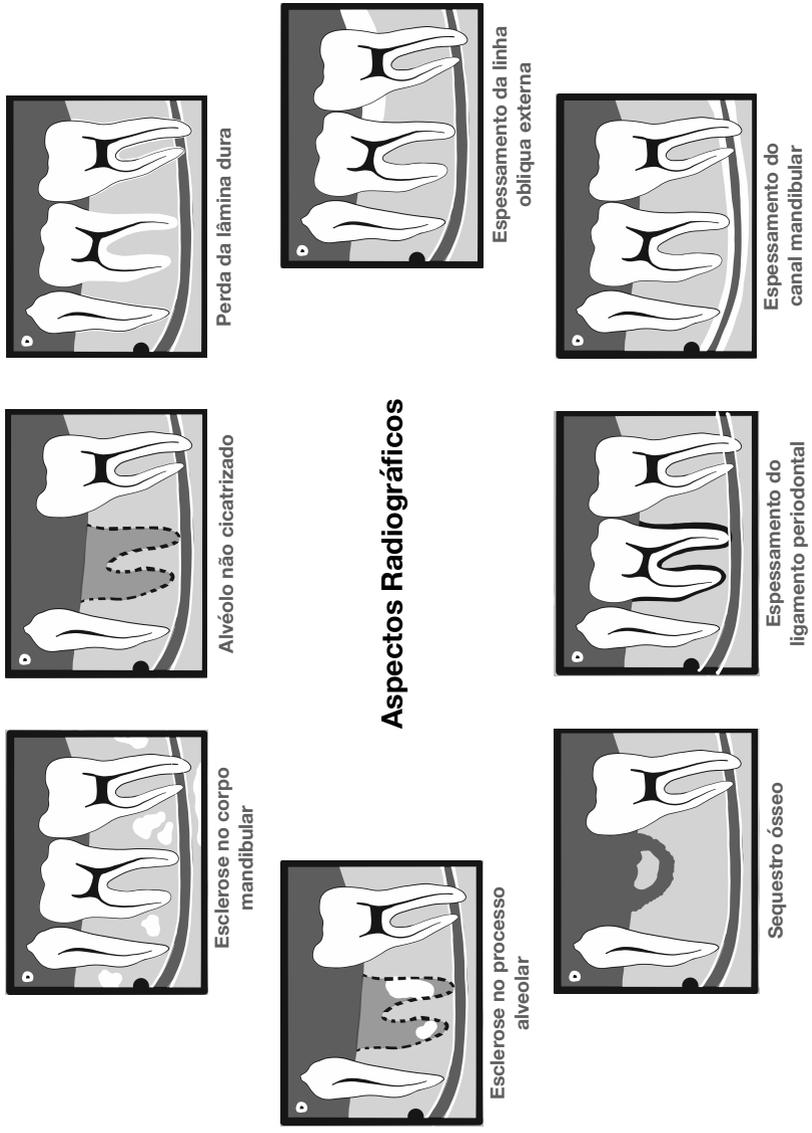


Figura 3: Aspectos radiográficos de MRONJ

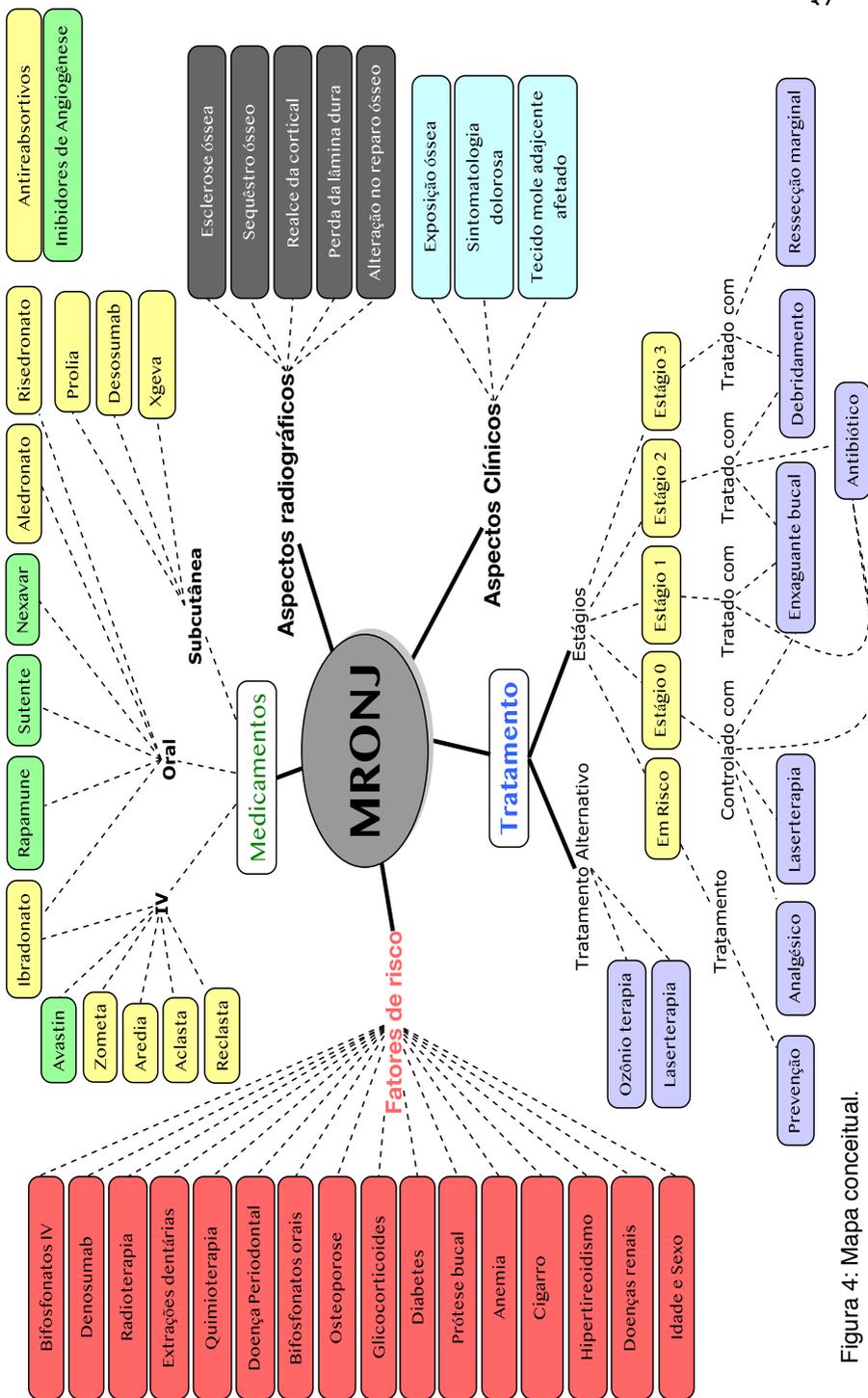


Figura 4: Mapa conceitual.

Referências

- 1- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 61:1115-7;2003.
- 2- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O’Ryan F: American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 72: 1938, 2014.
- 3- Major P, Lortholary A, Hon J, et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 19(2):558-67; 2001 Jan 15.
- 4- Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, et al: American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 21:4042, 2003
- 5- Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al: Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non small cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 100:2613, 2004
- 6- Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 20:3719, 2002
- 7- Delmas PD, Meunier PJ: The management of Paget’s disease of bone. *N Engl J Med* 336:558, 1997
- 8- Letocha, A. D., Cintas, H. L., Troendle, J. F., Reynolds, J. C., Cann, C. E., Chernoff, E. J., Hill, S. C., Gerber, L. H. and Marini, J. C. (2005), Controlled Trial of Pamidronate in Children With Types III and IV Osteogenesis Imperfecta Confirms Vertebral Gains but Not Short-Term Functional Improvement. *J Bone Miner Res*, 20: 977–986; 2005.

- 9- Davis S, Martyn-St James M, Sanderson J, Stevens J, Goka E, Rawdin A, *et al.* A systematic review and economic evaluation of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures. *Health Technol Assess* 20(78); 2016.
- 10- A. T. Stopeck, A. Lipton, J.-J. Body *et al.*, “Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 35, pp. 5132–5139; 2010.
- 11- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, *et al.* Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*; 30: 3-23; 2015.
- 12- Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C *et al* (2012) Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 21:810–7; 2012.
- 13- Fassio, A., Bertoldo, F., Idolazzi, L., Viapiana, O., Rossini, M., & Gatti, D. (2017). Drug-induced osteonecrosis of the jaw: the state of the art. *Reumatismo*, 69(1), 9-15; 2017.
- 14- Aljohani S, Fliefel R, Ihbe J, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S, What is the effect of Anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of Medication-Related Osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in Osteoporosis Patients: A Systematic Review, *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* (2017)
- 15- Yamazaki T, Yamori M, Yamamoto K, Saito K, Asai K, Sumi E, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K: Risk of osteomyelitis of the jaw induced by oral bisphosphonates in patients taking medications for osteoporosis: A hospital-based cohort study in japan. *Bone* 51: 882-887, 2012.
- 16- Kajizono M., Sada H., Sugiura Y., *et al.* Incidence and risk factors of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab: a

retrospective cohort study. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 38(12):1850–1855; 2015.

17- McGowan, K., McGowan, T. and Ivanovski, S. (), Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws:A systematic review. *Oral Dis*. Accepted Author Manuscript.

18- Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a Risk Factor for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research*. 94(2):252-260; 2015.

19- Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 27:5356–5362; 2009.

20- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 29:1125–1132; 2011.

21- Leite AF, Ogata FS, Melo NS, Figueiredo PT. Imaging Findings of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Critical Review of the Quantitative Studies, *Int J Dent*. 2014. 784348; 2014.

22- Cardoso CL, Barros CA, Curra C, et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*. 2017:3190301; 2017.

23- Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig*. 19:1329–38; 2015.

24- Hayashida, S., Soutome, S., Yanamoto, S., Fujita, S., Hasegawa, T., Komori, T., Kojima, Y., Miyamoto, H., Shibuya, Y., Ueda, N., Kirita, T., Nakahara, H., Shinohara, M. and Umeda, M.

- (2017), Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res*. 2017.
- 25- Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw, T. Yoneda, H. Hagino, T. Sugimoto, H. Ohta, S. Takahashi, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the Japanese allied committee on osteonecrosis of the jaw *J Bone Min Metab*, 35, pp. 6-19; 2017.
- 26- Rupel, Katia et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) *Oral Oncology* , Volume 50 , Issue 11 , 1049 - 1057. 2014.
- 27- Minamisako, Mariana Comparotto, Guilherme Henrique Ribeiro, Mariáh Luz Lisboa, Mabel Mariela, Rodríguez Cordeiro, and Liliane Janete Grando. 2016. "Case Report Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach" 2016.
- 28- Yamachika E., Matsubara M., Ikeda A., Matsumura T., Moritani N., Iida S. Treatment of osteonecrosis of the jaw. *J. Craniofac. Surg.* 26:e575–577; 2015.
- 29- Lopez-Jornet, P., Sanchez Perez, A., Amaral Mendes, R., and Tobias, A. (2016). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 44, 1067–1072; 2016.
- 30- Katsarelis, H., Shah, N.P., Dhariwal, D.K., Pazianas, M., 2015. Infection and Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research* 94, 534–539; 2015.
- 31- Russmueller, G. et al. The association of medication-related osteonecrosis of the jaw with *Actinomyces* spp. infection. *Sci. Rep.* 6, 31604; 2016.

- 32- Aljohani, S., Fliefel, R., Ihbe, J., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2017). What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(9), 1493–1502; 2017.
- 33- Kim, K. M., Rhee, Y., Kwon, Y., Kwon, T., Lee, J. K., Kim, D., & Kim, D. (2015). Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab*, 22, 151–165; 2015.
- 34- Russell, R. G. G., Watts, N. B., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J. (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, 19(6), 733–759; 2008.
- 35- Reid, I. R. (2009). Osteonecrosis of the jaw - Who gets it, and why? *Bone*, 44(1), 4–10; 2009.
- 36 - Allen, M. R. (2011). The effects of bisphosphonates on jaw bone remodeling, tissue properties, and extraction healing. *Odontology*, 99(1), 8–17; 2011.
- 37- Bae, S., Sun, S., Aghaloo, T., Oh, J. E., McKenna, C. E., Kang, M. K., ... Kim, R. H. (2014). Development of oral osteomucosal tissue constructs in vitro and localization of fluorescently-labeled bisphosphonates to hard and soft tissue. *International Journal of Molecular Medicine*, 34(2), 559–563; 2014.
- 38- Santini, D., Vincenzi, B., Dicuonzo, G., Avvisati, G., Massacesi, C., Battistoni, F., ... Bonsignori, M. (2003). Advances in Brief Zoledronic Acid Induces Significant and Long-Lasting Modifications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 9, 2893–2897. 2003
- 39- Santini, D., Vincenzi, B., Dicuonzo, G., Avvisati, G., Massacesi, C., Battistoni, F., ... Bonsignori, M. (2003). Advances in Brief Zoledronic Acid Induces Significant and Long-Lasting

Modifications of Circulating Angiogenic Factors in Cancer Patients. *Clinical Cancer Research*, 9, 2893–2897. 2003.

40- Shah, N. P., Katsarelis, H., Pazianas, M., & Dhariwal, D. K. (2015). Periodontal Disease, Dental Implants, Extractions and Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws. *Dental Update*, 42(9), 878–80, 883–4, 887–89; 2015.

41- Topaloglu, G., Koseoglu, O. T., Karaca, C., & Kosemehmetoglu, K. (2017). The effect of chronic dental inflammation on development of Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(8), 1158–1164; 2017.

42- Molcho S, Peer A, Berg T, Futerman B, Khamaisi M. 2013. Diabetes microvascular disease and the risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a single center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 98(11):E1807–E1812; 2013.

43- Lee, J. K., Kim, K., Choi, J., Moon, S., Kim, S., Kim, C., ... Park, I. (2013). Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea: a preliminary report. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 39(1), 9–13; 2013

44- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., ... Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: A systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23; 2015.

45- Devlin, H., Greenwall-Cohen, J., Benton, J., Goodwin, T. L., Littlewood, A., & Horner, K. (2017). Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. 2017

46- Ulloa JJ: Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis : Risk Factors , Prediction of Risk Using Serum CTX Testing , Prevention , and Treatment.: 2397, 2007.

47- Enciso R, Keaton J, Saleh N, Ahmadiéh A, Clark GT, Sedghizadeh PP: Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-

related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 147: 551, 2016.

48- Friedlander AH, Chang TI, Hazboun RC, Garrett NR: AC. *J Oral Maxillofac Surg*, 2015.

49- Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langaee TY, Moreb JS: Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 40: 605, 2011.

50- Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK, Gopalakrishnan R: A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. *Am J Clin Oncol* 35: 386, 2012.

51- Vescovi, Paolo et al. "Conservative Surgical Management of Stage I Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw." *International Journal of Dentistry* 2014 (2014): 107690. *PMC*. Web. 20 May 2018.

52- Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M: Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncol* 47: 185, 2011.

53- R. Fliefel, M. Troitzsch, J. Kuhnisch, M. Ehrenfeld, S. Otto: Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* 44: 568–585. 2015.

54- Beth-Tasdogan NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 10.

55- Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws Freiburger, John J. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery , Volume 67 , Issue 5 , 96 - 106. 2009.

56- Latifyan S, Genot MT, Klastersky J: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the potential efficacy of low-level laser therapy. Support Care Cancer 24: 3687, 2016.

57- Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, Cruz-Höfling MA da: Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. J Photochem Photobiol B Biol 70: 81, 2003.

58- Kipshidze N, Nikolaychik V, Keelan MH, Shankar LR, Khanna a, Kornowski R, Leon M, Moses J: Low-power helium: neon laser irradiation enhances production of vascular endothelial growth factor and promotes growth of endothelial cells in vitro. Lasers Surg Med 28: 355, 2001.

ANEXOS**NORMAS DA REVISTA**

Articles, including all tables, must be formatted in a recent version of Microsoft Word; the manuscript and references must be double-spaced. The use of appropriate subheadings throughout the body of the text (Abstract, Introduction, Methods, Results, and Discussion sections) is required. For ideas and suggestions to aid preparation of clinical research papers, consider this reference: Dodson TB. A guide for preparing a patient-oriented research manuscript. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 104:307, 2007.

The Title Page should include the title of the manuscript, the authors' names, degrees, titles (e.g Professor, Department Head, Resident, Private Practitioner) and affiliations. It should also include the complete mailing address (including street number), and the telephone number, fax number, and e-mail address for the corresponding author. (There may only be one corresponding author). Titles of articles should be descriptive and concise.

Abstracts are required for full-length articles, review articles, and case reports. Structured abstracts should be submitted for full-length and review articles in the following format and must be limited to 300 words (case report abstracts should not be structured):

Purpose: One sentence background (if necessary) and one sentence purpose stated as a declarative sentence or as a research question:

The investigators hypothesized [insert hypothesis statement].

Given the audience, commonly a background sentence is not necessary as it will be evident from the study purpose or research questions.

Methods: This can be as short as 5 or 6 declarative sentences:

The investigators implemented a [insert type of study design]. The sample was composed of [describe eligible sample]. The

predictor variable was... The outcome variable was... Other study variables were... Descriptive and bivariate statistics were computed and the P value was set at .05.

Results: This section can be as short as 2 sentences: The sample was composed of [insert sample size and a few representative descriptive statistics such as age and sex and any key differences between the study groups]. There was a statistically significant association between [insert the predictor and outcome variables and report the key statistics with *P* values and appropriate confidence intervals] after adjusting for [list other variables].

Conclusion: Example:

The results of this study suggest [insert key conclusion(s)]. Future studies will focus on [insert future research plans as indicated].

Abstract Example (Hypothesis driven patient-oriented research)-

Comparative Effectiveness of Maxillomandibular Advancement and Uvulopalatopharyngoplasty for the Treatment of Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea

Scott B. Boyd, DDS, PhD, Arthur S. Walters, MD, Yanna Song, MS, Lily Wang, PhD

Purpose

To directly compare the clinical effectiveness of maxillomandibular advancement (MMA) and uvulopalatopharyngoplasty (UPPP)—performed alone and in combination—for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea (OSA).

Patients and Methods

The investigators designed and implemented a retrospective cohort study composed of patients with moderate to severe OSA (baseline AHI >15). The predictor variable was operative treatment and included MMA, UPPP, and UPPP followed by MMA (UPPP/MMA). The primary outcome variable was the apnea-hypopnea index (AHI) measured preoperatively and 3 months to

6 months postoperatively. Other variables were grouped into the following categories: demographic, respiratory, and sleep parameters. Descriptive and bivariate statistics were computed.

Results

The sample was composed of 106 patients grouped as follows: MMA (n = 37), UPPP (n = 34), and UPPP/MMA (n = 35) for treatment of OSA. There were no significant differences between the 3 groups for the study variables at baseline, except for AHI. Surgical treatment resulted in a significant decrease in AHI in each group: MMA (baseline AHI, 56.3 ± 22.6 vs AHI after MMA, 11.4 ± 9.8 ; $P < .0001$), UPPP/MMA (baseline AHI, 55.7 ± 49.2 vs AHI after UPPP/MMA, 11.6 ± 10.7 ; $P < .0001$), and UPPP (baseline AHI, 41.8 ± 28.0 vs AHI after UPPP, 30.1 ± 27.5 ; $P = .0057$). After adjusting for differences in baseline AHI, the estimated mean change in AHI was significantly larger for MMA compared with UPPP (MMA AHI, -40.5 vs UPPP AHI, -19.4 ; $P < .0001$). UPPP/MMA was no more effective than MMA ($P = .684$).

Conclusion

The results of this study suggest that MMA should be the surgical treatment option of choice for most patients with moderate to severe OSA who are unable to adequately adhere to CPAP.

Graphical abstract

Although a graphical abstract is optional, its use is encouraged as it draws more attention to the online article. The graphical abstract should summarize the contents of the article in a concise, pictorial form designed to capture the attention of a wide readership. Graphical abstracts should be submitted as a separate file in the online submission system. Image size: Please provide an image with a minimum of 531×1328 pixels (h \times w) or proportionally more. The image should be readable at a size of 5×13 cm using a regular screen resolution of 96 dpi. Preferred file types: TIFF, EPS, PDF or MS Office files. You can view Example Graphical Abstracts on our information site.

Authors can make use of Elsevier's Illustration Services to ensure the best presentation of their images and in accordance with all technical requirements.

Acknowledgments. Only persons who have made significant contributions to an article may be acknowledged.

Figures/Illustrations. Color art and color photography submissions are strongly encouraged. Figures must be submitted electronically as separate files (not embedded in the manuscript file). Use arrows or other indicators to point out key findings in images or photomicrographs. Images must be high-resolution digital illustrations (EPS or TIFF files): line artwork = minimum of 1,000 dpi; halftone artwork (photographic/continuous tone) = minimum of 300 dpi; combination artwork (line/tone) = minimum of 500 dpi; recommended dimensional size is a minimum of 5 x 7 inches. PowerPoint or other presentation software are not of sufficient quality for publication. Authors may contact Elsevier for more information or should download a copy of the Specifications for Supplying Digital Artwork from External link <http://www.elsevier.com/artwork>. This provides detailed information on file formats, artwork guidelines, and color.

Legends. All figures require a legend. For photomicrographs, magnification and stain must be specified. Please use arrows or some other indicator to point out the key findings in the figures. A list of figure legends must appear after the References and Tables, in Microsoft Word.

Tables. Each table in the manuscript should stand alone and be interpreted without referencing the text of the manuscript. As such, tables must be logically organized and supplement the article. Where possible, consider summarizing the information as text in the manuscript rather than using a table. Tables should include descriptive titles. Tables must be numbered consecutively and cited in the text in order. Title and footnotes must be on the same page with the table. Use of footnotes is encouraged to explain abbreviations and symbols used in the table. Do not draw vertical rules in tables. Tables must follow the references in the manuscript document and be in Microsoft Word.

References. (type with double spacing). References must be cited in numerical order in the text.

Bibliographies and reading lists may not be submitted. For journal references, give the author's name, article title, journal name as abbreviated in Index Medicus, volume, pagination, and year, for example:

Boyd SB, Walters AS, Song Y, Wang L: Comparative effectiveness of maxillomandibular advancement and uvulopalatopharyngoplasty for the treatment of moderate to severe obstructive sleep apnea. *J Oral Maxillofac Surg* 71:743, 2013

For books, give the author's name, book title, location and name of publisher, and year of publication (exact page numbers are required for direct quotations), for example:

Bagheri, SC: *Clinical Review of Oral and Maxillofacial Surgery: A Case-based Approach*. 2nd Ed. St. Louis, MO, Mosby, 2013, pp 48-57, 60

Data references

This journal encourages you to cite underlying or relevant datasets in your manuscript by citing them in your text and including a data reference in your Reference List. Data references should include the following elements: author name(s), dataset title, data repository, version (where available), year, and global persistent identifier. Add [dataset] immediately before the reference so we can properly identify it as a data reference. The [dataset] identifier will not appear in your published article.