



CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS – UNIPAC
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

ELUANE AUXILIADORA DA SILVA
ISABELLA DUTRA LOPES
NAYARA LOUREANE FRANÇA PEREIRA BRAGA

O USO DA FLUORESCÊNCIA NO MANEJO CIRÚRGICO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS

BARBACENA

2023

**ELUANE AUXILIADORA DA SILVA
ISABELLA DUTRA LOPES
NAYARA LOUREANE FRANÇA PEREIRA BRAGA**

**O USO DA FLUORESCÊNCIA NO MANEJO CIRÚRGICO DA
OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Odontologia
do Centro Universitário Presidente
Antônio Carlos - UNIPAC, como
requisito obrigatório para obtenção do
título de Bacharel em Odontologia.

Orientador: Antônio José Araújo Pereira
Júnior

**BARBACENA
2023**

Dedicamos este trabalho aos nossos pais, irmãos e familiares. Por todo o apoio e esforço que nos concedem para que não nos faltem nada, e assim, pudéssemos dedicarmos e concluirmos esta graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos em primeiro lugar a Deus que iluminou nossos caminhos durante esta caminhada. Ao nosso orientador Antônio Pereira por todo o apoio, dedicação e confiança que nos foi depositado, pela paciência e incentivo na orientação, que tornaram possível a conclusão desta revisão.

Nossos agradecimentos aos familiares, cônjuges e amigos por todo amor, carinho, que sempre com paciência e compreensão nos incentivaram nesta etapa da vida e estiveram aos nossos lados.

Aos professores, pelas correções e ensinamentos que nos permitiram apresentar um melhor desempenho no nosso processo de formação profissional.

Aos todos os colegas de curso pelas experiências trocadas.

Agradecemos a todos que nos motivaram nessa jornada.

O USO DA FLUORESCÊNCIA NO MANEJO CIRÚRGICO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Eluane Auxiliadora da Silva¹

Isabella Dutra Lopes¹

Nayara Loureane França Pereira Braga¹

Antônio José Araújo Pereira Júnior²

1. Acadêmicas do curso bacharelado em Odontologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Barbacena – MG.
2. Professor orientador do curso de Odontologia, Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC, Barbacena – MG.

RESUMO

A osteonecrose (perda de suprimento sanguíneo dos ossos) da mandíbula, associada a medicamentos (MRONJ – medication-related osteonecrosis of jaw), é uma complicação grave de medicamentos como os bifosfonatos e os denosumabes, utilizados no tratamento do câncer e da osteoporose. A destruição gradativa dos maxilares associada à MRONJ pode levar à necessidade de intervenção cirúrgica, o que pode ser desafiador para os cirurgiões, devido à dificuldade de distinguir o osso necrótico do osso saudável. Recentemente, a fluorescência óptica tem sido utilizada como uma técnica promissora para ajudar a distinguir o osso saudável do necrótico. A técnica, utiliza uma luz de comprimento de onda específica para excitar as moléculas fluorescentes presentes nos tecidos, levando em consideração que o tecido saudável e o necrótico têm diferentes características de fluorescência, o que permite aos cirurgiões identificar com precisão a extensão da necrose. Esta revisão sistemática da literatura teve como objetivo examinar a utilização da fluorescência óptica no manejo intraoperatório da

MRONJ. Os estudos incluídos na revisão demonstraram que esta técnica da fluorescência óptica se apresenta bastante eficaz para distinguir o tecido ósseo saudável do tecido necrótico durante a cirurgia. Os estudos apresentaram também a utilização da técnica fluorescência-tetraciclina, sendo prescrita pelo cirurgião pré operatória, como uma opção mais acessível e benéfica. Como considerações finais, os estudos analisados foram pesquisados nas bases de dados Pubmed e BVS (Biblioteca Virtual em Saúde), que comprovam as técnicas e diminuem o risco de recorrência da doença e infecções associadas. No entanto, novas pesquisas para avaliar a eficácia e segurança dessa técnica em estudos randomizados e controlados, se faz necessário.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares (D059266), Fluorescência (D005453), Necrose (D009336).

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of jaw (MRONJ) is a serious complication of medications such as bisphosphonates and denosumabes, used in the treatment of cancer and osteoporosis. The gradual destruction of the jaws associated with MRONJ can lead to the need for surgical intervention, which can be challenging for surgeons because of the difficulty in distinguishing necrotic bone from healthy bone. Recently, optical fluorescence has been used as a promising technique to help distinguish healthy bone from necrotic bone. The technique, uses a specific wavelength light to excite fluorescent molecules present in tissue, taking into consideration that healthy and necrotic tissue have different fluorescence characteristics, which allows surgeons to accurately identify the extent of necrosis. This systematic review of the literature aimed to examine the use of optical fluorescence in the intraoperative management of MRONJ. The studies included in the review demonstrated that the optical fluorescence technique is very effective in distinguishing healthy bone tissue from necrotic tissue during surgery. The studies also presented the use of the fluorescence-tetracycline technique, being prescribed by the surgeon preoperatively, as a more accessible and beneficial option. As final considerations, the studies analyzed were searched in the Pubmed and BVS (Virtual Health Library) databases, which prove the techniques and decrease the risk of disease recurrence and vc associated infections. However, further research to evaluate the efficacy and safety of this technique in randomized and controlled studies is necessary.

Keywords: Osteonecrosis of the Jaws (D059266), Fluorescence (D005453), Necrosis (D009336).

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	METODOLOGIA.....	14
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
4	CONCLUSÃO.....	25
5	REFERÊNCIAS	26
6	ANEXOS.....	30

Figura 1 – Fluxograma da busca de dados.....	15
--	----

Quadro 1 – Artigos válidos para discussão.....	16
--	----

Quadro 2 – Resultados dos artigos válidos que utilizaram fluorescência.....	20
---	----

1 INTRODUÇÃO

A necrose dos maxilares resulta em uma diminuição dramática na qualidade de vida dos afetados pacientes. Além da osteorradionecrose dos maxilares em pacientes submetidos a radioterapia para tumores malignos na região de cabeça e pescoço, o aumento exponencial de casos de osteonecrose dos maxilares desde o início do uso de drogas antirreabsortivas no tratamento da osteoporose, neoplasias ósseas malignas e metástase de outros cânceres, tornou obrigatória a necessidade de inovação no tratamento e abordagens para esta condição¹.

A osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ), denominação atualizada em 2014 pela American Academy Of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS)², é uma doença orofacial grave e emergente, e milhares de casos foram relatados desde 2003. Pode ser associada a duas categorias de medicamentos: (1) agentes antirreabsortivos (por exemplo, bifosfonatos e denosumabe), utilizados para o tratamento de doenças que envolvem o sistema esquelético em pacientes com metástases ósseas, hematológicas (por exemplo, mieloma) ou doença osteometabólica (por exemplo, osteoporose primária ou secundária, doença de Paget) e (2) outras drogas não antirreabsortivas (agentes antiangiogênicos, inibidores de mTOR, anticorpos monoclonais, imunomoduladores, etc.) para o tratamento de diferentes tipos de câncer³.

O MRONJ deve ser distinguido de outras formas de osteonecrose identificado pela história e exame clínico. Os critérios clínicos necessários para estabelecer um diagnóstico de MRONJ inclui os seguintes elementos: 1) Tratamento atual ou prévio com terapia antirreabsortiva isoladamente ou em combinação com moduladores imunológicos ou medicamentos antiangiogênicos; 2) Osso exposto, ou sondável através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilo facial que persiste por mais de 8 semanas; 3) Não há histórico de radioterapia em região de cabeça e pescoço ou metástase maxilo mandibular comprovada⁴.

A MRONJ foi dividida em quatro fases. No estágio 0, os pacientes não tinham evidência clínica de osso necrótico, mas exibiam achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas. No estágio 1, osso necrótico

exposto ou fístulas que, quando sondados, se conectavam ao osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção. No estágio 2, osso necrótico exposto ou fístulas que se conectavam ao osso e, após sondagem, associadas à infecção. A infecção é evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta e estágio 3, osso exposto, necrótico ou fístulas que se conectam ao osso, e após sondagem, em pacientes com dor, infecção e pelo menos um dos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma na maxila), o que resulta em fratura patológica; fístula extraoral; comunicação oroantral ou oronasal; ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio nasal^{3,5}.

A literatura descreve três principais categorias de tratamento da MRONJ: (a) procedimentos não invasivos (que vão desde tratamento farmacológico ao laser), (b) técnicas invasivas (ou seja, abordagens cirúrgicas conservadoras ou agressivas) e (c) uma combinação de (a) e (b) (ou seja, cirurgia mais um dos procedimentos não invasivos acima mencionados). Os procedimentos não invasivos incluem: tratamento médico, tratamento assistido por vácuo intraoral, o uso de pentoxifilina (associada ou não ao tocoferol), ablação com laser de Er:YAG e bioestimulação com laser de Nd:YAG/diodo e teriparatida³.

Nos últimos anos, os relatos clínicos de cirurgia MRONJ guiada por fluorescência têm aumentado. A fluorescência intraoperatória ajuda os cirurgiões a selecionar osso necrótico suficiente para ressecção. As técnicas de orientação de fluorescência comumente usadas incluem fluorescência de tetraciclina e autofluorescência. A diferença entre os dois é que o primeiro requer a administração oral da droga fluorescente doxíciclina antes da cirurgia para identificar a fluorescência e orientar a cirurgia⁶.

A necrose avascular, também conhecida como osteonecrose, é um termo genérico que se refere à morte isquêmica dos constituintes do osso. A osteonecrose tem uma ampla variedade de causas e pode afetar praticamente qualquer osso do corpo humano, em contrapartida individualmente cada osso afetado pela osteonecrose tem fatores clínicos, etiológicos e prognósticos únicos^{7,8}.

Apesar do entusiasmo inicial em relação ao papel dos marcadores de reabsorção óssea, como o CTX (telopectídeo C-terminal), na predição do risco de

MRONJ, uma revisão sistemática sugeriu que nenhum marcador é útil nesse cenário⁹⁻¹¹. Isso decorre do fato de que esse marcador sistêmico não necessariamente reflete o metabolismo e a taxa de remodelação da maxila e da mandíbula, mas que os níveis séricos podem estar alterados em decorrência da atividade óssea nas áreas de metástase em pacientes oncológicos em estágio avançado, e pacientes com osteoporose podem apresentar supressão significativa da remodelação óssea antes mesmo do início da terapia com os bifosfonatos¹².

Numerosos fatores de risco potenciais para MRONJ foram discutidos. No entanto, as evidências ainda são escassas devido à falta de estudos prospectivos bem controlados. Os fatores de risco concebíveis podem ser categorizados em três grupos: o tipo e a dose de antirreabsortivos ou drogas antiangiogênicas, fatores de risco sistêmicos e fatores de risco locais¹³. Apesar do trauma e da exodontia serem considerados os principais desencadeantes da MRONJ, nos últimos anos, o papel da infecção local na patogênese da osteonecrose tornou-se mais convincente. De fato, infecções dentárias e periodontais tendem a se propagar para o osso alveolar subjacente, que foi alterado pelos medicamentos e não pode reagir adequadamente; assim, a osteonecrose pode se desenvolver bem antes de ser clinicamente detectável¹⁴.

O diagnóstico diferencial de MRONJ deve excluir neuralgias atípicas, odontalgia, cárie dentária, pulpite, patologias periapicais, doenças periodontais, dor miofascial, sinusite, lesões fibro-ósseas, processos neoplásicos na mandíbula, osteomielite esclerosante crônica, osteíte alveolar, sarcomas ou distúrbios da articulação temporomandibular. Em situações raras, a osteorradionecrose deve ser fortemente considerada em pacientes com osso exposto que receberam tratamento com BPs e radioterapia na mandíbula. Inflamações e infecções do osso, com sintomas clínicos semelhantes aos da osteomielite, são eventos secundários típicos. Além disso, para pacientes em risco ou com MRONJ estabelecidos que tenham outras condições clínicas comuns, os sintomas não devem ser confundidos com MRONJ¹⁵.

Segundo a AAOMS, a imagem é fundamental no diagnóstico e avaliação da progressão da doença em pacientes com MRONJ. Radiografia panorâmica, tomografia computadorizada e ressonância magnética são mais comumente utilizadas para diagnosticar MRONJ¹⁵. Um estudo recente demonstrou que a avaliação qualitativa da MRONJ com ressonância magnética ultracurta foi

comparável à tomografia computadorizada padrão de feixe cônico. A cintilografia óssea contribui para a detecção precoce do MRONJ em pacientes de alto risco^{16,17}. Dentre os exames utilizados, as imagens tomográficas apresentam melhor definição da extensão das lesões, possibilitam a avaliação tridimensional das áreas afetadas e são mais sensíveis em detectar alterações do trabeculado e das corticais ósseas¹².

Enormes avanços foram alcançados em técnicas cirúrgicas e cuidados pré, trans e pós-operatórios para o tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). No entanto, determinar a margem óssea saudável no intraoperatório continua sendo um desafio ao gerenciar cirurgicamente esta condição. Os cirurgiões devem observar a cor do osso e sangramento para diferenciar o osso necrótico do saudável. Mesmo assim, a interpretação dessas características pode ser subjetiva e variar de cirurgião para cirurgião, o que resulta em alto risco de desbridamento ósseo insuficiente ou exagerado. O primeiro pode resultar em recorrência da necrose e infecção, enquanto o segundo pode desnecessariamente levar a defeitos ósseos graves e função limitada dos maxilares^{1,18-20}. Métodos para melhorar o discernimento entre necrose e osso viável tornam-se evidentes. Nos últimos anos, o uso de métodos de fluorescência para detectar ou orientar o manejo de doenças/lesões bucais como distrofia muscular oculofaríngea, carcinoma de células escamosas e danos nos tecidos dentários têm demonstrado resultados interessantes. Recentemente, a fluorescência óssea induzida por tetraciclina-fluorescência e a cirurgia óssea guiada por fluorescência foram descritas para ajudar os cirurgiões a determinar a margem de osso viável durante a ressecção cirúrgica da osteonecrose²¹.

Um estudo foi realizado para descobrir se ocorrem diferenças macroscópicas e histológicas entre a autofluorescência e a tetraciclina-fluorescência no delineamento de mandíbula viável e necrótica de porcos. Concluíram que nem in vivo nem in vitro diferenças macroscópicas são aparentes entre a autofluorescência e a tetraciclina-fluorescência do osso. A autofluorescência é atribuível aos arranjos e estrutura do colágeno e às lacunas ósseas preenchidas por células. Tetraciclina-fluorescência é uma mistura de tetraciclina (nas bordas ósseas com maior formação óssea) e grandes componentes de autofluorescência. Clinicamente, como a autofluorescência é fácil de aplicar, reprodutível e não depende da impressão subjetiva do cirurgião, ela

promete ser uma importante alternativa padronizada à terapia MRONJ marcada com tetraciclina^{22,23}.

A cicatrização da mucosa pós-operatória e a remissão dos sintomas inflamatórios são indicadores importantes para avaliar a eficácia do tratamento cirúrgico. A taxa de cicatrização da mucosa pós-operatória após cirurgia guiada por fluorescência está entre 80% e 90%, e a taxa de remissão da inflamação está acima de 90%, sugerindo que a cirurgia guiada por fluorescência pode ser usada para tratar a MRONJ de forma eficaz⁶. Um estudo sugere que os pacientes que sofrem de MRONJ estágio III se beneficiam do tratamento cirúrgico. A qualidade de vida melhorou significativamente ao longo do tempo. Após o tratamento, os pacientes que desenvolveram recorrência (estágio I) não apresentaram escores de qualidade de vida diferentes dos pacientes com cicatrização completa da mucosa²⁴. Um grupo de pesquisadores italianos sugerem adotar o tratamento cirúrgico precoce em pacientes assintomáticos com MRONJ aumentando a probabilidade de cicatrização a longo prazo²⁵.

O intuito deste trabalho é analisar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, a eficácia da fluorescência no manejo da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamento através da diferenciação intraoperatória entre tecido ósseo necrótico e viável.

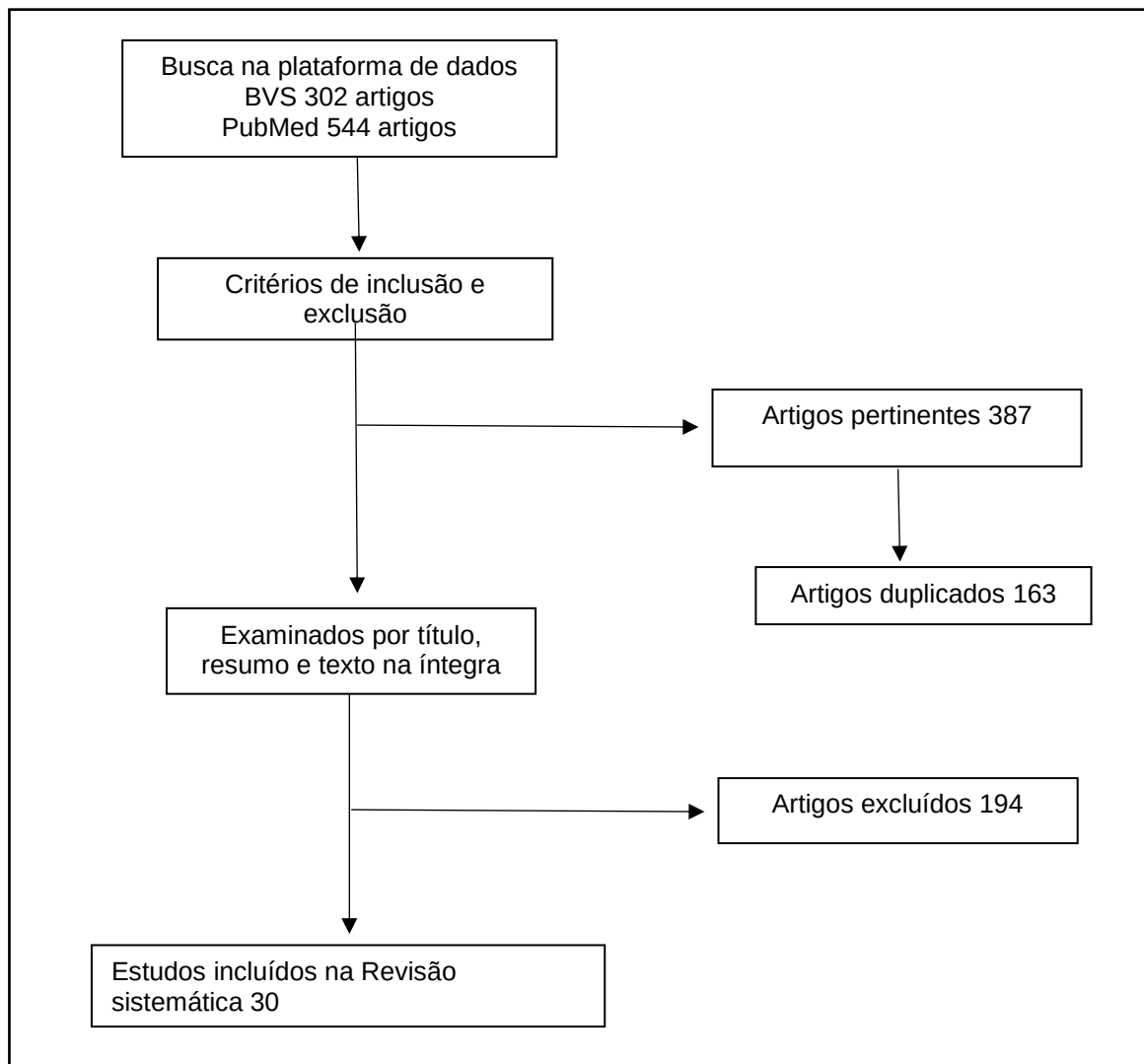
2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura baseada na busca de artigos relacionados na base de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) no mês de dezembro de 2022. Para tal, adotou-se a seguinte estratégia de busca: Osteonecrosis jaws (D059266), fluorescence (D005453) e necrosis (D009336), composta de termos livres relacionados entre si através do operador booleano “AND”.

A seleção dos artigos baseou-se na leitura prévia dos títulos e resumos, aplicando os seguintes critérios de inclusão: somente artigos relacionados ao manejo cirúrgico da osteonecrose, terapias adjuvantes ou uso de fluorescência como ferramenta auxiliar no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos, escritos na língua inglesa (pubmed) e/ou portuguesa (BVS), publicados nos últimos 05 anos. Já os critérios de exclusão estabelecidos foram: trabalhos que não apresentavam seus respectivos resumos na plataforma de busca e que não contemplassem a metodologia proposta. Além disso, foi realizado uma busca secundária nas referências dos artigos selecionados, visando identificar possíveis estudos que pudessem agregar conteúdo ao presente trabalho. Após a análise inicial e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 30 artigos foram incluídos em síntese qualitativa após o refinamento de busca.

A estratégia de busca de dados através dos descritores e filtro gerou um número de 302 artigos na base de dados BVS e 544 artigos na base de dados PubMed para análise e seleção. Em seguida foi conduzida leitura de títulos e resumos destes estudos, sendo selecionados 224 arquivos para leitura dos manuscritos completos. Seguindo os critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão), foram selecionados para compor o resultado da presente revisão sistemática 30 artigos. As etapas de pesquisa foram conduzidas usando os critérios da representação PRISMA como demonstrado no fluxograma da Figura 1.

Figura 1. Fluxograma da busca de dados



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

QUADRO 1 – ARTIGOS VÁLIDOS PARA DISCUSSÃO.

REVISTA	ANO	TÍTULO	AUTORES
Foto diagnóstico e terapia fotodinâmica	2020	Tratamento cirúrgico guiado por fluorescência da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos	Tomo S, da Cruz TM, Figueira JA, Cunha JLS, Miyahara GI, Simonato LE
Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	2014	American Association of oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw	Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O`Ryan F
International Journal of Environmental Research and Public Health	2021	The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols	Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, Del Gaizo C, Bedogni A, Fusco V, Tozzo P, Pizzo G, Campisi G, Galvano A
Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	2022	American Association of oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws	Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, Ward BB, Kademani D
Brazilian Journal of Otorhinolaryngology	2022	Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients	Sahin O, Akan E, Tatar B, Ekmekcioğlu C, Ünal N, Odabası O
BioMed research international	2022	The Therapeutic Effectiveness Using Fluorescence-Guided Surgery for MRONJ	Huang H, Zhao N, Li Q, Qiao Q, Zhang J, Guo C, Guo Y
Journal of inflammation research	2020	Inflammation, Bone Healing and Osteonecrosis: From Bedside to Bench	Goodman S, Maruyama M

Journal of clinical medicine	2021	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review	Lorenzo-Pouso AI, Bagán J, Bagán L, Gándara-Vila P, Chamorro-Petronacci CM, Castelo-Baz P, Blanco-Carrión A, Blanco-Fernández MÁ, Álvarez-Calderón Ó, Carballo J, Pérez-Sayáns M
The Journal of clinical endocrinology and metabolism	2022	Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS	Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, Palermo A, Magopoulos C, Khan AA, Zillikens MC, Body JJ
Journal of the American Dental Association (1939)	2019	Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis	Awad ME, Sun C, Jernigan J, Elsalanty M
Journal of bone metabolism	2021	Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	Kim JW, Kwak MK, Han JJ, Lee ST, Kim HY, Kim SH, Jung J, Lee JK, Lee YK, Kwon YD, Kim DY
Diagnóstico e tratamento odontológico para pacientes com câncer	2021	Diagnóstico e Tratamento da Osteonecrose Relacionada a Medicamentos	Brandão TB, Migliorati CA, Santos Silva AR, Vechiato Filho AJ, Oliveira MCQ
Medicina (Kaunas, Lithuania)	2021	Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)	Otto S, Aljohani S, Fliefel R, Ecke S, Ristow O, Burian E, Troeltzsch M, Pautke C, Ehrenfeld M

Journal of Oncology Practice	2020	Comment on medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline summary	Fusco V, Santini D, Campisi G, Bertoldo F, Lanzetta G, Ibrahim T, Bertetto O, Numico G, Addeo A, Berruti A, Bettini G, Saia G, Bedogni A
International journal of oral science	2020	Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw	He L, Sun X, Liu Z, Qiu Y, Niu Y
Journal of Clinical and Experimental Dentistry	2018	Use of bone scintigraphy in the early diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Case report and review of the literature	Sánchez-López JD, Cariati P, Cambil-Martin J, Villegas-Calvo M, Moreno-Martin ML
Investigative radiology	2020	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw- Comparison of Bone Imaging Using Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography	Huber FA, Schumann PMD, Von Spiczak J, Wurnig M, Klarhöfer M, Finkenstaedt T, Bedogni A, Guggenberger R
The Japanese dental science review	2019	Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)	Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K
Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	2018	Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study	Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L
Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology	2019	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline	Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero S, Migliorati C, Khan A, Morrison A, Anderson H, Murphy B, Alston_Johnson D, Mendes R, Beadle B, Jensen S, Saunders D

Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery	2019	Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw	Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Geppert CI, Kesting M, Preidl RH
Clinical oral investigations	2020	Differences between auto-fluorescence and tetracycline-fluorescence in medication-related osteonecrosis of the jaw-a preclinical proof of concept study in the mini-pig	Ristow O, Nehrbass D, Zeiter S, Arens D, Moratin J, Pautke C, Hoffmann J, Freudlsperger C, Otto S
The Journal of international medical research	2022	Fluorescence-guided surgery for osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study	Aljohani S, Fliefel R, Brunner TF, Chronopoulos A, Binmadi N, Otto S
Oral and maxillofacial surgery	2021	Patients' quality of life improves after surgical intervention of stage III medication-related osteonecrosis of the jaw	Moll S, Mueller S, Meier JK, Reichert TE, Ettl T, Klingelhöffer C
International journal of environmental research and public health	2020	Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020	Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, LoMuzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A.
International journal of environmental research and public health	2020	Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study	Choi NR, Lee JH, Park JY, Hwang DS
Bone	2020	Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review	Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, Coropciuc R, Politis C, Jacobs R

Cirurgia Oral e Maxilofacial	2018	Uso de uma luz violeta genérica no tratamento cirúrgico da osteonecrose medicamentosa dos maxilares: uma nota técnica	Ballardin C, Pereira-Stabile CL, Stabile GAV
Photodiagnosis and photodynamic therapy	2021	Histologic analysis of osteonecrosis of the jaw according to the different aspects on quantitative light-induced fluorescence images	Kim Y, Jung HI, Kim YK, Ku JK
Journal of bone metabolism	2021	Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons	Rupp M, Henssler L, Brochhausen C, Zustin J, Geis S, Pfeifer C, Alt V, Kerschbaum M

QUADRO 2 – RESULTADOS DOS ARTIGOS VÁLIDOS QUE UTILIZARAM FLUORESCÊNCIA

AUTORES/ANO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Saygo Tomo e John Lenon Silva Cunha. 2020	Realizado todas as cirurgias com o dispositivo VELscope, usando a osteotomia convencional com ablação óssea com laser de Er:Yag e terapia intraoperatória com laser de baixa intensidade (LLLT) com laser de Nd:YAG posteriormente com aplicação semanal pós-operatória de LLLT em um número variável de sessões.	São técnicas promissoras devido ao dano menos invasivo ao osso circundante, que pode ter um processo de cicatrização melhorado com a subsequente LLLT com laser de Nd:YAG.

Hongyuan Huang ET AL. 2022	Realizado as cirurgias com o FGS (cirurgia guiada por fluorescência); Fluorescência de tetraciclina.	Taxa de cicatrização da mucosa pós-operatória entre 80% e 90% e a taxa de remissão da inflamação está acima de 90%. Sugere que a cirurgia guiada por fluorescência pode ser usada para tratar MRONJ de forma eficaz. Assim como a Fluorescência de tetraciclina que se assemelha ao resultado. Efetivamente determinam os limites de ressecção intraoperatórias, mas ainda não demonstram um prognóstico melhor do que a cirurgia tradicional.
Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L. 2018	Os 36 pacientes (21 mulheres e 15 homens) incluídos neste estudo foram divididos igualmente em 2 grupos de acordo com o protocolo cirúrgico: 18 pacientes no grupo de cirurgia convencional (não – AF) com base na experiência do cirurgião e 18 no grupo de cirurgia guiada por autofluorescência (AF). Trinta e nove lesões foram incluídas nesta análise: 20 lesões no grupo não-AF e 19 no grupo AF.	O exame histopatológico confirmou a natureza necrótica de todas as amostras ósseas. A análise estatística não mostrou diferenças na exposição óssea necrótica ou sinais de infecções entre os 2 protocolos cirúrgicos em momentos diferentes.

Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, Geppert CI, Kesting M, Preidl RH. 2019	Técnica cirúrgica guiada por fluorescência	A ressecção óssea guiada por fluorescência representa uma ferramenta promissora e útil durante o tratamento cirúrgico das lesões de MRONJ. De acordo com nossos achados histopatológicos, o sinal de fluorescência da doxíciclina pode até ser um critério mais preciso e distinto para determinar as margens de ressecção durante a osteotomia em comparação com os indicadores clínicos convencionais utilizados atualmente, como áreas ósseas hemorrágicas.
Ristow O, Nehrbass D, Zeiter S, Arens D, Moratin J, Pautke C, Hoffmann J, Freudlsperger C, Otto S. 2020	Os porcos foram divididos em dois grupos (grupo AF: sem marcador de fluorocromo; grupo TF: marcador de tetraciclina). Delineamento de necrose e osso viável foi avaliado in vivo e in vitro macro-/microscopicamente, correlacionado com as propriedades de fluorescência e comparado entre os dois grupos de estudo.	Nem in vivo nem in vitro diferenças macroscópicas são aparentes entre a autofluorescência e a fluorescência de tetraciclina do osso. A autofluorescência é atribuível aos arranjos e estrutura do colágeno e às lacunas ósseas preenchidas por células. A fluorescência de tetraciclina é uma mistura de tetraciclina (nas bordas ósseas com aumento da formação óssea) e grandes componentes de autofluorescência. Como a autofluorescência é fácil de aplicar, reproduzível e não depende da impressão subjetiva do cirurgião, ela promete ser uma importante alternativa padronizada à terapia MRONJ marcada com tetraciclina.
Aljohani S, Fliefel R, Brunner TF, Chronopoulos A, Binmadi N, Otto S. 2022	Dezenove lesões ORNJ em 15 pacientes hospitalizados foram tratadas com cirurgia guiada por fluorescência. Revisamos retrospectivamente os dados demográficos dos pacientes, comorbidades, evento precedente local, localização, estágio ORNJ e resultados do tratamento com um acompanhamento médio de 12 meses.	Doze lesões (63%) foram tratadas cirurgicamente sob fluorescência de tetraciclina, e sete lesões (37%) foram tratadas cirurgicamente sob autofluorescência. No geral, quatro lesões (21%) alcançaram cicatrização completa da mucosa, oito lesões (42%) apresentaram cicatrização parcial da mucosa com exposição óssea e sem sinais.

Um estudo retrospectivo investigou as taxas de sucesso do tratamento cirúrgico em todos os estágios da MRONJ e avaliou os resultados do tratamento usando: (1) avaliações de exacerbação da lesão após o tratamento (definido como uma mudança de estágio AAOMS) e (2) tempos até o término do tratamento. Dos 116 indivíduos do estudo, 96 (83,0%) encerraram o tratamento dentro de 6 meses após a cirurgia e 20 (17,0%) encerraram o tratamento após 6 meses ou mais. A falha do tratamento foi observada em sete pacientes (6,0%). Seis pacientes diagnosticados com estágio 2 avançaram para o estágio 3 e um paciente com estágio 3 com lesão aumentada. Assim, a intervenção cirúrgica ativa poderia melhorar muito a qualidade de vida do paciente, encurtando os períodos de internação e permitindo a reconstrução precoce do ambiente bucal²⁶.

Uma revisão sistemática comparou o resultado e a eficácia das terapias adjuvantes atualmente disponíveis para MRONJ. Os resultados sugerem que a ablação a laser, LPRF e cirurgia guiada por fluorescência podem ter um potencial para melhorar o processo de cicatrização. No entanto, a interpretação dos resultados deve ser feita com muito cuidado e um ponto de vista crítico, pois a maioria dos artigos apresentou risco de viés médio a alto. Mais ensaios clínicos randomizados são necessários para definir os protocolos de terapia mais benéficos²⁷.

O dispositivo portátil intraoperatório de detecção de fluorescência VELscope® (LED Dental, White Rock, British Columbia, Canadá) foi utilizado na maioria dos estudos, com ou sem a introdução de fluoróforos exógenos. O dispositivo contém uma lâmpada de excitação fluorescente azul que emite comprimento de onda de 400-460 nm, um filtro verde e uma câmera para capturar e armazenar imagens fluorescentes. Outros instrumentos de detecção de fluorescência incluem lâmpadas UV e sistemas QLF (fluorescência induzida por luz quantitativa). As imagens de fluorescência observadas pelos dois últimos métodos diferem da cor típica “maçã verde” do osso saudável sob o sistema VELscope, sem fluorescência do osso necrótico⁶. Sob luz UV, o osso saudável apresentou fluorescência azul-violeta, enquanto o osso necrótico não apresentou fluorescência²⁸. No sistema QLF, o osso saudável não apresentou sinal fluorescente, e as áreas infectadas e osteolíticas apresentaram fluorescência vermelha brilhante, enquanto as áreas de abscesso e infiltração de células inflamatórias apresentaram fluorescência vermelho-escura²⁹. Outro estudo afirmar

que a detecção intraoperatória assistida por fluorescência de osso necrótico e viável usando o VELscope® é um procedimento fácil de usar que pode ajudar os cirurgiões a otimizar a ressecção óssea intraoperatória, desmascarando a viabilidade do tecido ósseo necrótico. Isso pode ajudar a melhorar as técnicas de ressecção e, eventualmente, o resultado do tratamento em pacientes no futuro³⁰.

Estudos avaliaram a eficácia da técnica fluorescência-tetraciclina, realizando o método nos primeiros 10 pacientes (primeiras 12 lesões), logo eles receberam 100mg de doxiciclina duas vezes ao dia durante 7 a 10 dias no pré-operatório. Das 12 lesões tratadas com cirurgia guiada por fluorescência com marcação óssea com tetraciclina, 16,7% cicatrizaram.

Ao utilizar a técnica fluorescência-tetraciclina, no tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é aplicado as propriedades antimicrobianas do antibiótico, com a função de ter grande afinidade pelo cálcio, com isso, há uma alta incorporação óssea, emitindo a fluorescência e evidenciando o osso saudável. Além desses benefícios, a fluorescência-tetraciclina auxilia no combate a infecção pré e pós operatório, ajudando na regeneração óssea, reduzindo infecção local e possibilitando o acesso a todos os pacientes.

Perante os estudos, a posologia da medicação para cloridrato-tetraciclina deve ser 500mg a cada 6 horas por 5 dias. Em caso de indivíduos alérgicos a esse medicamento é indicado a doxiciclina, sendo sua posologia 100mg a cada 12 horas por 7 dias.²³

Com base na leitura dos estudos das técnicas utilizadas, ambas demonstraram serem métodos eficazes. Portanto, o dispositivo que detecta a autofluorescência no auxílio da delimitação óssea, demonstrou não trazer nenhum malefício diante do tratamento, porém nem todos cirurgiões possuem acesso a esse dispositivo, por conseguinte é indicado a fluorescência-tetraciclina, pois as pesquisas afirmam o procedimento totalmente eficiente, não havendo nenhuma desvantagem.

4 CONCLUSÃO

O uso da fluorescência tem se mostrado uma importante ferramenta no manejo cirúrgico da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos. No entanto, novos estudos precisam ser feitos a fim de otimizar a técnica.

5 REFERÊNCIAS

1. Tomo S, da Cruz TM, Figueira JA, et al. Fluorescence-guided surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws. *Photodiagnosis Photodyn Ther*; 32. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1016/J.PDPDT.2020.102003.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 1938–1956.
3. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *Int J Environ Res Public Health*; 18. Epub ahead of print 2 August 2021. DOI: 10.3390/IJERPH18168432.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022; 80: 920–943.
5. Şahin O, Akan E, Tatar B, et al. Combined approach to treatment of advanced stages of medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *Braz J Otorhinolaryngol* 2022; 88: 613–620.
6. Huang H, Zhao N, Li Q, et al. The Therapeutic Effectiveness Using Fluorescence-Guided Surgery for MRONJ. *Biomed Res Int*; 2022. Epub ahead of print 2022. DOI: 10.1155/2022/1650790.
7. Goodman SB, Maruyama M. Inflammation, Bone Healing and Osteonecrosis: From Bedside to Bench. *J Inflamm Res* 2020; 13: 913–923.
8. Lorenzo-pouso AI, Bagán J, Bagán L, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Critical Narrative Review. *J Clin Med*; 10. Epub ahead of print 1 October 2021. DOI: 10.3390/JCM10194367.
9. Anastasilakis AD, Pepe J, Napoli N, et al. Osteonecrosis of the Jaw and Antiresorptive Agents in Benign and Malignant Diseases: A Critical Review Organized by the ECTS. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 1441–1460.
10. Awad ME, Sun C, Jernigan J, et al. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after

dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2019; 150: 664-675.e8.

11. Kim JW, Kwak MK, Han JJ, et al. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2021 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Metab* 2021; 28: 279–296.
12. Brandão TB, Migliorati CA, Santos Silva AR, et al. *Diagnóstico e tratamento odontológico para pacientes com câncer*. 1st ed. Rio de Janeiro: GEN, 2021.
13. Otto S, Aljohani S, Fliefel R, et al. Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas)*; 57. Epub ahead of print 2021. DOI: 10.3390/MEDICINA57050463.
14. Fusco V, Santini D, Campisi G, et al. Comment on medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline summary. *J Oncol Pract* 2020; 16: 142–145.
15. He L, Sun X, Liu Z, et al. Pathogenesis and multidisciplinary management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Sci*; 12. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1038/S41368-020-00093-2.
16. Sanchez-Lopez JD, Cariati P, Cambil-Martin J, et al. Use of bone scintigraphy in the early diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Case report and review of the literature. *J Clin Exp Dent* 2018; 10: 1235–1237.
17. Huber FA, Schumann P, Von Spiczak J, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Comparison of Bone Imaging Using Ultrashort Echo-Time Magnetic Resonance Imaging and Cone-Beam Computed Tomography. *Invest Radiol* 2020; 55: 160–167.
18. Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev* 2019; 55: 95–102.
19. Giudice A, Bennardo F, Barone S, et al. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg* 2018; 76: 982–995.

20. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2270–2290.
21. Wehrhan F, Weber M, Neukam FW, et al. Fluorescence-guided bone resection: A histological analysis in medication-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2019; 47: 1600–1607.
22. Ristow O, Nehrbass D, Zeiter S, et al. Differences between auto-fluorescence and tetracycline-fluorescence in medication-related osteonecrosis of the jaw- a preclinical proof of concept study in the mini-pig. *Clin Oral Investig* 2020; 24: 4625–4637.
23. Aljohani S, Fliefel R, Brunner TF, et al. Fluorescence-guided surgery for osteoradionecrosis of the jaw: a retrospective study. *J Int Med Res*; 50. Epub ahead of print 1 June 2022. DOI: 10.1177/03000605221104186.
24. Moll S, Mueller S, Meier JK, et al. Patients' quality of life improves after surgical intervention of stage III medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2021; 25: 359–366.
25. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, et al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1–15.
26. Choi NR, Lee JH, Park JY, et al. Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Retrospective Study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 1–9.
27. Govaerts D, Piccart F, Ockerman A, et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*; 141. Epub ahead of print 1 December 2020. DOI: 10.1016/J.BONE.2020.115676.
28. Ballardín C, Pereira-Stabile CL, Stabile GAV. Use of a generic violet light in the surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaws: a technical note. *Oral Maxillofac Surg* 2018; 22: 477–481.
29. Kim Y, Jung HI, Kim YK, et al. Histologic analysis of osteonecrosis of the jaw according to the different aspects on quantitative light-induced fluorescence images. *Photodiagnosis Photodyn Ther*; 34. Epub ahead of print 1 June 2021. DOI: 10.1016/J.PDPDT.2021.102212.
30. Rupp M, Henssler L, Brochhausen C, et al. Can necrotic bone be objectively identified in chronic fracture related infections? - First clinical experience with

an intraoperative fluorescence imaging technique. *Injury* 2020; 51: 2541–2545.

6 ANEXOS

MEDICAMENTOS QUE CAUSAM OSTEONECROSE DOS MAXILARES

Alendronatos: bifosfonato nitrogenado	• Alendil: VO, osteoporose • Alendil Cálcio D: VO, osteoporose • Alendronato de Sódio: VO, inibidor da reabsorção óssea • Apodrolen, VO, osteoporose • Arendal, VO, Osteoporose • Bonalen: VO, regulador ósseo • Boneprev, VO, osteoporose • Cleveron: VO, inibidor da reabsorção óssea • Dronadil, VO, osteoporose • Endronax: VO, osteoporose • Endrostan: VO, osteoporose • Endrox, VO, osteoporose • Fosamax D: VO, inibidor da reabsorção óssea • Fosval: VO, osteoporose • Marvil: VO, osteoporose • Minusorb: VO, osteoporose • Ossomax: VO, osteoporose • Ostenan: VO, osteoporose • Osteofar 70 mg: VO, osteoporose • Osteoform: VO, osteoporose • Osteoral: VO, osteoporose • Osteolox: VO,
--	---

	osteoporose - Recalfe: VO, osteoporose - Terost: VO, inibidor da reabsorção óssea
Clodronato: bifosfonato não nitrogenado	- Bonefós: VO e EV, reabsorção óssea por doenças malignas - Loron - Ostac
Tiludronato: bifosfonato não nitrogenado	Skelib
Etidronato: bifosfonato não nitrogenado	Didronel
Ibandronato: bifosfonato nitrogenado	- Afrat: VO, osteoporose - Bonames: VO, menopausa - Bondronat: EV, metástases ósseas - Boniva: VO, osteoporose - Bonviva IV: EV, osteoporose - Ibandil: VO, osteoporose - Oseum: VO, osteoporose - Osteotec: VO, osteoporose - Osteoban, VO, osteoporose

Pamidronato: bifosfonato nitrogenado	• Aredia, EV, inibidor da reabsorção óssea • Faulpami: EV, inibidor da reabsorção óssea • Pamidronato dissódico: EV, inibidor da reabsorção óssea • Pamired: EV. Inibidor da reabsorção óssea • Pamidron, EV, doença de Paget, hipercalcemia, osteólise
--	---

Risedronato: bifosfonato nitrogenado	• Actonel 35mg uma vez por semana: VO, inibidor do catabolismo ósseo • Actonel 150mg uma vez ao mês: VO, osteoporose • Ductonar 150: VO, osteoporose • Natolox: VO, osteoporose • Orafix 150: VO, osteoporose • Osteoblock: VO, osteoporose • Osteotrat: VO, osteoporose • Risedronato: VO, osteoporose • Risedronato sódico: VO, osteoporose • Risedronel: VO, osteoporose • Risedross: VO, osteoporose • Risedroteg: VO, osteoporose • Risonato, VO, osteoporose
--	--

Zoledronato: bifosfonato nitrogenado	• Ácido zoledrônico: EV, inibidor da reabsorção óssea • Aclasta: EV, osteoporose • Blaztere: EV, metástase óssea • Cenozoic: EV, metástases e mieloma múltiplo • Eriophos: EV, hipercalcemia • Leuzotev: EV, fraturas patológicas, hipercalcemia • Reclast: EV, osteoporose (USA) • Zidronic: EV, coadjuvante do câncer de mama • Zoletch: EV, osteoporose • Zolibbs, EV, hipercalcemia maligna • Zolnic: EV, osteoporose • Zometa: EV, hipercalcemia produzida por tumor.
--	---

Denosumab	• Prolia: Subcutâneo, osteoporose e câncer • Xgeva: Subcutâneo, metástases ósseas
-------------------------	--

Antiangiogênicos	• Sunitinib (Sutent): inibidor da tirosina quinase, tumores gastrointestinais, metástase de carcinoma de células renais, tumor neuroendócrino do pâncreas. • Sorafenib (Nexavar): inibidor da tirosina quinase, carcinoma hepatocelular, metástase de carcinoma de células renais. • Bevacicumab (Avastin): anticorpo monoclonal humanizado, carcinoma colo retal metastático, carcinoma de pulmão, glioblastoma, carcinoma de
--------------------------------	--

	células renais metastático. • Sirolimus (Rapamune): inibe a rejeição de órgãos no transplante renal. • Ramucirumab (Cyramza): anticorpo monoclonal para tratamento de câncer de estômago. • Pazopanib (Votrient): tratamento de carcinoma de células renais avançado e/ou metastático. • Axitinib (Inlyta): tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais claras após insucesso do tratamento sistêmico prévio com Sunitinibe ou Citocina. • Everolimus (Afinitor): tratamento do câncer renal com metástases. É antiangiogênico e inibidor de mTor.
--	---

Romsozumabe	• Evenity
--------------------	---

