

DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Mileny Hockmuller*; Danielle Pereira Velaski*; Valesca Sander Koth**; Silene Barbieri***

* Acadêmica do Curso de Odontologia, Faculdade CNEC Santo Ângelo, RS.

** Doutorado em Odontologia (Esmatologia) Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

*** Mestre em Odontologia (Diagnóstico Bucal) Faculdade de Odontologia de Pelotas UFPEL.

**Autor para correspondência e-mail: valesca.koth@acad.pucrs.br

PALAVRAS-CHAVE

Osteonecrose
Prevenção Primária
Radiografia Dentária
Infecções

KEYWORDS

Osteonecrosis
Clinical Clerkship
Primary Prevention
Dental Radiography
Infections

RESUMO: A osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) é um raro e grave efeito adverso de terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica que pode causar exposição de osso necrótico em cavidade bucal, o que implica na qualidade de vida dos pacientes. O presente trabalho teve por objetivo revisar a literatura sobre MRONJ enfatizando os critérios de prevenção, diagnóstico e tratamento. As bases de dados PubMed, Scielo e Google scholar foram consultadas em busca de artigos que abordassem o tema. Os critérios de inclusão para escolha dos artigos resultantes da busca foram: artigos escritos em português e inglês, com disponibilidade de texto completo e condizentes ao assunto, publicados no período de 2003 a 2020. Foi considerado critério de exclusão artigos com data de publicação inferior a 2003. Embora apresente baixa resposta ao tratamento, o diagnóstico e tratamento precoce aumentam a chance de cura. Dessa forma, o acompanhamento odontológico sistemático de pacientes que estejam em terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica é fundamental para a identificação de sinais ou sintomas sugestivos de MRONJ como dor, tumefação ou mobilidade dentária. Alterações radiográficas ou tomográficas como aumento da densidade óssea, esclerose óssea ou osteólise, persistência de alvéolo dentário, neoformação periosteal, espessamento da lâmina dura e estreitamento do canal mandibular podem ser indicativos da presença de necrose óssea. Como ainda não existe um tratamento universalmente aceito capaz de curar a MRONJ, a abordagem envolve palição de sintomas e controle da infecção associada, reservando-se a remoção cirúrgica da área necrótica para casos mais graves. Salienta-se que cada caso deve ser avaliado individualmente por uma equipe multidisciplinar que permita a discussão entre a equipe de saúde bucal e equipe médica. A prevenção da MRONJ por meio da educação dos pacientes, eliminação dos fatores de risco e manutenção da saúde bucal constitui ainda a medida mais importante no manejo desses indivíduos.

DIAGNOSIS, TREATMENT AND PREVENTION OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is a rare and serious adverse effect of anti-resorptive and/or antiangiogenic therapy that can cause necrotic bone exposure in the oral cavity, which affects patients' quality of life. The present study aimed to review literature regarding MRONJ with special focus on prevention, diagnostic and treatment. The databases PubMed, Scielo and Google Scholar were searched for reports regarding diagnostic and treatment of MRONJ. The inclusion criteria were: articles written in English and Portuguese, with full text availability and consistent with the subject published between 2003 and 2020. The exclusion criteria were publication date before 2003. Even though this disorder shows poor response to treatment, there is an increase in cure rates when early diagnosed and treated. In this way, systematic dental follow-up of patients under anti-resorptive and/or antiangiogenic therapy is essential for the identification of signs and symptoms suggestive of MRONJ like pain, swelling or dental mobility. Radiographic and tomographic features like increase of bone density, bone sclerosis or osteolysis, persisting alveolar socket, periosteal neof ormation, lamina dura enlarging and mandibular canal narrowing may indicate bone necrosis. Since there is no universally accepted treatment to cure MRONJ, the management involves symptom palliation and control of associated infection, and surgical excision of necrotic bone is recommended for more severe cases. Each case must be individually evaluated by a multidisciplinary team, allowing dental and medical discussion. The prevention of MRONJ by patient education, elimination of risk factors and oral health maintenance is still the most important measure in the management of these patients.

Recebido em: 02/11/2020

Aprovação final em: 03/03/2021

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2021.v24i2.1132>

INTRODUÇÃO

A osteonecrose maxilar é um importante efeito colateral da terapia antirreabsortiva. Inicialmente, a associação de osteonecrose maxilar com bisfosfonatos foi reconhecida por MARX (2003) e denominada osteonecrose avascular induzida por pamidronato e ácido zoledrônico. Após esse relato, vários outros foram publicados associando osteonecrose maxilar com bisfosfonatos orais e intravenosos (MARX, 2003; POGREL, 2004; MIGLIORATI; MATTOS; PALAZZOLO, 2010; RUGGIERO *et al.*, 2014) e essa enfermidade passou a ser denominada osteonecrose maxilar relacionada a bisfosfonatos (BRONJ) (AAOMS, 2007). No entanto, com o advento de medicamentos biológicos se observou um crescente número de casos em usuários de outros medicamentos antirreabsortivos, em especial o denosumabe, bem como em usuários de antiangiogênicos, e, portanto, essa condição passou a ser denominada osteonecrose maxilar relacionada a medicamentos (MRONJ) (RUGGIERO *et al.*, 2014; YAROM *et al.*, 2019).

Essa condição é exclusiva dos ossos maxilares e é definida como a presença de osso necrótico exposto na cavidade oral ou perceptível à sondagem, por mais de 8 semanas em paciente em uso ou com histórico de terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica, sem história de radioterapia de cabeça e pescoço nem doença metastática maxilar (YAROM *et al.*, 2019). O seu diagnóstico está relacionado com os sinais e sintomas clínicos associados aos exames radiográficos ou tomográficos. Inicialmente a enfermidade era atribuída à presença de exposição de osso necrótico na cavidade bucal, no entanto, atualmente se admite que existe uma variação sem exposição óssea (FEDELE *et al.*, 2015).

A prevalência dessa enfermidade pode variar entre 0,04 % e 16%, de acordo com a droga utilizada e tempo de terapia (KHAN *et al.*, 2015). Entre pacientes oncológicos, empregam-se altas doses de drogas antirreabsortivas e/ou antiangiogênicas que apresentam potência elevada, o que determina um maior risco de ocorrência da MRONJ. Além disso, em pacientes oncológicos frequentemente há associação destas drogas à quimioterápicos e corticosteroides, que aumentam o risco da MRONJ (RUGGIERO *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2016; OTTO *et al.*, 2018). Já entre pacientes portadores de osteoporose ou outras condições benignas em que esses medicamentos são empregados, frequentemente se administram drogas com menor potência e cujas doses medicamentosas são menores, o que determina menor risco de ocorrência da MRONJ (KHAN *et al.*, 2015; PAN *et al.*, 2017; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018).

Embora diversos tratamentos sejam descritos na literatura, essa condição apresenta comportamento refratário e baixos índices de cura, o que acarreta importante morbidade. A persistência da lesão e gravidade com que os sintomas podem se apresentar causa importante impacto sobre a qualidade de vida dos indivíduos (YAROM *et al.*, 2019). Dessa maneira, a prevenção do desenvolvimento de MRONJ ainda parece a medida mais importante no acompanhamento desses pacientes. Assim, o presente trabalho teve por objetivo fazer uma revisão da literatura sobre MRONJ com ênfase aos critérios de prevenção, diagnóstico e tratamento.

METODOLOGIA

Este trabalho é uma revisão descritiva da literatura científica realizada a partir de buscas de artigos originais e de revisão nas bases de dados PubMed, Scielo e Google Scholar utilizando as palavras-chave: “osteonecrosis of the jaws” e “bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw”. Também foram consultadas algumas referências bibliográficas citadas nos artigos que resultaram da busca nas bases de dados. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: artigos escritos em português e inglês, com disponibilidade de texto completo e condizentes ao assunto, publicados no período de 2003 a 2020. Optou-se por artigos publicados a partir de 2003, em virtude deste período ser o marco na literatura a respeito da MRONJ. O critério de exclusão foi: artigos que possuíam data de publicação inferior ao ano de 2003. A busca foi realizada no período compreendido entre janeiro e outubro de 2020, e, após a leitura dos títulos e resumo dos estudos, foi feita uma seleção por conveniência dos artigos que cumpriam os critérios de inclusão.

Foram utilizados 45 artigos para a elaboração do texto.

RESULTADOS

DIAGNÓSTICO

Admite-se que todo usuário de terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica apresenta risco para a ocorrência de MRONJ (ZHANG *et al.*, 2016; YAROM *et al.*, 2019) mas essa enfermidade é mais frequentemente descrita em usuários de bisfosfonato ou denosumabe, portanto, o acompanhamento sistemático e controle imaginológico desses indivíduos é fundamental para a detecção de sinais e sintomas precocemente (RUGGIERO *et al.*, 2014; YAROM *et al.*, 2019).

EXAME FÍSICO

Entre os sinais e sintomas associados à MRONJ, citam-se: dor, exposição de osso necrótico, edema, eritema, infecção de tecido mole, supuração, halitose, formação de sequestro ósseo, parestesia, mobilidade e/ou avulsão dentária. Alguns pacientes, no entanto, podem permanecer assintomáticos por semanas, meses ou anos, sem franca exposição de osso necrótico na cavidade oral (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2016; PAN *et al.*, 2017). Quando não houver exposição de tecido ósseo na cavidade bucal, o diagnóstico deve fundamentar-se na associação de sintomatologia clínica e sinais imaginológicos (FEDELE *et al.*, 2015).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) classifica a MRONJ em quatro estádios diferentes (RUGGIERO *et al.*, 2014):

Estádio 0: não há uma evidência clínica de exposição óssea, o diagnóstico é feito por meio de sinais e sintomas típicos, achados clínicos e radiográficos. Os sintomas característicos são: dor dentária idiopática; dor óssea intermitente, que irradia para a região da articulação temporomandibular; dor sinusal, podendo estar associada a inflamação e espessamento da parede do seio maxilar e parestesia. Nesse estágio, podem estar presentes os seguintes sinais clínicos: mobilidade dentária sem associação a doença periodontal crônica e fístula periapical não associada à necrose pulpar. Ao exame radiográfico pode-se observar alterações no padrão trabecular – aumento da densidade óssea, esclerose óssea, alargamento da lâmina dura, osteólise, persistência de alvéolo dentário, estreitamento do canal mandibular ou espessamento do espaço do ligamento periodontal (RUGGIERO *et al.*, 2014).

O estágio 1: é definido como a presença de osso necrótico exposto ou perceptível à sondagem, sem evidência de infecção de tecidos moles. Essa manifestação clínica pode estar associada aos mesmos achados radiográficos mencionados no estágio 0 (RUGGIERO *et al.*, 2014; KOTH *et al.*, 2016).

O estágio 2: é definido como a presença de osso necrótico exposto ou perceptível à sondagem, associado a infecção de tecidos moles. Essa manifestação clínica pode estar associada aos mesmos achados radiográficos mencionados no estágio 0. Esses pacientes são tipicamente sintomáticos, relatando dor e parestesia (RUGGIERO *et al.*, 2014) e lesões extensas envolvendo mais de um quadrante podem ser observadas (TREISTER; FRIEDLAND; WOO, 2010; RUGGIERO *et al.*, 2014).

O estágio 3: é definido como a presença de osso necrótico ou perceptível à sondagem com evidência de um dos seguintes sinais: osteonecrose que se estende além do osso alveolar, ou seja, envolvendo borda inferior e ramo na mandíbula ou seio maxilar e zigoma na maxila; fraturas patológicas de mandíbula; fístula extra-oral; comunicação oroantral ou oronasal (RUGGIERO *et al.*, 2014). Nesse estágio observam-se lesões amplas, podendo ocorrer envolvimento de toda a extensão da maxila ou mandíbula (RUGGIERO *et al.*, 2014; SANTOS *et al.*, 2019). Isso caracteriza a MRONJ como uma doença grave e progressiva (RUGGIERO *et al.*, 2014; KOTH *et al.*, 2017).

A Associação Multinacional de Cuidados e Assistência ao Câncer (MASCC, Multinational Association for Supportive Care in Cancer) também publicou um sistema de estadiamento em Position Paper recente

(YAROM *et al.*, 2019), onde a única diferença do estadiamento da AAOMS consiste na denominação do estágio 0 como estágio risco aumentado, permanecendo a mesma definição para ambos.

EXAMES COMPLEMENTARES

Os achados imaginológicos da MRONJ se assemelham a outras patologias ósseas, o que dificulta a sua interpretação e o diagnóstico se não houver correlação com a história do paciente e suas manifestações clínicas (KOTH *et al.*, 2017). O registro radiográfico e/ou tomográfico periódico deve ser realizado em usuários de bisfosfonato e denosumabe, não apenas para garantir que o paciente encontre-se livre de alterações dentoalveolares mas também para facilitar o diagnóstico precoce de MRONJ (KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2017).

Todo usuário de antirreabsortivo e antiangiogênico que relate dor ou parestesia sem origem dentária aparente devem ser investigados por meio de exames imaginológicos como radiografias, tomografia computadorizada ou ressonância magnética. Se alterações como aumento da densidade óssea, áreas de esclerose óssea ou osteólise, erosão óssea cortical, sequestro ósseo, persistência de alvéolo dentário, neoformação periosteal, radiolucência perirradicular, alargamento da lâmina dura, espessamento do ligamento periodontal e estreitamento do canal mandibular estiverem presentes, deve-se interpretar esses sinais como sugestivos de MRONJ. Esses sinais são os mesmos independentemente do paciente apresentar franca exposição de osso na cavidade bucal (FEDELE *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2017). É possível perceber que os sinais citados são inespecíficos, dessa forma, fica claro que o aspecto radiográfico/tomográfico da MRONJ pode ser similar com o de outras lesões como: doença periapical clássica, osteomielite ou metástase óssea primária ou secundária, sendo necessária uma criteriosa anamnese e coleta de dados referentes à saúde geral de todos os pacientes para possibilitar o diagnóstico de MRONJ (RUGGIERO, 2007).

A radiografia panorâmica costuma ser o primeiro exame complementar empregado na investigação de MRONJ, pois ela fornece uma visão geral de todo o complexo maxilofacial, é de fácil aquisição e baixo custo (KOTH *et al.*, 2017). No entanto, existem limitações associadas à essa técnica. As alterações radiográficas só são perceptíveis após desmineralização óssea de 30% das áreas de osteólise. Dessa forma, a visualização de alterações ósseas em radiografias já indica um certo grau de evolução da doença, o que dificulta o diagnóstico precoce. Além disso, a visualização de limites das áreas necróticas e de osso vital é mal definida e irregular, dificultando a definição da extensão da lesão em sua totalidade. Assim, radiografias panorâmicas e periapicais podem não ser suficientes para o diagnóstico de MRONJ em estágios iniciais (RUGGIERO, 2007; TREISTER; FRIEDLAND; WOO, 2010; KOTH *et al.*, 2017).

A tomografia computadorizada de feixe cônico (cone beam) é um exame imaginológico que possibilita o diagnóstico precoce da MRONJ, uma vez que, apresenta maior detalhe de imagem e permite a manipulação das imagens adquiridas e a formação de cortes axiais, sagitais, coronais e transversais, facilitando uma análise precisa do tecido. Além disso, essa técnica permite a reconstrução tridimensional, facilitando a visualização da lesão (KOTH *et al.*, 2016). Com esse tipo de exame, podemos identificar com precisão áreas de osteólise e esclerose, bem como a neoformação periosteal e a redução do trabeculado ósseo. Fornece detalhes do osso cortical em comparação com o osso trabecular, inclusive permitindo a estimativa de dimensão real da lesão (TREISTER; FRIEDLAND; WOO, 2010; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2016). Entretanto, é um exame que apresenta maior custo e exposição à radiação quando comparado à radiografias. Outra limitação dessa técnica é a visualização de lesões que envolvam palato e que se estendam para região nasal e sinusal (RUGGIERO, 2007; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2017).

Tomografia computadorizada helicoidal é um exame que também pode ser usado na investigação de MRONJ, que permite a manipulação das imagens e a formação de cortes axiais, sagitais, coronais e transversais, e reconstrução tridimensional, permitindo a investigação da extensão total da lesão. A vantagem

desse exame em comparação com a tomografia de feixe cônico, é a possibilidade de investigação com maior precisão de lesões que envolvam palato, cavidade nasal e sinusal, além de ser um exame disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Como desvantagem, podemos destacar que essa técnica não apresenta tanto detalhe de imagem (comparada à tomografia de feixe cônico), além de submeter o paciente à maior dose de radiação (KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2017).

A ressonância magnética também pode ser usada na investigação de MRONJ. Como esse exame apresenta detalhe na investigação de tecidos moles, é capaz de identificar o edema medular, decorrente da isquemia tecidual, que leva a necrose óssea e o desenvolvimento da enfermidade. Essa técnica detecta alterações vasculares manifestadas no início da MRONJ, mas não é um exame seguro para detectar o risco de desenvolvimento e avaliar a destruição óssea, sendo portanto um exame raramente solicitado para essa condição, além de apresentar alto custo e difícil acesso (RUGGIERO, 2007; KOTH *et al.*, 2016).

Embora não existam marcadores bioquímicos específicos para a investigação da MRONJ, alguns exames hematológicos que avaliam metabolismo ósseo podem ser solicitados. O biomarcador interligador C-terminal do colágeno tipo I (CTX), é citado por MARX; CILLO & ULLOA (2007) como um provável preditor para o desenvolvimento da MRONJ. Como o colágeno é um produto da degradação óssea, esse exame está relacionado com a taxa metabólica do tecido ósseo. Níveis mais baixos desse exame (abaixo de 150 pg/mL) estão associados a menor remodelamento ósseo, e poderiam indicar maior risco de desenvolvimento de MRONJ após intervenções cirúrgicas devido à dificuldade de remodelamento e cicatrização da área operada (LÓPEZ-JORNET *et al.*, 2010; KOTH *et al.*, 2016). No entanto, algumas variáveis afetam os valores do CTX, como a idade, consumo de álcool, tabagismo, ovulação, sexo, corticosteróides, diabetes, exercícios e ritmos circadianos, portanto, a capacidade de predição do risco de MRONJ a partir desse exame é muito questionada pela literatura (KHOSLA, 2008; FLEISHER *et al.*, 2010; MIGLIORATI; MATTOS; PALAZZOLO, 2010; ENCISO *et al.*, 2016; SALGUEIRO *et al.*, 2019).

A fosfatase alcalina específica também já foi citada como biomarcador a ser empregada na avaliação do risco de MRONJ (MORRIS *et al.*, 2012; KHAN *et al.*, 2015). Ela é um produto da ação dos osteoblastos, que reflete a formação óssea. Embora a fosfatase alcalina e o CTX sejam avaliados em alguns estudos, ainda não há comprovada associação desses biomarcadores com o desenvolvimento de MRONJ (MORRIS *et al.*, 2012; KHAN *et al.*, 2015).

Na maior parte dos pacientes o diagnóstico da MRONJ se dá por exame clínico associado a exames imaginológicos (RUGGIERO, 2007). No entanto, a biópsia pode ser indicada se houver suspeita de neoplasia metastática nos maxilares. A análise histopatológica pode mostrar presença de osso necrótico, com depósitos bacterianos, associados a um tecido de granulação. Segundo Favia *et al.*, (FAVIA; PILOLLI; MAIORANO, 2009), três padrões histológicos diferentes podem ser identificados: (1) áreas com inflamação aguda, geralmente em tecidos moles, infiltrado inflamatório, restos necróticos acelulares, vasos sanguíneos com paredes finas e dilatadas, espículas ósseas intensamente basofílicas com recortes das bordas mostrando reabsorção óssea proeminente; (2) sequestros ósseos acelulares com canais Haversianos preenchidos por células inflamatórias; (3) áreas necróticas com limitada quantidade de osso, aumento da espessura trabecular e diminuição dos canais Haversianos.

TRATAMENTO DA OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Atualmente, não existe padrão-ouro no tratamento da MRONJ, mas diversas técnicas são usadas para o tratamento dessa patologia. Cita-se três categorias amplas de intervenções: tratamento conservador, tratamento cirúrgico e diferentes tratamentos complementares (RUGGIERO *et al.*, 2009, 2014).

O manejo conservador, é aquele onde não há intervenção cirúrgica, onde um tratamento tópico ou sistêmico, visa fornecer condições locais ideais para a cicatrização, combate à infecção e facilitação do processo de extrusão espontânea de sequestros ósseos (ROLLASON *et al.*, 2016). A terapia conservadora

inclui o monitoramento da higiene bucal (KHAN *et al.*, 2015), a prescrição de enxaguantes bucais com propriedades antissépticas ou antimicrobianas (clorexidina, peróxido de hidrogênio, dióxido de cloro, solução salina) e antibioticoterapia (local, sistêmica ou ambas) (RUGGIERO *et al.*, 2014; YAROM *et al.*, 2019). Recomenda-se prescrição do grupo dos antibióticos da penicilina, ou quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina para pacientes alérgicos à penicilina (RUGGIERO *et al.*, 2014).

O tratamento cirúrgico propõe a remoção do osso necrosado para acelerar o fechamento da ferida. A depender do quadro do paciente, diferentes intervenções são citadas: desbridamento cirúrgico, remoção de sequestro ósseo, procedimentos de drenagem cirúrgica do seio (antrostromia), e em caso de desconforto lingual devido ao contato com espículas ósseas, podem ser realizadas ostectomias limitadas (RUGGIERO *et al.*, 2014; ROLLASON *et al.*, 2016; YAROM *et al.*, 2019). Excepcionalmente, tratamentos mais agressivos podem ser empregados, por exemplo, casos de fratura mandibular podem exigir a ressecção do segmento comprometido e reconstrução com enxerto livre ou microvascular, estabilizando-o com osteossíntese ou placas de reconstrução mandibular. Além de técnicas cirúrgicas convencionais, cita-se a piezocirurgia e a cirurgia por laser. O uso do laser de alta potência para a remoção de osso necrótico é defendido por alguns autores pela propriedade bactericidas e bioestimulatórias dessa técnica (GIOVANNACCI *et al.*, 2017). Para auxiliar na determinação da extensão da área necrótica durante a cirurgia, o uso de fluorescência é citado (GIOVANNACCI *et al.*, 2017).

Embora AAOMS e MASCC orientem que tratamentos cirúrgicos mais extensos devam ser restritos aos casos de MRONJ em estágio 3 (RUGGIERO *et al.*, 2014; YAROM *et al.*, 2019), alguns autores defendem que mesmo pacientes em estágio 1 e 2 devam ser tratados com ressecção cirúrgica (FEDELE *et al.*, 2015; KHAN *et al.*, 2015; GIOVANNACCI *et al.*, 2017; OTTO *et al.*, 2018). Contudo, não há como prever a possibilidade de aumento da área necrótica após a cirurgia, e um grande número de pacientes não apresenta condições sistêmicas que permitam tais intervenções (OTTO *et al.*, 2018).

Em associação ao tratamento conservador ou cirúrgico, pode-se empregar tratamentos complementares como: oxigenoterapia hiperbárica, terapia de ozônio, terapia a laser de baixa intensidade, fototerapia dinâmica e tratamento com pentoxifilina e tocoferol. O tratamento cirúrgico pode ser complementado com materiais bioestimuladores como plasma rico em plaquetas, plasma rico em fibrina ou proteína morfogenética óssea (KHAN *et al.*, 2015). A associação de terapia conservadora e cirúrgica com algum tratamento complementar pode aumentar as chances de cura uma vez que cada modalidade agrega uma propriedade distinta que favorece a cicatrização como estímulo ao remodelamento ósseo (oxigenoterapia hiperbárica, proteína morfogenética óssea, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e à vascularização (plasma rico em plaquetas), modulação da resposta inflamatória (laserterapia, tratamento com pentoxifilina e tocoferol) e propriedades antimicrobianas (terapia fotodinâmica e de ozônio) (KHAN *et al.*, 2015; ROLLASON *et al.*, 2016).

A associação de a oxigenoterapia hiperbárica e o laser de baixa intensidade no tratamento da MRONJ são capazes de promover melhora da sintomatologia dolorosa e cicatrização e, conseqüentemente, aumento nos índices de qualidade de vida dos pacientes (YAMADA *et al.*, 2018; LI *et al.*, 2020). A aplicação tópica de ozônio favorece a formação de sequestro ósseo e cicatrização de lesões de MRONJ refratárias ao tratamento conservador (RIPAMONTI *et al.*, 2011). O uso de pentoxifilina e tocoferol (vitamina E) associado ao regime antibiótico padrão vem ganhando destaque no tratamento da MRONJ por apresentar poucos efeitos colaterais e resultados satisfatórios (KHAN *et al.*, 2015; MARTOS-FERNÁNDEZ *et al.*, 2018). O uso dessa terapia promove uma modulação da resposta inflamatória e melhora do aporte sanguíneo e oxigenação tecidual (MARTOS-FERNÁNDEZ *et al.*, 2018). No entanto, o uso dessas drogas deve ser sempre avaliado junto à equipe médica, uma vez que não há certeza se essas drogas podem interferir com doença neoplásica ativa (MARTOS-FERNÁNDEZ *et al.*, 2018). Embora essas terapias complementares representem alternativas promissoras no tratamento da MRONJ, ainda são necessários novos estudos

robustos e bem desenhados para investigação deste assunto, uma vez que a literatura apresenta baixo nível de evidência em relação a essas terapias (EL-RABBANY *et al.*, 2017; YAROM *et al.*, 2019).

Em casos de pacientes com osteonecrose sem exposição óssea, o tratamento deve basear-se na sintomatologia clínica, podendo incluir o uso de medicamentos para dor e controle da infecção por antibióticos. Quando não houver sintomas, mesmo na presença de sinais radiográficos, o tratamento não é necessário (RUGGIERO *et al.*, 2014). Um resumo dos tratamentos de acordo com o estadiamento clínico está disponível na figura 1.

Figura 1 - Sinais clínicos e radiográficos e tratamento da MRONJ de acordo com o estadiamento clínico.

ESTADIAMENTO	SINAIS E SINTOMAS	SINAIS RADIOGRÁFICOS	TRATAMENTO
EM RISCO	Usuários de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos sem alterações clínicas ou radiográficas nem sintomatologia	Não há evidências radiográficas	<ul style="list-style-type: none"> • Acompanhamento clínico e radiográfico sistemático; • Educação de higiene oral para redução de fatores de risco modificáveis.
ESTÁDIO 0 ou RISCO AUMENTADO	Não há evidência clínica de osso necrótico. Sinais clínicos inespecíficos associados a sintomatologia e alterações radiográficas	Aumento da densidade óssea, esclerose óssea, osteólise, erosão óssea cortical, sequestro ósseo, persistência de alvéolo dentário, neoformação periosteal, radiolucência perirradicular, alargamento da lâmina dura, espessamento do ligamento periodontal e estreitamento do canal mandibular	<ul style="list-style-type: none"> • Exame detalhado • Analgésicos • Acompanhamento odontológico / 8 semanas com especialista • Educação de higiene oral
ESTÁDIO 1	Osso necrótico exposto ou sondável em pacientes assintomáticos, sem infecção de tecidos moles		<ul style="list-style-type: none"> • Colutórios antissépticos ou antibacterianos • Acompanhamento odontológico / 8 semanas com especialista • Nos casos de usuários via oral pode-se solicitar ao médico responsável a suspensão da terapia • Educação de higiene oral
ESTÁDIO 2	Presença de osso necrótico exposto ou sondável, associado a infecções de tecidos moles. Dor e supuração podem estar presentes.		<ul style="list-style-type: none"> • Antibioticoterapia sistêmica • Analgésicos • Desbridamento local para alívio da irritação aos tecidos moles • Colutórios antissépticos ou antibacterianos • Acompanhamento odontológico / 8 semanas com especialista • Educação de higiene oral
ESTÁDIO 3	Osso necrótico exposto ou sondável associado a um dos seguintes sinais: osteonecrose que se estende além do osso alveolar; fratura patológica de mandíbula; fistula extra oral; comunicação oral antral ou oral nasal	Reabsorção óssea extensa, em que pode haver envolvimento de borda inferior e ramo na mandíbula ou seio maxilar e zigoma na maxila	<ul style="list-style-type: none"> • Colutórios antissépticos ou antibacterianos • Antibioticoterapia sistêmica • Analgésicos • Acompanhamento odontológico / 8 semanas com especialista • Desbridamento cirúrgico ou ressecção • Educação do paciente e redução de fatores de risco modificáveis

Fonte: elaborada pelas autoras.

Independente da terapia escolhida, observa-se uma melhora mais rápida da MRONJ quando a terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica é suspensa – período denominado drug holiday (RUGGIERO *et al.*, 2014; KOTH *et al.*, 2016). Essa suspensão só deve ser realizada sob autorização do médico responsável e não é indicada atualmente para pacientes usuários de bisfosfonatos intravenosos, em decorrência da alta dose cumulativa determinada por esses fármacos e meia vida de aproximadamente 10 anos (YAROM *et al.*, 2019; BANDEIRA, F.; DANTAS, W.; BILEZIKIAN, J., 2020). A justificativa para a melhora se baseia no aumento da atividade osteoclástica decorrente do drug holiday que aumentaria o remodelamento da área e permitiria a formação de sequestros ósseos que eliminariam o osso necrótico (ROLLASON *et al.*, 2016). A suspensão do tratamento com bisfosfonatos a pacientes portadores de osteoporose – com baixo risco de fratura – é defendida pela Sociedade Americana de Pesquisa Óssea e Mineral (ASBMR, American Society for Bone and Mineral Research) aos usuários de ácido zoledrônico que esteja em terapia por mais de 3 anos e usuários de bisfosfonatos orais por mais de 5 anos (ADLER *et al.*, 2016). Outros autores salientam que a suspensão da terapia com denosumabe e antiangiogênicos pode favorecer a cicatrização da MRONJ, uma vez que a meia-vida desses fármacos é baixa (RUGGIERO *et al.*, 2014; ANESI *et al.*, 2019; YAROM *et*

al., 2019). A equipe médica responsável deve sempre pesar o risco-benefício da suspensão do tratamento, e pacientes que apresentem alto risco de eventos esqueléticos não devem ter a terapia suspensa (ADLER *et al.*, 2016; YAROM *et al.*, 2019).

A cura da MRONJ requer uma série de eventos, como reativação local de osteoclastos (importante para o remodelamento e reparo ósseo) e recrutamento de osteoblastos (necessário para a neoformação óssea) proliferação de fibroblastos e formação de novos vasos sanguíneos e proliferação epitelial (integridade da mucosa (ANESI *et al.*, 2019). Além disso, algumas variáveis devem ser consideradas para estabelecimento do tratamento mais adequado como a idade do paciente e o tamanho da lesão, exposição a medicamentos e comorbidades farmacológicas. Assim, a escolha do tratamento da MRONJ deve avaliar o prognóstico, expectativa e qualidade de vida do paciente bem como recursos disponíveis (KHAN *et al.*, 2015).

PREVENÇÃO DA OSTEONECROSE MAXILAR RELACIONADA A MEDICAMENTOS

Para que o risco de desenvolvimento de osteonecrose seja reduzido, recomenda-se que fatores de risco sejam rastreados e eliminados previamente ao início da terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica. O ideal seria que todo candidato a essas terapias fosse encaminhado ao Cirurgião-Dentista para realização de exame clínico completo, incluindo exames de imagem. Como conduta deve-se promover a adequação do meio bucal previamente ao início da terapia, por meio do tratamento de qualquer patologia dentomaxilar e/ou periodontal e extração de fragmentos radiculares. A extração de dentes comprometidos com possíveis focos de infecção, devem ser realizadas e a terapia antirreabsortiva só deverá iniciar após cicatrização óssea satisfatória (EPSTEIN *et al.*, 2010; MORAES *et al.*, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2016; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2018; MARLIÉRE *et al.*, 2019; ANESI *et al.*, 2019).

Após a instituição da terapia antirreabsortiva deve-se evitar procedimentos cirúrgico-odontológico, como exodontia, cirurgia periodontal, colocação de implantes ou procedimentos ortodônticos (MORAES *et al.*, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2014).

Como a ocorrência de BRONJ é maior em indivíduos com saúde bucal precária, deve-se instruir o paciente sobre a importância de manutenção da higiene bucal, orientando quais medidas devem ser realizadas para manter higiene oral adequada (RUGGIERO, 2007; LÓPEZ-JORNET *et al.*, 2010; WATTS *et al.*, 2019). O uso de antissépticos bucais deve ser prescrito quando houver limitação do paciente para realização da correta higiene bucal (KHAN *et al.*, 2015). Em pacientes sob acompanhamento odontológico a incidência de BRONJ é menor, portanto, deve-se manter um acompanhamento clínico sistemático, com a finalidade de manter o indivíduo livre de doenças dentárias e garantir que as próteses removíveis estejam adaptadas (KHAN *et al.*, 2015).

DISCUSSÃO

A MRONJ é um grave efeito colateral da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica, e, embora seja um evento raro, quando instalada é de difícil resolução. Provavelmente um dos motivos que contribua para a baixa resposta dessa doença aos tratamentos, seja o seu diagnóstico tardio. Isso pode se dar em virtude dos pacientes procurarem atendimento somente na presença de dor, sintoma ausente no estágio 1, ou por falha de diagnóstico dos profissionais da saúde que acompanham o paciente na ausência de franca exposição de osso que ocorre no estágio 0 (ou risco aumentado). O diagnóstico requer do profissional conhecimento sobre o histórico de saúde do seu paciente e interpretação dos sinais e sintomas clínicos, que facilmente se confundem com outras enfermidades.

A osteonecrose dos maxilares é uma patologia de difícil diagnóstico e tratamento, portanto YAROM *et al.* (2019) determinam que todo e qualquer paciente que esteja sob terapia com bisfosfonatos ou denosumabe deva ser considerado de risco, sendo essencial iniciar o acompanhamento odontológico antes do

tratamento com antirreabsortivos. Somando-se a isso, KHAN *et al.*, (2015) indicam que estes pacientes devam permanecer sob constante monitoramento da higiene bucal, e que o uso de antissépticos bucais deve ser prescrito àqueles com menor destreza na realização desta atividade, para reduzir o risco de MRONJ.

Estudos evidenciam que os pacientes buscam atendimento em estádios mais avançados, provavelmente porque a dor é um sintoma ausente no estágio 1, e esse seja um fator importante para levar à busca por atendimento (BAGAN *et al.*, 2012; ALJOHANI *et al.*, 2017; KOTH *et al.*, 2017; RISTOW *et al.*, 2019; WHITEFIELD *et al.*, 2020). Além disso, se acredita que pelo menos $\frac{1}{4}$ dos pacientes permaneçam sem diagnóstico, já que pacientes em estágio 0 (ou risco aumentado) não apresentam franca exposição de tecido ósseo necrótico na cavidade bucal (FEDELE *et al.*, 2015). Isso evidencia que o diagnóstico dessa condição em estádios precoces pode representar um desafio ao Cirurgião-Dentista, e o comportamento progressivo dessa enfermidade é um importante agravamento, sendo comum o envolvimento de mais de um quadrante bucal em estádios 2 e 3 (KOTH *et al.*, 2017). A partir disso compreende-se os baixos índices de cura dessa doença, uma vez que o início da terapia em estádios mais avançados diminui as chances de resolução do quadro (RISTOW *et al.*, 2019).

A radiografia panorâmica é o exame imaginológico mais solicitado no consultório odontológico, e serve como ferramenta de acompanhamento dos pacientes em risco (RUGGIERO, 2007; KOTH *et al.*, 2017). Contudo, devido a qualidade da tomografia computadorizada ser superior à imagem radiográfica, quando houver suspeita da presença de osteonecrose, é indicado a realização da tomografia computadorizada, que possibilita melhor avaliação de toda a extensão do tecido ósseo e maior detalhamento das imagens (RUGGIERO, 2007; KOTH *et al.*, 2017). Ainda assim, os achados imaginológicos são inespecíficos, o que pode dificultar o correto diagnóstico da MRONJ. Para isso, a experiência do profissional e senso crítico são fundamentais. Diante de sintomas como dor e parestesia associada a sinais imaginológicos como aumento da densidade óssea, esclerose óssea, osteólise, erosão óssea cortical, sequestro ósseo, persistência de alvéolo dentário, neoformação periosteal, radiolucência perirradicular, espessamento da lâmina dura e/ou estreitamento do canal mandibular (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2017) que não apresentem origem odontogênica, o profissional deve interpretar esse quadro como sugestivo de MRONJ.

Embora MARX; CILLO & ULLOA (2007) tenham afirmado que níveis séricos de CTX inferiores a 150 pg/mL apontam um maior risco de MRONJ, estudos mais recentes indicam que a análise do CTX isoladamente não é capaz de prever o risco de ocorrência de MRONJ (ENCISO *et al.*, 2016; AWAD *et al.*, 2019; SALGUEIRO *et al.*, 2019), o que pode ser influenciado pelo grande número de variáveis capazes de alterar seus valores (sexo, tabagismo, diabetes, entre outros) (KHOSLA, 2008; FLEISHER *et al.*, 2010; MIGLIORATI; MATTOS; PALAZZOLO, 2010) e baixo nível de evidência dos estudos disponíveis (ENCISO *et al.*, 2016). Ainda assim, esse é um exame complementar capaz de apresentar valores referentes à taxa de remodelamento ósseo que pode ser empregado durante períodos de drug holiday que venham a ser instituídos previamente à realização de procedimentos cirúrgicos (LÓPEZ-JORNET *et al.*, 2010; KOTH *et al.*, 2016).

A instituição do drug holiday, ou seja, a interrupção do tratamento antirreabsortivo ou antiangiogênico, é uma medida que pode acelerar o processo de cura da MRONJ, uma vez que favorece um aumento das taxas de remodelamento ósseo (KHAN *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2014; KOTH *et al.*, 2016). No entanto, essa medida deve ser avaliada pelo médico responsável pelo paciente e, não deve ser empregada aos usuários de bisfosfonatos intravenosos, em razão da elevada meia-vida destes fármacos, mas é uma opção aos usuários de denosumabe e medicamentos antiangiogênicos ou mesmo aos usuários de bisfosfonatos orais (KHAN *et al.*, 2014; ROLLASON *et al.*, 2016). Deve-se, salientar que durante esse período o paciente fica sem tratamento para sua doença de base, o que frequentemente não é viável à pacientes oncológicos ou pacientes portadores de osteoporose grave, por apresentarem alto risco de eventos esque-

léticos (ADLER *et al.*, 2016; YAROM *et al.*, 2019).

A MRONJ é um grave efeito colateral da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica, e, embora seja um evento raro, quando instalada é de difícil resolução. Provavelmente um dos motivos que contribua para a baixa resposta dessa doença aos tratamentos, seja o seu diagnóstico tardio. Isso pode se dar em virtude dos pacientes procurarem atendimento somente na presença de dor, sintoma ausente no estágio 1, ou por falha de diagnóstico dos profissionais da saúde que acompanham o paciente na ausência de franca exposição de osso que ocorre no estágio 0 (ou risco aumentado). O diagnóstico requer do profissional conhecimento sobre o histórico de saúde do seu paciente e interpretação dos sinais e sintomas clínicos, que facilmente se confundem com outras enfermidades.

Como ainda não existe um tratamento universalmente aceito capaz de curar a MRONJ a abordagem envolve palição de sintomas e controle da infecção associada, com o uso de analgésicos, antissépticos e antibióticos associados a uma higiene oral adequada (EPSTEIN *et al.*, 2010; MORAES *et al.*, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015; KOTH *et al.*, 2016; MCGOWAN; MCGOWAN; IVANOVSKI, 2018; OTTO *et al.*, 2018; ANESI *et al.*, 2019; MARLIÈRE *et al.*, 2019), reservando-se a remoção cirúrgica da área necrótica para casos mais graves (estádio 3) (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN *et al.*, 2015). Ainda assim, todas as opções de tratamento que estejam disponíveis devem ser consideradas uma vez que a combinação de terapias conservadoras, cirúrgicas e alternativas melhora a resposta do paciente. Lembrando que quanto antes estabelecido o tratamento, menor a progressão da lesão e maior a chance de cura. Se a situação sistêmica do paciente permitir, a suspensão da terapia antirreabsortiva e/ou antiangiogênica deve ser avaliada pela equipe médica responsável, uma vez que isso pode acelerar o processo de cicatrização. Dessa forma, é necessário ressaltar que cada paciente deve ser avaliado de forma individualizada, e que a melhor conduta deve ser definida a partir de discussão do caso entre a equipe odontológica e médica.

Idealmente todo usuário de terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas deve ser avaliado pelo Cirurgião-Dentista previamente ao início da terapia para adequação bucal e eliminação de focos infecciosos. Além disso, o acompanhamento odontológico deve permanecer enquanto a terapia estiver em curso, sempre visando à redução dos fatores de risco e o diagnóstico precoce de MRONJ. Isso mostra que o atendimento multidisciplinar e a comunicação entre equipes médica e odontológica possibilita um atendimento integral aos usuários desses medicamentos e ganho na qualidade de vida dos pacientes.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A baixa resposta dessa enfermidade às terapias instituídas faz da prevenção ao desenvolvimento da MRONJ a conduta mais adequada, e para isso é necessário um acompanhamento sistemático de todos usuários das drogas que apresentam esse efeito adverso. O Cirurgião-Dentista deve manter-se vigilante durante o acompanhamento clínico por meio da investigação de qualquer sinal e sintoma referido, além do rastreamento de fatores de risco, como elementos dentários comprometidos.

REFERÊNCIAS

- AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 65, n. 3, p. 369–376, 2007.
- ADLER, R. A.; EL-HAJJ FULEIHAN, G.; BAUER, D. C.; CAMACHO, P. M.; CLARKE, B. L.; CLINES, G. A.; COMPSTON, J. E.; DRAKE, M. T.; EDWARDS, B. J.; FAVUS, M. J.; GREENSPAN, S. L.; MCKINNEY, R.; JR, PIGNOLO, R. J.; SELLMEYER, D. E. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral**

Research, v. 31, n. 1, p. 16–35, 2016.

ALJOHANI, S.; FLIEFEL, R.; IHBE, J.; KÜHNISCH, J.; EHRENFELD, M.; OTTO, S. What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review, **Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 45, n. 9, p. 1493–1502, 2017.

ANESI, A.; GENERALI, L.; SANDONI, L.; POZZI, S.; GRANDE, A. From Osteoclast Differentiation to Osteonecrosis of the Jaw: Molecular and Clinical Insights. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4925, 2019.

AWAD, M. E.; SUN, C.; JERNIGAN, J.; ELSALANTY, M. 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. **Journal of the American Dental Association**, v. 150, n. 8, p. 664–675, 2019.

BAGAN, J. V.; HENS-AUMENTE, E.; LEOPOLDO-RODADO, M.; POVEDA-RODA, R.; BAGAN, L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: study of the staging system in a series of clinical cases. **Oral oncology**, v. 48, n. 8, p. 753–757, 2012.

BANDEIRA, F.; DANTAS, W.; BILEZIKIAN, J. Controversies in the treatment of postmenopausal osteoporosis: How long to treat with bisphosphonates? **Arch. Endocrinol. Metab.** v. 64, n. 4, p. 331-336, 2020

EL-RABBANY, M.; SGRO, A.; LAM, D. K.; SHAH, P. S.; AZARPAZHOOH, A. Effectiveness of treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Dental Association**, v. 148, n. 8, p. 584–594. 2017.

ENCISO, R.; KEATON, J.; SALEH, N.; AHMADIEH, A.; CLARK, G. T.; SEDGHIZADEH, P. P. Assessing the utility of serum C-telopeptide cross-link of type 1 collagen as a predictor of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Dental Association**, v. 147, n.7, p. 551–560, 2016.

EPSTEIN, M. S.; WICKNICK, F. W.; EPSTEIN, J. B.; BERENSON, J. R.; GORSKY, M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics*, v. 110, n.5, p. 593–596, 2010.

FAVIA, G.; PILOLLI, G. P.; MAIORANO, E. Histologic and histomorphometric features of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: An analysis of 31 cases with confocal laser scanning **microscopy**. **Bone**, v. 45, n. 3, p. 406–413, 2009.

FEDELE, S.; BEDOGNI, G.; SCOLETTA, M.; FAVIA, G.; COLELLA, G.; AGRILLO, A.; BETTINI, G.; DI FEDE, O.; OTERI, G.; FUSCO, V.; GABRIELE, M.; OTTOLENGHI, L.; VALSECCHI, S.; PORTER, S.; FUNG, P. P.; SAIA, G.; CAMPISI, G.; BEDOGNI, A. Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, v. 53, n. 1, p. 13–17, 2015.

FLEISHER, K. E.; WELCH, G.; KOTTAL, S.; CRAIG, R. G.; SAXENA, D.; GLICKMAN, R. S. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. **Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics**, v. 110, n. 4, p. 509–516, 2010.

GIOVANNACCI, I.; MELETI, M.; CORRADI, D.; VESCOVI, P. Clinical Differences in Autofluorescence Between Viable and Nonvital Bone: A Case Report With Histopathologic Evaluation Performed on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 75, n. 6, p. 1216–1222, 2017.

KHAN, A. A.; MORRISON, A.; HANLEY, D. A.; FELSEBERG, D.; MCCAULEY, L. K.; O'RYAN, F.; REID, I. R.; RUGGIERO, S. L.; TAGUCHI, A.; TETRADIS, S.; WATTS, N. B.; BRANDI, M. L.; PETERS, E.; GUISE, T.; EASTELL, R.; CHEUNG, A. M.; MORIN, S. N.; MASRI, B.; COOPER, C.; MORGAN, S. L. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **Journal of bone and mineral research: the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research**, v. 30, n. 1, p. 3–23, 2015.

KHOSLA, S.; BURR, D.; CAULEY, J.; DEMPSTER, D. W.; EBELING, P. R.; FELSEBERG, D.; GAGEL, R. F.; GILSANZ, V.; GUISE, T.; KOKA, S.; MCCAULEY, L. K.; MCGOWAN, J.; MCKEE, M. D.; MOHLA, S.; PENDRYS, D. G.; RAISZ, L. G.; RUGGIERO, S. L.; SHAFER, D. M.; SHUM, L.; SHANE, E. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 66, n. 6, p. 1320–1322, 2008.

KOTH, V. S.; FIGUEIREDO, M. A.; SALUM, F. G.; CHERUBINI, K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. **Dento maxillo facial radiology**, v. 46, n. 4, p. e20160260, 2017.

KOTH, V. S.; FIGUEIREDO, M. A.; SALUM, F. G.; CHERUBINI, K. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: from the sine qua non condition of bone exposure to a non-exposed BRONJ entity. **Dento maxillo facial radiology**, v. 45, n. 7, p. e20160049, 2016.

LI, F. L.; WU, C. B.; SUN, H. J.; ZHOU, Q. Effectiveness of laser-assisted treatments for medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **The British journal of oral & maxillofacial surgery**, v. 58, n. 3, p. 256–267, 2020.

LÓPEZ-JORNET, P.; CAMACHO-ALONSO, F.; MOLINA-MIÑANO, F.; GOMEZ-GARCIA, F. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. **Journal of evaluation in clinical practice**, v. 16, n. 5, p. 878–882, 2010.

DAHLGREN, M.; LARSSON WEXELL, C. Uncertainty managing patients treated with antiresorptive drugs: a cross-sectional study of attitudes and self-reported behavior among dentists in Sweden. **Acta odontologica Scandinavica**, v. 78, n. 2, p. 109–117, 2020.

MARTOS-FERNÁNDEZ, M.; SAEZ-BARBA, M.; LÓPEZ-LÓPEZ, J.; ESTRUGO-DEVESA, A.; BALIBREA-DEL-CASTILLO, J. M.; BESCÓS-ATÍN, C. Pentoxifylline, tocopherol, and clodronate for the treatment of mandibular osteoradionecrosis: a systematic review. **Oral surgery, oral medicine, oral**

pathology and oral radiology, v. 125, n. 5, p. 431–439, 2018.

MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 61, n. 9, p. 1115–1117, 2003.

MARX, R. E.; CILLO, J. E. JR.; ULLOA, J. J.. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 65, n. 12, p. 2397–2410, 2007.

MCGOWAN, K.; MCGOWAN, T.; IVANOVSKI, S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. **Oral diseases**, v. 24, n. 4, p. 527–536, 2018.

MIGLIORATI, C. A.; MATTOS, K.; PALAZZOLO, M. J. How patients' lack of knowledge about oral bisphosphonates can interfere with medical and dental care. **Journal of the American Dental Association**, v. 141, n. 5, p. 562–566, 2010.

MORAES, S. L. C., AFONSO, A. M. P., SANTOS, R., MATTOS, R. P., OLIVEIRA, M. T. F., BARBOSA, D. Z., DUARTE, B. G. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de **bisfosfonatos**. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 70, n. 2, p. 114–119, 2013.

MORRIS, P. G.; FAZIO, M.; FAROOKI, A.; ESTILO, C.; MALLAM, D.; CONLIN, A.; PATIL, S.; FLEISHER, M.; CREMERS, S.; HURYIN, J.; HUDIS, C. A.; FORNIER, M. N. Serum N-telopeptide and bone-specific alkaline phosphatase levels in patients with osteonecrosis of the jaw receiving bisphosphonates for bone metastases. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 70, n. 12, p. 2768–2775, 2012.

OTTO, S.; PAUTKE, C.; VAN DEN WYNGAERT, T.; NIEPEL, D.; SCHIØDT, M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. **Cancer treatment reviews**, v. 69, p. 177–187, 2018.

PAN, W. L.; CHEN, P. L.; LIN, C. Y.; PAN, Y. C.; JU, Y. R.; CHAN, C. P.; HSU, R. W. Strontium ranelate treatment in a postmenopausal woman with osteonecrosis of the jaw after long-term oral bisphosphonate administration: a case report. **Clinical interventions in aging**, v. 12, p. 1089–1093, 2017.

POGREL, M. A. Bisphosphonates and bone necrosis. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 62, n. 3, p. 391–392, 2004.

RISTOW, O.; RÜCKSCHLO, T.; MÜLLER, M.; BERGER, M.; KARGUS, S.; PAUTKE, C.; ENGEL, M.; HOFFMANN, J.; FREUDLSPERGER, C. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 47, n. 3, p. 491–499, 2019.

RIPAMONTI, C. I.; CISLAGHI, E.; MARIANI, L.; MANIEZZO, M. Efficacy and safety of medical ozone

(O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. **Oral oncology**, v. 47, n. 3, p. 185–190, 2011.

ROLLASON, V.; LAVERRIÈRE, A.; MACDONALD, L.C.; WALSH, T.; TRAMÈR, M.R.; VOGT-FERRIER, N.B. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 26, n. 2, p. eCD008455, 2016.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; ASSAEL, L.A.; LANDESBURG, R.; MARX, R.E.; MEHROTRA, B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws-2009 Update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 67, n. 5 SUPPL., p. 2–12, 2009.

RUGGIERO, S.L.; DODSON, T.B.; FANTASIA, J.; GOODDAY, 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. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938–1956, 2014.

RUGGIERO, S. L. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism**, v. 4, n. 1, p. 37–42, 2007.

SALGUEIRO, M.; STRIBOS, M.; ZHANG, L.F.; STEVENS, M.; AWAD, M.E.; ELSALANTY, M. Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. **The EPMA journal**, v. 10, n. 1, p. 21–29, 2019.

SANTOS, M.; SILVEIRA, K.; SOUZA, N.; COSTA, D.; INAOKA, S. Extensive osteonecrosis of the maxilla caused by bisphosphonates: Report of a rare case. **Journal of Clinical and Experimental Dentistry**, v. 11, n. 2, p. e203–e207, 2019.

TREISTER, N. S.; FRIEDLAND, B.; WOO, S. BIN. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 109, n. 5, p. 753–764, 2010.

WATTS, N.B.; GRBIC, J.T.; BINKLEY, N.; PAPAPOULOS, S.; BUTLER, P.W.; YIN, X.; TIERNEY, A.; WAGMAN, R.B.; MCCLUNG, M. Invasive oral procedures and events in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab for up to 10 years. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 104, n. 6, p. 2443–2452, 2019.

WHITEFIELD, S.; LAZAROVICI, T.S.; SOMMER-UMANSKY, M.; FRIEDLANDER-BARENBOIM, S.; YAHALOM, R.; YAROM, N. Changing face of medication-related osteonecrosis of the jaw: Sheba Medical Center experience-fifteen years. **Journal of Bone and Mineral Metabolism**, v. 38, n. 6, p. 819–825, 2020.

YAMADA, S.; KURITA, H.; KONDO, E.; SUZUKI, S.; NISHIMAKI, F.; YOSHIMURA, N.; MORIOKA, M.; ISHII, S.; KAMATA, T. Treatment outcomes and prognostic factors of medication-related osteonecrosis of the jaw: a case- and literature-based review. **Clinical Oral Investigations**, v. 23, n.8, p. 3203–3211, 2019

.YAROM, N.; SHAPIRO, C.L.; PETERSON, D.E.; VAN POZNAK, C.H.; BOHLKE, K.; RUGGIERO, S.L.; MIGLIORATI, C.A.; KHAN, A.; MORRISON, A.; ANDERSON, H.; MURPHY, B. A.; ALSTON-JOHNSON, D.; MENDES, R.-A.; BEADLE, B.M.; JENSEN, S.B.; SAUNDERS, D.P. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 37, n. 25, p. 2270–2290, 2019.

ZHANG, X.; HAMADEH, I. S.; SONG, S.; KATZ, J.; MOREB, J.S.; LANGAEE, T.Y.; LESKO, L.J.; GONG, Y. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). **Journal of Bone and Mineral Research**, v. 31, n. 2, p. 336–340, 2016.