

Achados clínicos do paciente com Osteonecrose dos Ossos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos: uma Revisão Integrativa

Leandro Quintino Vannutec Rocha Santos 1, 2 *, **Josy Larissa Pinheiro Melo 2**, **Antônio Mont'Alverne Lopes Filho 1**

¹ Associação Brasileira de Odontologia (ABO), Ceará, CE, Brasil.

² Hospital Vitallys, Maranhão, MA, Brasil.

*Corresponding author: Leandro Quintino Vannutec Rocha Santos. Rua 21 de agosto – Santa Inês. CEP: 65300-019 - Maranhão, MA, Brasil. Fone: +55 (95) 9 9993-8087. E-mail: vannutec@hotmail.com.

Recebido em: Abr 18, 2022. Aceito em: Abr 30, 2022. Disponível online: Mai 20, 2022.

Resumo

A osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos (ONMM) pode ser definida como a presença de osso necrótico exposto, ou que pode ser explorado através de uma fístula, no território maxilofacial, mantido por um período mínimo de 8 semanas, sem histórico clínico de tratamento por radioterapia na área. O presente estudo buscou, mediante a realização de um estudo de revisão integrativa, a partir da busca de estudos de casos clínicos, descrever o perfil clínico do paciente diagnosticado com ONMM associado ao uso de bisfosfonatos. Foi possível identificar que há um número significativo de relatos de casos que demonstram o impacto da ocorrência de osteonecrose nos maxilares associados à medicamentos, especialmente os relacionados ao grupo dos bisfosfonatos. Além disto, destacou-se que o principal bisfosfonato associado à ocorrência de osteonecrose foi o Ácido Zoledrônico, seguido do Aledronato de Sódio, predominantemente utilizado para o tratamento de distintos tipos de doenças, tais como osteoporose e até mesmo câncer de próstata, e câncer de mama. Também foram identificados relatos que demonstram a importância clínica de avaliação de osteonecrose em pacientes com diagnóstico de osteoporose que faz uso de bisfosfonatos.

Palavras-chaves: Osteonecrose; Bisfosfonatos; Tratamentos; Revisão Integrativa.

Introdução

Os bisfosfonatos (BFs) foram sintetizados pela primeira vez nos anos 1800, mas somente nas últimas 4 décadas eles foram usados para tratar distúrbios do metabolismo do cálcio,

osteólise tumoral, osteoporose e outras condições marcadas por aumento de reabsorção óssea [1-2]. Uma vez na corrente sanguínea, aproximadamente 50% dos BFs são rapidamente depositados no osso, e o restante é

rapidamente eliminado, não metabolizado, na urina [2].

Dada a sua clara afinidade pela hidroxiapatita (HA), os BFs tendem a se acumular em áreas ósseas sujeitas a remodelação, pois, nesta fase, a HA carece da bainha de tecido conjuntivo e de células que normalmente a recobrem [3]. Por esse motivo, os BFs tendem a se depositar preferencialmente nas áreas ósseas sujeitas aos eventos de renovação mais significativos, principalmente nas áreas que sofrem inflamação e processos inflamatórios decorrentes da produção localizada de vários fatores imunológicos (por exemplo, citocinas e prostaglandina E2) que ativam os osteoclastos e/ou a proliferação de seus precursores [2].

É importante ser destacado que os BFs podem afetar a reabsorção óssea mediada pelos osteoclastos de várias maneiras, incluindo efeitos no recrutamento, diferenciação e reabsorção dos osteoclastos, e podem induzir sua apoptose [4]. Os BFs podem, também, inibir a reabsorção óssea ao prevenir a formação de osteoclastos, além de afetar os osteoclastos maduros.

Embora os BFs tenham sido empregados na prática clínica por muitos anos e tenham demonstrado um excelente perfil de segurança [5], o acometimento da Osteonecrose dos Maxilares associada à Medicamentos (ONMM) tem sido bastante descrito em pacientes com metástases ósseas que

foram tratados com BFs, especialmente a partir do seu uso intravenoso na prática oncológica [2].

A ONMM pode ser definida como a presença de osso necrótico exposto, ou que pode ser explorado através de uma fístula, no território maxilofacial, mantido por um período mínimo de 8 semanas, sem histórico clínico de tratamento por radioterapia na área. Essa condição é rara e tem sido associada a dois grupos de medicamentos, sendo eles do tipo antiangiogênicos e/ ou antirreabsortivos [6-7].

Enfatiza-se que, independentemente do grupo de fármaco, identificam-se relatos importantes sobre o advento de ONMM em pacientes tratados com esses tipos de drogas. Particularmente em relação ao grupo de fármacos antirreabsortivos, destaca-se que a possibilidade de ONMM em pacientes expostos a bisfosfonatos (BFs) nitrogenados foi descrita, inicialmente, por Marx [8].

No referido estudo, foi descrito que, baseando-se na avaliação de 36 casos de pacientes que foram submetidos ao uso de terapia com Pamidronato ou Zoledronato, foi observado que a maioria dos pacientes apresentou osso avascular dolorido e exposto na mandíbula (29; 80,5%), na maxila (5; 14%) ou em ambos (2; 5,5%); associado a apresentações clínicas que simulam abscessos dentários, com dor e

osteomielite. Inicialmente denominada de necrose avascular da mandíbula, a ONMM foi associada intimamente ao uso de bisfosfonatos para terapias primárias, especialmente oncológicas [8].

Neste contexto, objetivou-se, mediante a realização de um estudo de revisão integrativa, descrever o perfil clínico do paciente diagnosticado com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bisfosfonatos, buscando apresentar e discutir casos e suas repercussões clínicas, independentemente do tipo de desfecho clínico acometido.

Metodologia

Trata-se de um estudo de Revisão Integrativa (RI), restringindo-se a pesquisas teórico-metodológicas, quantitativas ou qualitativas, que investigaram dados clínicos de pacientes diagnosticados com osteonecrose dos maxilares associados à exposição medicamentosa por bisfosfonatos, independentemente do sexo e idade, publicados no período de 2016 a 2021 (máximo de 5 anos), não importando o idioma.

O levantamento científico tomou por base a utilização de filtro de busca de referências relacionado exclusivamente à relatos de casos (*Case Reports*). Foram excluídos os estudos primários que não avaliaram os aspectos

clínicos, e suas derivações, da osteoquimionecrose, tais como estudos experimentais, ou veiculações de produções científicas de resumos de congresso, manuscritos acadêmicos, tais como monografias, dissertações e teses, e, por fim, documentos técnicos.

Esta pesquisa se baseou no conceito de que a RI é um método específico, que resume o passado da literatura empírica ou teórica, para fornecer uma compreensão mais abrangente de um fenômeno particular. Destaca-se que a RI se iniciou com a identificação do tema e a seleção da questão da pesquisa, subsidiando um raciocínio teórico e incluindo definições estabelecidas previamente pelos pesquisadores.

Para este estudo, buscou-se avaliar os tipos de diagnósticos e tratamentos de doenças, especialmente as neoplásicas, estiveram mais associadas ao acometimento da osteoquimionecrose dos maxilares, com foco particular quando desencadeada por tratamento baseado no uso de bisfosfonatos. Além disto, buscou-se identificar quais as atuais abordagens terapêuticas mais inovadoras para o tratamento dessa comorbidade.

Para fins de consolidação da RI, buscou-se responder ao seguinte questionamento: *o texto científico apresenta dados clínicos de pacientes com diagnóstico de osteoquimionecrose dos maxilares ocasionada pelo uso de*

medicamentos? Destaca-se que o levantamento dos artigos científicos, como também a obtenção das informações, foi realizado por dois profissionais, de modo independente.

Em uma segunda etapa, preconizou-se o estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, sempre com foco principal na pergunta de pesquisa estabelecida no momento de identificação do tema. Para tal, quanto a estratégia de busca, foram utilizados dois recursos informacionais, sendo uma base de dados eletrônicos (PubMed, que engloba o MEDLINE) e uma biblioteca digital (SciELO).

A partir disto, foram incluídos os estudos que se enquadravam nas expressões "*osteonecrosis jaws*" e "*biphosphonate*", em suas versões em inglês ou português, para posterior verificação do título, do resumo ou do assunto do manuscrito. A busca foi realizada nos meses de abril a maio de 2021. Foram excluídos os estudos em que a avaliação da osteoquimionecrose fosse um resultado secundário ou uma variável analisada, sem consistir no foco principal da pesquisa.

Na terceira etapa, foi realizada a identificação dos estudos pré-selecionados e selecionados, a partir de uma leitura criteriosa dos títulos, resumos e palavras-chaves de todas as publicações completas localizadas pela estratégia de busca utilizada. Em seguida, seguiu-se a categorização dos estudos selecionados,

a fim de sumarizar e documentar as informações extraídas dos artigos científicos encontrados nas fases anteriores.

Por fim, seguiu-se a apresentação da revisão e a síntese do conhecimento, favorecendo a obtenção de informações que possibilitassem que os leitores avaliassem a pertinência dos procedimentos empregados na elaboração da revisão.

Resultados (Revisão)

Descrição de casos clínicos submetidos ao tratamento com bisfosfonato com diagnóstico de ONMM

Na tabela 1 são apresentadas as referências de estudos de relatos de casos (n=11) que descreveram casos de pacientes tratados com bisfosfonatos que desenvolveram ONMM, caracterizadas por autores, o ano, o diagnóstico, a droga e os periódicos científicos utilizados para a publicação.

Ashrafi e colaboradores [9] descrevem a osteonecrose dos maxilares como um infarto ósseo devido à isquemia, consistindo em uma condição clinicamente devastadora que pode afetar a qualidade de vida dos pacientes com câncer, especialmente aos submetidos a drogas que levam a esta condição clínica, tais como os bisfosfonatos (BF) [10].

É descrito, também que a osteonecrose dos maxilares relacionada

a medicamentos ONMM tem sido relatada em pacientes recebendo outros tratamentos anticâncer, tais como agentes antiangiogênicos e de terapia direcionada com e sem BFs [10].

Sobre este tema os autores descreveram que os inibidores da tirosina quinase (TKIs) são medicamentos com efeitos diferenciados, incluindo bloqueio do crescimento tumoral e inibição da angiogênese por meio de mecanismos de múltiplos alvos [11], que podem potencializar a ONMM induzida por BF [9].

Entre os TKIs, o sunitinibe está principalmente relacionado a casos de ONMM em pacientes tratados para carcinoma de células renais (CCR) em acompanhamento com ou sem terapia de BF [12]. Sobre este tema, Ashrafi e colaboradores [9] descreveram um paciente que foi tratado com sunitinibe para CCR que desenvolveu ONMM com um histórico de administração de BF separadamente. Foi relatado um caso de pacientes do sexo masculino com 53 anos de idade que foi encaminhado à clínica odontológica com queixa de lesão oral exposta e dolorosa e extração óssea da mandíbula inferior direita [9].

Os autores descreveram que o paciente havia sido submetido à nefrectomia seguida por 5 meses de tratamento com ciclos de 50mg de Sunitinibe (Sutent®), uma vez por dia durante 4 semanas, seguido por 2

semanas. No entanto, o paciente apresentou diversos eventos de mucosite intermitente e gengivite oral, atrelado a problemas de mastigação. Ao exame clínico, foi revelado um osso exposto doloroso, com cerca de 10mm, localizado na hemimandíbula esquerda no lado contralateral [9].

Ao exame de radiografia panorâmica, foi evidenciada a presença de osso esclerótico irregular, presença de reabsorção óssea localmente elevada e, a partir da tomografia computadorizada axial foi possível identificar um único processo osteonecrótico envolvendo a mandíbula, associado ao aumento da densidade da medula óssea e sinais iniciais de sequestro ósseo e reação periosteal [9].

Tais achados clínicos consolidaram o diagnóstico de ONMM grau 1. Destacou-se que, além da exposição ao inibidor de tirosina kinase, o paciente também havia histórico clínico de administração de ácido zoledrônico (4mg por via intravenosa duas vezes) devido a diagnóstico incorreto de câncer primário. Foi enfatizado que o paciente não foi submetido a nenhum procedimento odontológico que tenha contribuído para a ocorrência de ONMM [9].

Ashrafi e colaboradores [9] relataram que a lesão de ONMM regrediu com a interrupção do sunitinibe e administração de antibióticos por 2 semanas. Como inferência clínica, foi

proposto que a indução de lesão da mucosa, a inibição das vias de sinalização angiogênica pela administração de sunitinibe bem como um possível efeito sinérgico do tratamento anterior com BF estiveram associados à ocorrência da ONMM [9].

O estudo de Sánchez & Blanco [13] descreveu um relato raro de associação de duas complicações do tratamento de longo

prazo da osteoporose com o uso de bisfosfonatos em uma paciente do sexo feminino de 87 anos de idade. Devido ao quadro de osteoporose, a paciente relatou histórico de tratamento com alendronato semanalmente por sete anos. Devido à dor lombar, a paciente fez uso intravenoso de ácido zoledrônico 5 mg/ano por 3 anos, com o uso e suplementos ocasionais de ergocalciferol [13].

Tabela 1. Apresentação da síntese de estudos quantitativos de relatos de casos que descreveram casos de pacientes tratados com bisfosfonatos que desenvolveram ONMM quanto aos autores, o ano, o diagnóstico, a droga e os periódicos científicos utilizados para a publicação.

Nº	Autor	Ano	Diagnóstico	Droga	Periódico
1	Figueiredo et al.	2020	Osteoporose	Ácido Ibandrônico	Autops Case Rep.
2	Matsuda et al.	2020	Câncer de Mama	Ácido Zoledrônico	Medicine (Baltimore)
3	Giudice et al.	2020	Osteoporose	Alendronato de Sódio	Indian J Dent Res.
4	Torres et al.	2020	Câncer de Mama	Ácido Zoledrônico	J Lasers Med Sci.
5	Bennardo et al.	2020	Carcinoma Renal	Ácido Zoledrônico	Case Rep Med.
6	Khalfi et al.	2020	Mieloma Múltiplo	Ácido Zoledrônico	Cureus.
7	Thavarajah et al.	2019	Câncer de Próstata	Ácido Zoledrônico	BMJ Case Rep.
8	Herlofson et al.	2018	Câncer de Próstata	Ácido Zoledrônico	Clin Genitourin Cancer.
9	Suzuki et al.	2018	Câncer de Próstata	Ácido Zoledrônico	Bull Tokyo Dent Coll.
10	Sánchez et al.	2017	Osteoporose	Aledronato e Ácido Zoledrônico	Osteoporos Int.
11	Ashrafi et al.	2017	Carcinoma Renal	Ácido Zoledrônico	J Res Pharm Pract.

Foi descrito que após quatro anos do tratamento com o ácido zoledrônico, a paciente foi encaminhada para consulta odontológica devido quadro de dentes

soltos. A paciente foi encaminhada para remoção de um molar e utilização de uma prótese dentária removível. Contudo, a paciente relatou desconforto ao usar a

prótese, desenvolvendo ulceração na gengiva da mandíbula, que expôs o osso cujo não foi evidenciado cicatrização por 2 meses. Após estudos radiológicos, o diagnóstico de ONMM foi estabelecido, sendo verificado melhora clínica após desbridamento cirúrgicos e antibióticos locais e sistêmicos [13].

Sánchez & Blanco [13] descreveram que, embora a associação de ONMM seja conhecida em pacientes com câncer tratados com altas doses de bisfosfonatos, é muito raro em pacientes com osteoporose recebendo esses medicamentos em doses usuais, sendo identificados apenas quatro casos relatados na literatura, sendo três em mulheres orientais e este único em mulher caucasiana.

Um estudo interessante foi descrito por Herlofson e colaboradores [14] no qual descrevem um paciente do sexo masculino com 72 anos com diagnóstico de câncer de próstata metastático esquelético. O paciente iniciou a fase clínica de câncer de próstata sintomático metastático ósseo resistente à castração e iniciou o tratamento com ácido zoledrônico a cada quatro semanas, passando por avaliação odontológica antes do início da terapia com o BF [14].

Após dois anos do início do tratamento com o ácido zoledrônico, o paciente foi diagnosticado com ONMM relacionada à BF com a presença de osso exposto (15mm x 10mm) na mandíbula direita com início de dor 6 meses antes. Para tratamento da ONMM, o paciente foi tratado de forma conservadora com antibióticos e um pequeno desbridamento ósseo. Como a condição ONMM progrediu de modo lentamente com aumento da

exposição óssea e dos sintomas, foi necessária a extração do dente 47 [14].

Durante este período, o tratamento com ácido zoledrônico não foi interrompido, mas o intervalo de dosagem foi aumentado para 3 meses. Após a extração, foi descrito que o paciente apresentou aumento da dor na mandíbula com necessidade de altas doses de analgésicos (combinação de opioides e antiflogísticos). Além disso, vários ciclos de antibióticos foram prescritos com base na análise bacteriana de visitas regulares ao seu cirurgião oral local [14].

Devido a evolução do quadro de metástase óssea, o paciente iniciou terapia com o rádio-223 (Xofigo) a cada quatro semanas, mantendo o BF com a presença da ONMM. Desde a primeira dose de Xofigo, o paciente relatou alívio das dores oriundas da metástase, porém a dor na mandíbula direita aumentou rapidamente. Após o tratamento com o Xofigo, o ácido zoledrônico foi descontinuado. Contudo, devido à deterioração progressiva da condição da ONMM, o paciente foi submetido a exame clínico odontológico onde foi evidenciado, por exame radiográfico, o quadro de ONMM estágio III com sequestro ósseo e uma fratura patológica [14].

Devido à evolução da doença primária e secundária, os autores descreveram que o paciente evoluiu aumento da dor pela ONMM, associado a inchaço local, sendo necessária drenagem de pus através de uma incisão na pele com combinação de antibióticos. Devido à manutenção da dor e surgimento de uma fístula o paciente foi encaminhado para

ressecção segmentar da mandíbula. Contudo, por ocasião da evolução clínica do câncer, o paciente veio a óbito [14].

Até onde sabemos, este é o primeiro relato que descreve um resultado prejudicial da iniciação do rádio-223 em um paciente com osteonecrose relacionada com bisfosfonato sintomática. Este relato de caso transmite a necessidade de alerta dentro da equipe de tratamento multidisciplinar ao administrar radio-fármacos direcionados aos ossos em pacientes expostos a tratamento de longo prazo com drogas anti-reabsorção.

Suzuki e colaboradores [15] descreveram sobre um caso de sangramento fatal em conjunto com ONMM em um paciente do sexo masculino japonês de 75 anos tratado com bisfosfonato (Ácido Zoledrônico) para o tratamento de múltiplas metástases ósseas oriundas de câncer de próstata pelo período de um ano. Os sintomas iniciais foram dor no dente devido a uma lesão apical no molar inferior esquerdo [15].

Três meses após o início dos sintomas, o paciente foi encaminhado para procedimento cirúrgico de extração do dente; contudo o procedimento não foi realizado devido ao risco de evolução para ONMM. Para tal, foi descrito que o paciente recebeu tratamento de limpeza e medicação com um agente antibacteriano. Porém, quatro meses após o tratamento, ainda em tratamento quimioterápico, as dores dentárias do paciente aumentaram e seguiu-se para extração dos molares inferiores. A reepitelização tecidual e a evolução clínica do paciente foram satisfatórias [15].

Meses após a extração dentária, o paciente queixou-se de dor de início súbito na região dos molares superiores esquerdos, no qual um exame de acompanhamento revelou que o osso alveolar da maxila estava exposto e a mobilidade era evidente nos dentes adjacentes. O tratamento consistia em limpeza e administração de antibióticos. A perda dentária espontânea continuou a ocorrer, entretanto, junto com evidências claras de ONMM em grande escala. Portanto, além da administração de antibióticos e analgésicos, o ajuste oclusal foi realizado e o tecido necrótico excisado junto com qualquer osso de borda afiada remanescente [15].

A intervenção cirúrgica agressiva foi descartada devido ao mau prognóstico em termos de expectativa de vida. O óbito do paciente ocorreu por choque hemorrágico decorrente de sangramento oral maciço por necrose da mandíbula. Numerosos relatórios têm sugerido que a necrose da mandíbula é induzida não apenas por BF, mas também por anticorpos RANKL, esteróides e agentes direcionados molecularmente. Isso sugere que o número de casos de ONMM tende a aumentar entre pacientes idosos nos quais a saúde geral já é ruim [15].

A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery* recomenda tratamento agressivo apenas em casos de doença em estágio 3. Portanto, tal estratégia terapêutica pode estar disponível apenas para casos de necrose da mandíbula em que o estado geral de saúde do paciente é bom. Para prevenir um desfecho com risco de vida nos casos de ONMM, os médicos, que são responsáveis por determinar a estratégia

medicamentosa, devem cooperar com os cirurgiões orais na determinação da melhor estratégia terapêutica [15].

Em um próximo relato, Thavarajah & Jayaram [16] relataram sobre um case de paciente do sexo masculino de 82 anos com histórico de carcinoma de próstata e metástases ósseas apresentando fístula cervical com secreção bilateral. Os autores descreveram que, previamente à apresentação dos sintomas, o paciente havia sido tratado com ácido zoledrônico intravenoso por um ano como parte do tratamento quimioterápico [16].

O caso em questão demonstrou uma apresentação incomum de ONMM da mandíbula por bisfosfonatos associada a um quadro de infecção com a presença de fístulas através da pele de maneira bilateral e simétrica. O exame intraoral revelou extensa osteonecrose bilateral relacionada à medicação, com fístulas orocutâneas no pescoço. O tratamento consistiu na remoção de sequestros ósseos necróticas soltos, desbridamento das fístulas e administração prolongada de antibióticos, vitamina E e pentoxifilina. Quatro semanas depois, as fístulas oro cutâneas cicatrizaram [16].

Foi relatado que além da rara associação de ONMM e fístulas cervicais, também é incomum que a presenta de ONMM se desenvolva na ausência de precipitantes, tal como tratamento dentário invasivo. Foi destacado que o caso revelou a importância da realização de um exame intraoral e extrabucal detalhado, a fim de diagnosticar essa condição, sendo enfatizada a necessidade de realização de avaliação odontológica completa antes do início da terapia antirreabsortiva ou

antiangiogênica, a fim de minimizar a ocorrência de ONMM [16].

Khalfi e colaboradores [17] descreveram um extenso caso de exposição óssea com necrose atingindo a borda inferior da mandíbula em um paciente do sexo masculino de 68 anos de idade com histórico de tratamento para Mieloma Múltiplo tratado com DTC (ciclofosfamida, talidomida, dexametasona) além de zoledronato mensal (Zometa®, grupo Novartis Pharma Maroc, Marrocos). Ao exame oral, foi revelado desnudamento ósseo atingindo a borda inferior da mandíbula, com exposição total desdentada e óssea sobre o osso alveolar. Não foi evidenciado nenhuma extração de dente prévia [17].

Como abordagem terapêutica, foi administrado protocolo com antibioticoterapia amoxicilina/ácido clavulânico 1g/8H por suspeita de osteonecrose séptica mandibular. Como abordagem cirúrgica, o paciente foi encaminhado para realização de ressecção segmentar com mandibulectomia subtotal sob anestesia geral, seguindo-se de reconstrução de todo o corpo da mandíbula com placa de titânio com mantenedor de espaço. O diagnóstico de osteonecrose foi confirmado por estudo histopatológico e, após a cirurgia, o estado do paciente melhorou bem, permitindo a retomada da alimentação oral, líquida, semilíquida e mista [17].

Khalfi e colaboradores [17] discutiram que, para o tratamento de um quadro de ONMM extenso conforme o caso apresentado, embora as modalidades de tratamento ainda não estejam estabelecidas, a maioria dos pesquisadores recomenda

abordagens conservadoras. Foi abordado que a cirurgia de ressecção da ONMM na mandíbula deveria ser a mais conservadora possível, com ressecção da amplitude mandibular seguida de reconstrução com placa de titânio com mantenedor de espaço [17]. Contudo, alguns autores recomendam a introdução de retalho ósseo livre; no entanto, a maioria dos pacientes não tolera uma longa intervenção com reconstrução devido à sua idade avançada, frequentemente associada a um mau estado geral, como é o caso de pacientes oncológicos e idosos.

Portanto, para o presente caso clínico, Khalfi e colaboradores [17] buscaram uma cirurgia o mais conservadora possível, com ressecção da amplitude mandibular seguida de reconstrução com placa de titânio com mantenedor de espaço [17].

Bennardo e colaboradores [18] descreveram um caso avançado e incomum de ONMM induzido por peri-implantite em estágio III envolvendo a maxila direita em paciente submetido a tratamento para câncer com ácido zoledrônico. Foi descrito um paciente do sexo masculino com 61 anos de idade, reabilitado com a colocação de dois implantes quando ainda saudável, sofria de câncer renal metastático previamente tratado com bevacizumabe, interleucina-2, ácido zoledrônico, denosumabe, cabozantinibe e nivolumabe [18].

Os autores descreveram que, ao exame clínico, foi identificado um quadro de maxila parcialmente edêntula com sequestro totalmente exposto e necrótico em hemimaxila direita, sinais de infecção ativa e exsudato purulento sem evidência de

formação de fístula. Além disto, foi identificada uma avulsão espontânea de um dente lateralmente à hemimaxila direita [18].

Mediante exame de reconstrução tridimensional com o auxílio de tomografia computadorizada axial, foi revelada uma destruição estrutural extensiva do osso maxilar direito com fraturas e lesões contínuas das paredes anterior, inferior, lateral e medial do seio maxilar, envolvendo, também o palato duro, com descolamento ósseo do arco superior direito. Tais achados clínicos consolidaram o diagnóstico de ONMM no estágio III [18].

Os autores descreveram que o paciente foi submetido à sequestrectomia óssea envolvendo toda a hemimaxila direita mantida no lugar por tecidos inflamatórios e que a remoção do sequestro expôs o canal da cavidade nasal ipsilateral. Para tal, um procedimento de curetagem cuidadosa foi realizado para remover a presença de tecidos de granulação e fragmentos do resíduo osso necrótico. A amostra cirúrgica obtida foi enviada para análise histopatológica que revelou a presença de osso compacto com aspectos morfológicos coerentes com a proposta diagnóstico de osteonecrose, reafirmando o diagnóstico [18].

Foi conduzida terapia medicamentosa com enxágue bucal antiséptico (não alcoólico clorexidina 0,12% pelo menos 2 vezes ao dia) e sistêmico com a administração de antibiótico com amoxicilina/clavulonato 875 mg/125 mg (2 vezes ao dia) e metronidazol 500 mg (3 vezes a dia) por 2 semanas após a cirurgia. O paciente evoluiu bem clinicamente para o

quadro de ONMM, porém, devido aos quadros de metástases, o paciente não resistiu à doença [18].

Bennardo e colaboradores [18] relataram que, embora a presença de ONMM seja bem conhecida, a singularidade deste caso se deu pela gravidade, relacionada à administração de múltiplos antirreabsortivos e antiangiogênicos, sendo reafirmado, novamente, que a assistência do paciente oncológico submetido à tratamentos com BF certamente requer colaboração efetiva da equipe multiprofissional de saúde que pode melhorar a segurança do paciente e reduzir o risco de desenvolvimento da ONMM [18].

Torres e colaboradores [19] descreveram um caso clínico de uma paciente oncológica de 48 anos que apresentava metástases cerebrais e ósseas por câncer de mama, medicada com bisfosfonatos que evoluiu clinicamente para ONMM sendo submetida a tratamento cirúrgico e terapia por laser. A paciente apresentava história anterior de câncer de mama, na mama direita, submetida mastectomia e a quimioterapia, sem histórico de avaliação odontológico antes do tratamento com cisplatina e gemcitabina. Após o fim do tratamento, foi detectada metástase óssea e, na sequência, iniciou-se a terapia intravenosa com BF do tipo ácido zoledrônico [19].

Após três anos, devido a cáries com exposição pulpar, foram realizadas extrações dos dentes 46, 47 e 48. Porém, a paciente com queixa de dor latente naquela região, foi submetida a exame radiográfico periapical na região dos molares, que evidenciou imagem radiolúcida na região

correspondente ao dente 47, compatível com exodontia recente e apresentando irregularidade óssea na região da crista alveolar. A radiografia oclusal da mandíbula observou discreta reação periosteal projetada na cortical inferior (área basilar), sugerindo osteomielite. A radiografia panorâmica mostrou imagem heterogênea projetada na região direita da mandíbula com reação esclerótica e sequestro ósseo (opacidade irregular), pois havia processo de inflamação / infecção no osso, consolidando o diagnóstico de ONMM [19].

Como abordagem terapêutica, os autores descreveram que a paciente foi submetida à sequestrectomia com anestesia geral seguida da remoção e desbridamento cirúrgico do osso necrótico; porém não foi possível fazer uma reconstrução com cobertura adequada das partes moles na área exposta, o que influenciou no resultado final. Ao exame microscópico do material obtido, os cortes histológicos desmineralizados revelaram fragmento de tecido ósseo lamelar apresentando lacunas sem osteócitos. Na periferia do tecido ósseo, foram observadas grandes áreas de reabsorção, e regiões com intenso infiltrado inflamatório constituído por células polimorfonucleares foram observadas com presença de colônias bacterianas, reafirmando o diagnóstico histopatológico de osteonecrose em região posterior direita da mandíbula [19].

Além do procedimento cirúrgico, a paciente foi submetida à terapia a laser de baixo nível, iniciando com o equipamento de terapia EC em λ 660nm \pm 10 nm (espectro vermelho) com potência fixa de 100 mW \pm

20%, e em λ 808 nm \pm 10 nm (espectro infravermelho) com potência fixa de 100 mW \pm 20%, conforme protocolo clínico de laserterapia que preconiza 0,5 J com radiação laser vermelho por ponto na área de exposição óssea e 3,0 J com laser infravermelho por ponto nas áreas vestibular e lingual do bordo ósseo [19].

Em síntese, Torres e colaboradores [19] ressaltaram que o tratamento da ONMM com laser, após procedimento cirúrgico proporcionou melhora significativa quanto aos sinais de inflamação (principalmente inchaço e dor), xerostomia, controle bacteriano e mucosite oral induzida por quimioterapia; portanto, foi eficaz em pacientes ONMM, evitando fístulas orais ou cutâneas e cicatrizando a mucosa do tecido ósseo, melhorando a qualidade de vida do paciente [19].

Giudice e colaboradores [20] descreveram sobre um tratamento de ONMM estágio 3 por cinco anos em um paciente de 69 anos tratado com piezocirurgia e aplicação tópica de fibrina rica em plaquetas (PRF). O paciente declarou dor e edema na região da mandíbula, sendo informados que os pré-molares inferiores direitos e o primeiro molar foram extraídos quatro meses antes [20].

O exame extrabucal revelou vazamento de exsudato com múltiplas fístulas na área da sínfise. A avaliação intraoral mostrou halitose, má higiene dental, doença periodontal generalizada e exposição de osso necrótico na região mandibular direita com presença de exsudato [20].

O paciente referia parestesia no lado direito da mandíbula e na região mental. O

histórico médico anterior do paciente incluía hipertensão, hipercolesterolemia e doença osteoporótica grave e ele relatou história de tabagismo anterior (mais de 20 cigarros / dia) até 2014. Foi relatado que o paciente fez uso de Alendronato por via oral (70 mg / semana) por 10 anos para o tratamento da doença osteoporótica grave. A partir de exame de tomografia foram reveladas mudanças no padrão trabecular de tecido denso e persistência de osso não remodelado na área posterior direita da mandíbula [20].

Foram excluídos os diagnósticos de abscesso odontogênico, devido à ausência de sinais de lesões periapicais inflamatórias e todos os dentes estavam vitais sem pulpite, e o diagnóstico de osteoradionecrose foi excluído, também, porque o paciente não relatou história prévia de tumores na região de cabeça e pescoço. Porém, a história prévia de administração positiva de amino bifosfonato (Alendronato), sem cicatrização tecidual em oito semanas, atrelado com a presença de osso necrótico exposto e achados radiológicos foi definido o diagnóstico de ONMM estágio 3, sendo cessada a terapia com alendronato [20].

O paciente foi tratado, inicialmente, de forma conservadora com antibiótico, higiene dentária profissional e enxágue bucal com nistatina e clorexidina 0,2%. Foi observado redução do exsudato intraoral, contudo houve a permanência do quadro de fístulas orocutâneas persistentes e vazamento de exsudato da região mental [20].

Foi realizada cirurgia piezoeletrica de ressecção de todo o osso infectado e necrótico, seguida de extração do dente

canino inferior direito devido à falta de suporte ósseo saudável. Amostras ósseas foram analisadas para confirmar o diagnóstico de ONMM e a análise histopatológica excluiu qualquer presença de metástase óssea [20].

Após a ressecção óssea, o sítio cirúrgico foi preenchido com membranas autólogas de PRF para o fechamento da ferida. Para o preparo do A-PRF, 40 ml de sangue venoso autólogo foram coletados em quatro tubos (em vidro sem aditivos) de 10 ml cada. Em seguida, eles foram imediatamente centrifugados a 1.300 rpm por oito minutos. Ambas as membranas PRF foram colocadas na ferida e suturadas à gengiva circundante com sutura reabsorvível 4.0 para melhorar a cicatrização da ferida [20].

Simultaneamente, a PRF na forma líquida (i-PRF) foi injetada ao redor da cirurgia e no local da fistula usando uma seringa de insulina. O i-PRF foi preparado coletando-se 20 ml de sangue venoso autólogo em dois tubos (em plástico sem aditivos) de 10 ml cada, os quais foram imediatamente centrifugados a 700 rpm por três minutos. As suturas foram retiradas sete dias após a cirurgia. A antibioticoterapia e as injeções i-PRF foram realizadas por duas semanas após a cirurgia [20].

Giudice e colaboradores [20] demonstraram que o uso de PRF autólogo no tratamento de ONMM mostrou uma clara melhora com uma epitelização ocorrida dentro de 4 semanas após o tratamento, mostrando sua capacidade de liberar fatores de crescimento e agentes quimiotáxicos envolvidos nos mecanismos

de reparo tecidual. Os autores destacaram que a simplicidade do preparo e o baixo custo da PRF permitem considerar este método como uma excelente alternativa de tratamento para a cicatrização de tecidos em pacientes com ONMM melhorando o tratamento e sua qualidade de vida [20].

Suzuki e colaboradores [15] relataram um caso de sangramento fatal em conjunto com ONMM em um paciente japonês de 75 anos devido a tratamento com BF (Ácido Zoledrônico 28mg, por sete vezes) para múltiplas metástases ósseas de câncer de próstata. Sete meses depois do tratamento com o BF, o paciente, ainda em tratamento quimioterápico, foi encaminhado para extração dos molares inferiores devido a dor aguda local. Alguns meses após o tratamento com BF, o paciente queixou-se de dor de início súbito na região dos molares superiores esquerdos [15].

Um exame de acompanhamento revelou que o osso alveolar da maxila estava exposto e a mobilidade era evidente nos dentes adjacentes. O paciente foi encaminhado para tratamento de limpeza e seguiu-se administração de antibióticos. A perda dentária espontânea continuou a ocorrer, no entanto, junto com evidências claras de ONMM em grande escala. Portanto, além da administração de antibióticos e analgésicos, o ajuste oclusal foi realizado e o tecido necrótico foi excisado junto com osso de borda remanescente [15].

Doze meses após o início da ONMM da maxila, torpor da região do nervo mentoniano esquerdo também foi evidente, além de dor e exposição óssea ao redor dos molares inferiores esquerdos. Contudo, a

intervenção cirúrgica agressiva foi descartada devido ao mau prognóstico em termos de expectativa de vida do paciente. Os autores descreveram que o paciente foi a óbito por choque hemorrágico decorrente de sangramento oral maciço por necrose da mandíbula [15].

Suzuki e colaboradores [15], foi descrito que, sabendo-se que a ONMM é induzida não apenas pelo BF, mas também pelo anticorpo RANKL, pelo uso de esteróides e de agentes direcionados molecularmente, foi sugerido que o número de casos de ONMM tende a aumentar entre pacientes idosos nos quais a saúde geral está comprometida. Os autores descreveram que a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery* recomenda a opção de tratamento agressivo apenas em casos de doença em estágio 3; sendo assim, é visualizado que tal estratégia terapêutica deva estar disponível apenas para casos de necrose da mandíbula em que o estado geral de saúde do paciente é bom [15].

Matsuda e colaboradores [21] descreveram um interessante caso de regeneração mandibular espontânea após hemimandibulectomia para tratamento de ONMM. Foi descrito um caso de paciente do sexo feminino de 67 anos com queixa de dor, inchaço e secreção de pus de uma fístula com histórico prévio de metástases ósseas de câncer de mama e administração medicamentosa com bisfosfonato intravenoso antirreabsortivo (ácido zoledrônico) [21].

Foi descrito que a paciente foi clinicamente diagnosticada com ONMM no lado esquerdo da região molar da mandíbula, sendo administrada terapia

conservadora com antibióticos e terapia cirúrgica do tipo de sequestrectomia sob anestesia geral; no entanto, a lesão não cicatrizou.

Os autores descreveram que 30 meses após o diagnóstico de ONMM a paciente foi submetida a uma hemimandibulectomia esquerda sem reconstrução, com manutenção do periósteo durante a ressecção. Após o procedimento cirúrgico, foi relatado que a paciente evoluiu sem nenhum sintoma associado ao ONMM. Os autores consideraram sua lesão curada e continuaram com observações de acompanhamento [21].

Contudo, Matsuda e colaboradores [21] descreveram que dois anos após a hemimandibulectomia, exames de imagem revelaram regeneração espontânea parcial da mandíbula esquerda, sem sintomas adversos, apto a alimentação habitual e mantendo boa nutrição. Sobre este tema, é possível descrever que a regeneração mandibular espontânea após hemimandibulectomia sem reconstrução em paciente idoso é um fenômeno muito raro.

No entanto, Okoturo e colaboradores [22] sugeriram que o aumento da idade pode não implicar em uma diminuição no potencial de regeneração óssea periosteal, e o presente caso deste relato corrobora essa sugestão. Portanto, embora o mecanismo e os fatores preditivos da regeneração espontânea da mandíbula não sejam totalmente compreendidos, este caso apresentou o novo e significativo processo de cicatrização do ONMM [22].

Por fim e mais recentemente, Figueiredo e colaboradores [23] descreveram um caso clássico de paciente do sexo

feminino com 77 anos com queixa principal de presença de osso exposto após exodontia realizada seis meses antes. Foi descrito que a paciente foi diagnosticada com ONMM associada ao uso de bisfosfonato (ibandronato de sódio) para tratamento de osteoporose [23].

Foi relatado que, ao exame clínico, foi evidenciada exposição do osso e rebordo alveolar na região dos dentes 33 e 34. A radiografia panorâmica demonstrou evidências de imagem radiopaca sugestiva de necrose óssea envolvendo a região dos incisivos inferiores. Foi identificado que uma extensa área de sequestro ósseo se espalhou por todo o corpo da mandíbula (região da sínfise) até a região dos pré-molares [23].

A partir de análise por tomografia computadorizada de feixe cônicoo foi demonstrada lesão radiotransparente, bem definida, cobrindo a área dos dentes 35 a 43, com comprometimento dos ossos corticais vestibular e lingual, porém com lámina basal mandibular preservada [23]. A paciente foi tratada cirurgicamente com remoção do sequestro ósseo e antibioticoterapia [23].

A paciente foi acompanhada por seis anos (total de 6 consultas), apresentando bom estado geral e sem sinais de exposição óssea. Figueiredo e colaboradores [23] enfatizaram que pacientes que desenvolvem osteoporose, pertence, quase sempre, à faixa etária de outras doenças crônicas sistêmicas, tais como diabetes, hipertensão, dislipidemia e artrite reumatóide podendo afetar a microvascularização e, como tal, são fatores de risco para o desenvolvimento de ONMM [23].

Conclusões

Com base nos dados obtidos neste estudo, concluiu-se que há um número significativo de relatos de casos que demonstram o impacto da ocorrência de osteonecrose nos maxilares associados a medicamentos, especialmente os relacionados ao grupo dos bifosfonatos.

Além disto, veirifou-se que o principal bisfosfonato associado à ocorrência de osteonecrose foi o Ácido Zoledrônico, seguido do Aledronato de Sódio, predominantemente utilizado para o tratamento de doenças neoplásicas e osteoporose. Também foram identificados relatos que demonstram a importância clínica de avaliação de osteonecrose em pacientes com outros diagnósticos que também fazem uso de bisfosfonatos.

Por fim, visualizamos há necessidade de manter o cirurgião-dentista continuamente atualizado quanto ao risco de subdiagnóstico para ONMM devido à possibilidade de falta de conhecimento e critérios diagnósticos muito restritivos ou incompletos. Simultaneamente, observamos a forte necessidade de uma compilação clínica, multidisciplinar e acessível ao profissional de saúde quanto a definição de qualquer característica distintiva no diagnóstico, prevenção e terapêutica do paciente com ONMM, seja de origem neoplásica ou não.

Referências

- [1] Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin*

- Cancer Res. 2006 Oct 15;12(20 Pt 2):6222s-6230s. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-0843.
- [2] Rosini S, Rosini S, Bertoldi I, Frediani B. Understanding bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: uses and risks. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015 Sep;19(17):3309-17.
- [3] Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. Curr Rheumatol Rep. 2003 Feb;5(1):65-74. doi: 10.1007/s11926-003-0085-6.
- [4] Xu XL, Gou WL, Wang AY, Wang Y, Guo QY, Lu Q, Lu SB, Peng J. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: what have we learned over the last 40 years? J Transl Med. 2013 Dec 11;11:303. doi: 10.1186/1479-5876-11-303.
- [5] Serrano AJ, Begoña L, Anitua E, Cobos R, Orive G. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of alendronate and zoledronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Gynecol Endocrinol. 2013 Dec;29(12):1005-14. doi: 10.3109/09513590.2013.813468.
- [6] Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goolday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56.
- [7] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradiis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sárdor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015 Jan;30(1):3-23. doi: 10.1002/jbmr.2405.
- [8] Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005 Nov;63(11):1567-75. doi: 10.1016/j.joms.2005.07.010.
- [9] Ashrafi F, Derakhshandeh A, Movahedian B, Moghaddas A. Osteonecrosis of the Jaws in Patient Received Bisphosphonates and Sunitinib Separately: A Case Report. J Res Pharm Pract. 2017 Jul-Sep;6(3):182-185. doi: 10.4103/jrpp.JRPP_17_36.
- [10] Fusco V, Santini D, Armento G, Tonini G, Campisi G. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. Expert Opin Drug Saf. 2016 Jul;15(7):925-35. doi: 10.1080/14740338.2016.1177021.
- [11] Patyna P, Laird AD, Mendel DB, O'farrell AM, Liang C, Guan H, Vojkovsky T, Vasile S, Wang X, Chen J, Grazzini M, Yang CY, Haznedar JO, Sukbuntherng J,

Zhong WZ, Cherrington JM, Hu-Lowe D. SU14813: a novel multiple receptor tyrosine kinase inhibitor with potent antiangiogenic and antitumor activity. *Mol Cancer Ther.* 2006 Jul;5(7):1774-82. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-05-0333.

[12] Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Sep;71(9):1532-40.

[13] Sánchez A, Blanco R. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) and atypical femoral fracture (AFF) in an osteoporotic patient chronically treated with bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017 Mar;28(3):1145-1147. doi: 10.1007/s00198-016-3840-z.

[14] Herlofson BB, Kjølle GK, Westgaard KL, Løndalen AM, Bruland ØS. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient With Bone Metastatic Prostate Cancer After Long-term Bisphosphonate Treatment With Severe Deterioration Following Radium-223. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Oct;16(5):328-331.

[15] Suzuki T, Sekiya R, Hamada Y, Takahashi M, Karakida K, Sakamoto H. Fatal Bleeding in Conjunction with Mandibular Medication-related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Bull Tokyo Dent Coll.* 2018;59(1):27-34. doi: 10.2209/tdcpublication.2016-0052.

[16] Thavarajah M, Jayaram R. Uncommon presentation of medication-related osteo-

necrosis of the mandible in a patient with metastatic prostate cancer. *BMJ Case Rep.* 2019 Feb 26;12(2):e228238. doi: 10.1136/bcr-2018-228238.

[17] Khalfi L, Ndiaye A, Chabi W, Fiqhi MK, El Khatib K. Osteonecrosis Mandibular Extended to Bisphosphonates: A Very Rare Extensive Case. *Cureus.* 2020 Mar 26;12(3):e7428. doi: 10.7759/cureus.7428.

[18] Bennardo F, Buffone C, Muraca D, Antonelli A, Giudice A. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Hemimaxilla Exfoliation: Report of a Case in Metastatic Renal Cancer Patient under Multidrug Therapy. *Case Rep Med.* 2020 Oct 22;2020:8093293.

[19] Torres AA, de Freitas BL, Carneiro PP, de Sousa ALA, Arêa Leão Ferraz MÂ, de Pinho Mendes J, Costa ALF, Pinto ASB. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw and Low-Level Laser Therapy as Adjuvant Treatment: A Case Report. *J Lasers Med Sci.* 2020 Fall;11(4):497-499. doi: 10.34172/jlms.2020.78.

[20] Giudice A, Bennardo F, Barone S, Antonelli A, Figliuzzi MM, Fortunato L. Can Autofluorescence Guide Surgeons in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Prospective Feasibility Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018 May;76(5):982-995.

[21] Matsuda S, Yoshida H, Shimada M, Yoshimura H. Spontaneous regeneration of the mandible following hemimandibulectomy for medication-related osteonecrosis of the jaw: A case report. *Medicine*

(Baltimore). 2020 Aug 14;99(33):e21756. doi: 10.1097/MD.00000000000021756.

[22] Okoturo E, Ogunbanjo OV, Arotiba GT. Spontaneous Regeneration of the Mandible: An Institutional Audit of Regenerated Bone and Osteocompetent Periosteum. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;74(8):1660-7. doi: 10.1016/j.joms.2016.02.007.

[23] Figueiredo MA, Medeiros FB, Ortega KL. Osteonecrosis of the jaw in a patient under treatment of osteoporosis with oral bisphosphonate. *Autops Case Rep*. 2020;11:e2020186.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não ter conflito de interesse com o presente estudo.

Agradecimentos: Nenhum.

Fincanciamento: Nenhum.

Como citar este artigo: Santos LQVR, Melo JLP, Lopes Filho AM. Achados clínicos do paciente com Osteonecrose dos Ossos Maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos: uma Revisão Integrativa. *Brazilian Journal of Case Reports*. 2022 Apr-Jun;02(2):164-181.