



UNIVERSIDADE DO SUL DE SANTA CATARINA
CRISTINA MARTINS TEIXEIRA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO**

Tubarão,
2019

CRISTINA MARTINS TEIXEIRA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina, como requisito parcial à obtenção do título de Cirurgião Dentista.

Linha de pesquisa: Revisão Bibliográfica.

Orientador temático: Prof. Msc. Marcelo Mattos da Rocha

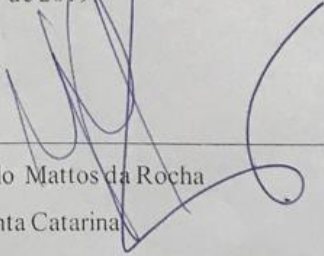
Tubarão,
2019

CRISTINA MARTINS TEIXEIRA

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE
MEDICAMENTOS: DO DIAGNÓSTICO AO TRATAMENTO**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado à obtenção do título de Bacharel em Odontologia e aprovado em sua forma final pelo Curso de Odontologia da Universidade do Sul de Santa Catarina.

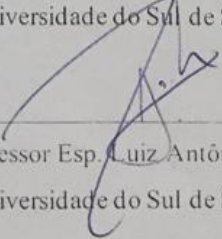
Tubarão, 18 de novembro de 2019



Professor e Orientador Msc. Marcelo Mattos da Rocha
Universidade do Sul de Santa Catarina



Professora MSc. Gláucia Faraco
Universidade do Sul de Santa Catarina



Professor Esp. Luiz Antônio Rocha Filho
Universidade do Sul de Santa Catarina

Dedico este trabalho aos meus pais, meu
marido e especialmente ao meu bebê, Arthur.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde e forças para conseguir encarar esse desafio na minha vida.

Aos meus pais, pelo incansável apoio e incentivo. Sempre estão do meu lado, dando forças para não desistir de nada nessa vida.

Ao meu marido Dimas. Pelos ensinamentos, compreensão, amor, durante nossos 10 anos de convívio.

Ao professor e amigo Marcelo Matos Rocha, pela amizade, paciência e conhecimento durante esse período de produção deste trabalho.

À Professora Glaucia, por ter aceito o convite de participar de minha banca e também por todo o conhecimento repassado durante as aulas de Radiologia, Diagnóstico e também durante nosso projeto de pesquisa desenvolvido durante a graduação. Tenho certeza que aplicarei todos os seus ensinamentos durante minha vida profissional.

Ao Professor Luiz Antônio, por gentilmente aceitar o convite de participar da minha banca.

À minha dupla, Julinha. Por ter me ouvido e ajudado tantas vezes em cada clínica, cada prova, cada trabalho. Sempre disposta a fazer de tudo por mim, por nós.

Aos colegas de classe, por tantos momentos felizes e inesquecíveis vividos nesses anos de graduação.

RESUMO

Antireabsortivos são potentes inibidores da reabsorção óssea empregados no tratamento da osteoporose e das alterações do metabolismo ósseo. Devido à sua eficácia, antirreabsortivos como bisfosfonatos e desonumabes são amplamente utilizados. Porém, esses medicamentos tem sido associados à ocorrência de osteonecrose dos maxilares(ONJ), denominada “medication-related osteonecrosis of jaw”(MRONJ). A etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares não está completamente compreendida. No entanto, sabe-se que entre uma variedade de possíveis fatores etiológicos, a inibição do recrutamento e a apoptose dos osteoclastos causadas por estes fármacos, tornam-se um obstáculo quando existe necessidade de uma normal regeneração alveolar, por estas células serem elementos fundamentais nas primeiras fases desta. O objetivo deste trabalho é rever as indicações e mecanismos de ação dos antirreabsortivos e classificar a fisiopatologia, sinais e sintomas, fatores de risco e protocolo terapêutico deste tipo de osteonecrose.

Palavras-chave: osteonecrose de maxilares, antirreabsortivos, BRONJ, MRONJ

ABSTRACT

Antiresorptive agents are potent inhibitors of bone resorption used in the treatment of osteoporosis and changes in bone metabolism. Due to their effectiveness, antiresorptive agents such as bisphosphonates and denosumab are widely used. However, these drugs have been associated with the occurrence of osteonecrosis of the jaws (ONJ), called “medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)”. The pathogenesis of maxillary osteonecrosis is not fully understood yet, however it is known that among a variety of possible etiological factors, the inhibition of recruitment and the apoptosis of osteoclasts (essential in the reduction of bone resorption) caused by these drugs, becomes an obstacle when there is a necessity of a normal alveolar regeneration, once these cells are fundamental elements in the first stages of it. The goal of this work is to revise the indications, means of action, adverse effects of antiresorptives and to clarify the pathophysiology, signs and symptoms, risk factors, and therapeutic protocol of these types of osteonecrosis.

Keywords: maxillary osteonecrosis, antiresorptive, BRON, MRONJ

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Cadeias de pirofosfato(hidrolisável) e bisfosfonato (não hidrolisável).....	17
Figura 2 - Características clínicas de MRONJ.	22

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Bisfosfonatos: indicações, presença de nitrogênio, via de administração e potência relativa	18
Quadro 2 - Denosumabes: Nomes comerciais, vias de administração e indicações.	19
Quadro 3 - Definição: BRONJ versus MRONJ.....	20
Quadro 4 - Estágios da MRONJ	23
Quadro 5 - Estratégias de Tratamento da MRONJ.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS	American Association of Oral and Maxilofacial Surgeons
BMU	Unidades ósseas multicelulares
MRONJ	Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos
ONJ	Osteonecrose de Maxilares
RANK	Receptor ativador do fator nuclear kappa-ligante

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OBJETIVOS	13
2.1 GERAL	13
2.2 ESPECÍFICOS	13
3. METODOLOGIA	14
4. REFERENCIAL TEÓRICO	15
4.1 FISIOLOGIA ÓSSEA	15
4.2 MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS	16
4.2.1 Bisfosfonatos	16
4.2.2 Denosumabe	19
4.3 MEDICATION – RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (MRONJ)	20
4.3.1 Definição	20
4.3.2 Etiopatogenia	21
4.3.3 Fatores de Risco	21
4.3.4 Diagnóstico	22
4.3.5 Tratamento e Prevenção	24
5. DISCUSSÃO	26
6. CONCLUSÃO	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

1 INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos são medicamentos que vem sendo utilizados desde 1960 para o tratamentos de doenças que desequilibram o mecanismo de modelação e remodelação óssea. Sua atuação dá-se pela inibição da diferenciação celular das células precursoras dos osteoclastos, inibição da atuação dos osteoclastos plenamente diferenciados, e indução da apoptose dessas células, modificando a estrutura celular nos momentos que precedem esse fenômeno. (KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019). Além dessas atividades, propriedades antiangiogênicas com redução no número de vasos sanguíneos e resposta endotelial aos hormônios angiogênicos, vem sendo descritas. (PETROVIC et al., 2019).

Estes fármacos atuam diretamente no remodelamento ósseo, e seu uso prolongado pode levar ao comprometimento da qualidade óssea normal, por excesso da supressão da reabsorção óssea e da angiogênese, justificando-se assim a preocupação com o uso destes fármacos e a necessidade de se compreender seus mecanismos e efeitos. (RUGGIERO *et al.*, 2014). O principal efeito indesejável relacionado ao uso desses medicamentos é a osteonecrose de maxilares, do inglês *Osteonecrosis of the Jaws* ou ONJ. (KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019).

A identificação de outros agentes antirreabsortivos, como o desonumab, e outras classes de medicamentos como responsáveis pelo aumento significativo do risco de desenvolver a ONJ, levou a American Association of Oral and Surgeons(AAOMS) a nomear essa condição como Osteonecrose dos Maxilares Relacionada ao uso de Medicamentos, do inglês *Medication Related Osteonecrosis Of Jaw* (MRONJ). Essa condição é definida como necrose do tecido ósseo que se caracteriza pela presença de osso exposto não cicatricial e necrótico em região oral e maxilofacial que persiste por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia na região cérvico-facial. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Ela pode se dar na maxila como na mandíbula e é caracterizada por uma área de osso que pode ou não ser dolorosa e que se encontra exposta. (NICOLATOU-GALITIS & MIGLIORATI, 2018).

A hipótese que melhor explica o desenvolvimento da MRONJ seria uma alteração no *turn over* ósseo associada à características particulares dos ossos maxilares, como revestimento mucoso, risco frequente de infecção e potencial constante de trauma. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

Os inúmeros sinais e sintomas clínicos da MRONJ, as medidas preventivas e os efeitos recorrentes da interrupção do uso dos medicamentos antirreabsortivos, assim como os

indicadores do prognóstico e a etiologia dessa condição permanecem indefinidos. Além disso, a eficácia de tratamento da MRONJ não tem sido adequadamente caracterizadas.

A interação entre fatores de risco e a ocorrência de MRONJ vem sendo estudada, porém, dentre os fatores predisponentes, destacam-se histórico de exodontias, tratamentos periodontais e endodônticos, trauma por prótese, tempo de uso de fármacos, bem como via de administração e tipos de antirreabsorptivos utilizados.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Realizar uma revisão de literatura quanto a MRONJ, ressaltando as manifestações clínicas, métodos de tratamento e diagnóstico da osteonecrose associada por medicamentos nas suas variadas particularidades.

2.2 ESPECÍFICOS

- Descrever novos conceitos para esse tema;
- Abordar sobre os tipos de medicamentos antirreabsortivos;
- Apresentar os aspectos clínicos da doença;
- Relatar protocolos de tratamento.

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa teve como característica uma abordagem qualitativa a partir de uma revisão de literatura.

Se dará no fim, esclarecido o conhecimento sobre Osteonecrose de Maxilares relacionada à medicamentos.

Esta pesquisa foi realizada por meios de artigos científicos, os quais foram pesquisados no período de julho a outubro de 2019 e obtidos a partir das bases de dados como: scielo, medline, pubmed, livros e revistas. Utilizando as palavras chaves na língua portuguesa e ingles: osteonecrose, bisfosfonatos, MRONJ, BRONJ.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 FISIOLOGIA ÓSSEA

O osso é um tecido conjuntivo especializado, constitui-se por uma gama heterogênea de células multifuncionais; além de ser metabolicamente muito ativo, está em equilíbrio dinâmico na deposição e mobilização de minerais, sofrendo, assim, um processo contínuo de renovação e remodelação constantes ao longo da vida. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017).

Os tipos celulares envolvidos nos processos de formação, reabsorção, manutenção e reabsorção óssea são derivados de duas linhagens: uma relacionada à formação e manutenção: osteoblastos, células de revestimento ósseo e osteócitos, e outra à reabsorção: osteoclastos. (LINDHE; LANG; KARRING, 2008).

Os osteoblastos são células de origem mesenquimal, mononucleadas, cubóides ou ligeiramente alongadas que se apresentam como células polarizadas, com núcleo esférico e citoplasma basófilo. (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Formam uma camada celular contínua sobre a superfície óssea que está sendo formada (osteóide). (ANDIA; CERRI; SPOLIDORIO, 2006).

O tipo celular mais abundante no tecido ósseo são os osteócitos. Com sua forma estrelada, estão envolvidos na regulação da homeostasia do cálcio sanguíneo e detectam a carga mecânica, levando as informações às outras células de dentro do osso. (LINDHE; LANG; KARRING, 2008).

Os osteoclastos são células gigantes especializadas na destruição da matriz mineralizada, originadas a partir de células precursoras hematopoéticas. (ROBLING; CASTILHO; TURNER, 2006; LINDHE; LANG; KARRING, 2008). Eles não são responsáveis apenas pela formação óssea, mas também a reabsorção óssea, através da sinalização que controla a geração e atividade dos osteoclastos.

Após a formação óssea, o novo tecido mineralizado necessita ser renovado e através do processo de reabsorção e aposição, através do modelamento e remodelamento. O modelamento é o processo na qual há alteração na arquitetura óssea inicial e o remodelamento é uma alteração que ocorre internamente no tecido osseo mineralizado, sem que haja alteração na arquitetura desse tecido. O processo de remodelamento é de extrema importância durante a formação óssea e quando há substituição do osso velho por um osso novo. (LINDHE; LANG; KARRING, 2008).

O remodelamento envolve os dois processos: a reabsorção e a aposição óssea. Esses processos ocorrem ao mesmo tempo e caracterizam-se pela presença das unidades ósseas multicelulares (BMU). (LINDHE; LANG; KARRING, 2008).

4.2 MEDICAMENTOS ANTIRREABSORTIVOS

Os antirreabsortivos são fármacos com função de reduzir a reabsorção óssea excessiva ao promoverem diminuição da atividades e/ou do numero de osteoclastos (KIMMEL, 2007), sendo utilizados, principalmente, para o tratamento de condições osteometabólicas, tais como, osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo, tumores sólidos com metástases ósseas. (HUGUENIN et al, 2016; MARTIN, 2000; AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006; RUGGIERO *et al* 2014; PELAZ *et al.*, 2014; MALUF *et al.*, 2016).

As principais drogas antirreabsortivas presentes no mercado são os bisfosfonatos. Porém, recentemente, alguns autores tem chamado a atenção para outra classe de medicamentos antirreabsortivos, tendo como principal, o denosumabe. (OTTO, 2015).

4.2.1 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são compostos farmacológicos conhecidos desde a metade do século XIX e sua primeira síntese farmacêutica foi realizada na Alemanha em 1865. Tem como principal função a inibição do recrutamento das células precursoras de osteoclastos e a ativação osteoclástica. (MANFREDI et al., 2011).

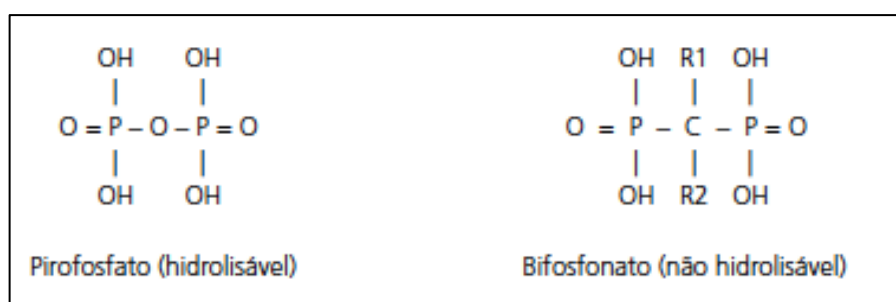
Sua prescrição é indicada para o tratamento de metástases ósseas, câncer de pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget, controle de doenças do metabolismo do cálcio e nas últimas décadas seu uso foi intensificado para tratar e prevenir osteoporose e osteopenia. (FLEISCH, 1998; BROZOSKI et al., 2011; UYANNE; CALHOUN; LE, 2014).

Esses compostos caracterizam-se pela elevada afinidade pelo cálcio e hidroxiapatita presente na superfície óssea, na qual são depositados no osso durante a realização do tratamento.

Sua estrutura química é análoga da substância endógena reguladora do metabolismo ósseo, denominada pirofosfato. (MANFREDI et al., 2011). Por sofrer rápida hidrólise enzimática, o pirofosfato, que apresenta um átomo de oxigênio na sua porção central, é facilmente solubilizado no nosso organismo. Desta forma, não constitui um

antirreabsortivo eficaz para o tratamento de doenças ósseas. Nos bisfosfonatos, o átomo central de oxigênio, é constituído por um átomo de carbono, o que determina que esses antirreabsortivos sejam mais resistentes à degradação enzimática (Figura 1). Uma vez depositada no osso, quantidades muito reduzidas são liberadas através da circulação, acarretando uma meia-vida plasmática de aproximadamente 10 anos. Sendo assim, seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto. (RUGGIERO;WOO, 2008).

Figura 1 - Cadeias de pirofosfato(hidrolisável) e bisfosfonato (não hidrolisável)



Fonte: elaborado pela autora (2019).

A presença dos bisfosfonatos no organismo, altera o mecanismo ósseo, resultando na inibição da reabsorção e diminuindo o *turnover* ósseo. Sua atuação ocorre atuando no recrutamento de osteoclastos, sua viabilidade, a bioviabilidade de seu progenitor e sua atividade sobre o tecido ósseo. (MANFREDI et al., 2011).

Todos os bisfosfonatos atuam de maneira semelhante ao se ligarem aos cristais de hidroxiapatita, de forma permanente, sendo liberados da matriz óssea mediante a ação dos osteoclastos ativos que liberam enzimas e ácidos para a degradação de tecido mineral. (TARTAROTI, 2016).

Em relação à atividade antirreabsortiva, um dos fatores mais importantes do efeito dos bisfosfonatos está na inibição da atividade osteoclástica. Essa função está implicada com sua ação terapêutica no tratamento da osteoporose e do câncer no sistema esquelético. (FLEISCH, 1998). Além disso, de acordo com Madrid e Sanz (2009) há outros efeitos descritos, tais como: anti-invasivos, anti-geogênicos e anti-migratórios.

As variações na estrutura molecular dos bisfosfonatos, irão determinar suas diversas potências. Elas são divididas em compostos que apresentam e que não apresentam nitrogênio. As gerações mais recentes de bisfosfonato, que são aquelas que contêm nitrogênio, têm a potência aumentada. São exemplos de bisfosfonatos não nitrogenados: Ácido

Zoledrônico ou Zoledronato, Alendronato de Sódio, Ibandronato de Sódio, Pamidronato de Sódio e o Risedronato de Sódio. (RUGGIERO *et al* 2014; RUGGIERO, 2011).

Dentre os bisfosfonatos, o ácido zoledrônico tem a maior afinidade de ligação à matriz mineral óssea, seguida de: pamidronato, alendronato, ibandronato, risedronato, etidronato e clodronato. (RALSTON *et al.*, 2019).

A forma de administração desses medicamentos se dá por via oral, como comprimidos, ou via endovenosa, com infusões. Os orais são utilizados para tratamento de osteoporose (MANFREDI *et al.*, 2011), osteopenia e outras doenças como doença de Paget (RALSTON *et al.*, 2019) e osteogênese imperfeita. Os intravenosos são utilizado para tratar condições associadas ao câncer, bem como hipercalcemia associada ao câncer, bem como hipercalcemia humoral maligna e eventos relacionado a metástases ósseas. (NUSSBAUM *et al.*, 1993; HORTOBAGYI *et al.*, 1998; SAAD *et al.*, 2004).

O bisfosfonato apresenta duas características que são responsáveis pela sua má absorção: baixa afinidade por lipídios, dificultando o transporte através de membranas e na célula e sua polaridade, sua carga negativa que impede o transporte paracelular.

Após a ingestão o medicamento é depositado no osso e o restante é eliminado pela urina. Sua metabolização ocorre pelos rins.

O quadro 1 lista os principais bisfosfonatos utilizados, bem como suas indicações, dosagens recomendadas, vias de administração e respectivas potências relativas.

Quadro 1 - Bisfosfonatos: indicações, presença de nitrogênio, via de administração e potência relativa

Bisfosfonatos	Indicações	Presença de Nitrogênio	Via de Administração	Potência Relativa
Etidronato	Doença de Paget	Não	Oral	1
Tiludronato	Doença de Paget	Não	Oral	50
Alendronato	Osteoporose	Sim	Oral	1.000
Risendronato	Osteoporose	Sim	Oral	1.000
Ibandronato	Osteoporose	Sim	Oral	1.000
Pamidronato	Metástase óssea	Sim	Endovenosa	1.000-5.000
Zolendronato	Metastase óssea	Sim	Endovenosa	10.000+

Fonte: adaptado pela autora de Marx (2006).

Em setembro de 2014, a Novartis, fabricante do pamidronato e zolendronato, informou aos profissionais da área da saúde quanto à relação entre o uso destes medicamentos com o desenvolvimento de MRONJ. Em 2015, o alerta foi mantido e ampliado para todos os bisfosfonatos, inclusive os orais. Recentemente, outros antirreabsorptivos e alguns medicamentos utilizados no tratamento do câncer tem sido associados ao desenvolvimento de MRONJ. (RUGGIERO *et al.*, 2014).

4.2.2 Denosumabe

Trata-se de um anticorpo monoclonal humano que atua inibindo a diferenciação, a atividade e a sobrevivência dos osteoclastos.

O denosumabe foi aprovado pela *US Food and Drug Administration* para uso no tratamento de doenças ósseas. Este medicamento apresenta inúmeras vantagens quando comparado com os bisfosfonatos, incluindo melhor tolerabilidade facilidade de injeções subcutâneas e diminuição da nefrotoxicidade. Apresenta um tempo de meia vida menor, sendo por isso, reversível. (UYANNE; CALHOUN; LE, 2014). O quadro 2, apresenta os nomes comerciais, as vias de administração e as indicações dos denosumabes.

Quadro 2 - Denosumabes: Nomes comerciais, vias de administração e indicações.

Denosumabe	Indicações	Via de Administração
Prolia	Osteoporose	IV
Xgeva	Hipercalemia maligna, mieloma múltiplo e metástases ósseas.	IV

Fonte: Chaves (2018).

Seu mecanismo de ação dá-se pela neutralização do receptor ativador de fator nuclear kB ligante (RANKL), um membro da superfamília dos receptores do fator de necrose tumoral. Esse receptor é produzido por osteoblastos e ativa o receptor RANK em células precursoras de osteoclastos e nos osteoclastos. (KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019). A sinalização RANKL-RANK é essencial para a diferenciação, função e sobrevivência dos osteoclastos.

Ao contrário dos bisfosfonatos, os denosumabs não apresentam riscos renais para seus pacientes pois sua eliminação é feita por outra via, não necessitando de redução de dose.

Além desses medicamentos atuarem efetivamente na prevenção e/ou no tratamento de doenças relacionadas ao metabolismo ósseo, como osteoporose e metástase óssea, apresentam como principal efeito colateral a osteonecrose dos maxilares, que em inglês recebe a sigla ONJ (*osteonecrosis of the jaws*). (KHAN *et al.*, 2015).

4.3 MEDICATION- RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (MRONJ)

4.3.1 Definição

A MRONJ foi definida pela Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais(AAOMS) como uma área de exposição óssea nos maxilares que não se repara em oito semanas e acomete pacientes que fazem ou já fizeram uso de drogas antirreabsortivas e não sofreram irradiação no complexo maxilomandibular. (RUGGIERO *et al*, 2014). Os principais sinais e sintomas apresentados são: dor, edema, parestesia, infecção e ulceração dos tecidos moles, além de alterações radiográficas. (Ruggiero *et al.*, 2009; Khosla *et al.*, 2007).

No princípio tal condição era conhecida como Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de Bisfosfonatos ou em inglês *Biphosphonate-relate osteonecrosis of the jaw*(BRONJ). A alteração da nomenclatura se justifica devido ao crescente numero de casos de osteonecrose dos maxilares envolvendo outras drogas antirreabsortivas como o Denosumabe como demonstrado no quadro 1, segundo Ruggiero *et al*, 2014.

Quadro 3 - Definição: BRONJ versus MRONJ

BRONJ(AAOMS 2009) Definição	MRONJ (AAOMS 2014) Definição
1. Atual ou tratamento prévio com bisfosfonatos	1. Atual ou tratamento prévio com antirreabsortivo ou agentes antigeogênicos
2. Osso exposto na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas	2. Osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral (e) na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas
3. Nenhuma história de radiação terapia para os maxilares	3. Nenhuma história de terapia de radiação para os maxilares ou doença metastática

Fonte: Ruggiero (2014)

4.3.2 Etiopatogenia

A etiopatogenia da MRONJ ainda não está completamente elucidada, porém afirma-se que o desenvolvimento da MRONJ seja baseado em uma combinação de fatores de risco locais e sistêmicos. Dentre as possíveis causas estão: presença de inflamação ou infecção, microtrauma, alterações na remodelação óssea ou supressão da reabsorção, inibição da angiogênese, vascularização terminal da mandíbula, baixa imunidade, deficiência de vitamina D, flora bacteriana bucal e toxicidade do bisfosfonato ao tecido mole. (RUGGIERO *et al.*, 2014; SCHIODT *et al.*, 2015).

As alterações na remodelação óssea ou supressão da reabsorção estão relacionadas à ação de antirreabsortivos, como bisfosfonatos e denosumabes. Esses medicamentos atuam de forma semelhante, impedindo a ação osteoclástica, causando consequentemente um desequilíbrio no processo de remodelação óssea. (OTTO, 2015).

A hipótese abordada por Ruggiero (2008), como justificativa da ocorrência da MRONJ nos maxilares foi de que, essas regiões possuem características anatômicas específicas e que são separados da cavidade bucal por uma mucosa fina e delgada. Dessa forma, é considerada uma barreira que pode ser facilmente rompida por atividades fisiológicas como a mastigação. Como essas características são mais evidentes na mandíbula que na maxila, isso poderia justificar a prevalência nesses ossos.

Um possível causa da etiopatogenia de MRONJ associada à infecção, seria acerca da presença de bactérias do gênero *Actinomyces* sp. Houve presença desta espécie nas lesões de quase todos os casos avaliados (BROZOSKI *et al.*, 2011).

4.3.3 Fatores de Risco

A identificação de fatores de risco tem sido considerada o método mais seguro para prever o desenvolvimento da MRONJ.

Os fatores de risco para o desenvolvimento de MRONJ incluem: idade, duração de tratamento com antirreabsortivos, forma de administração, fatores locais, cirurgia dentoalveolar, implantes dentários, tipo do medicamento, anatomia local dos maxilares, incluindo tórus e rebordo e doença bucal concomitante, uso de esteróides ou quimioterapia, tipos de doenças sistêmicas ou locais, níveis baixos de hemoglobina, doença periodontal, obesidade, anemia e diabetes mellitus (KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019). Porém os dois fatores de riscos mais importantes para desenvolvimento da MRONJ são a administração

intravenosa de antirreabsortivos e procedimentos dentoalveolares. (MARIOTTI, 2008; HALLMER et al., 2014; BARASCH *et al.*, 2011).

De acordo com a literatura, pode-se citar também a presença de infecção local (RUGGIERO et al., 2014) e até a realização de procedimentos odontológicos não invasivos como o tratamento endodôntico, aumentam o risco de desenvolvimento desta doença. (BARASCH *et al.*, 2011).

Ainda dentro dos fatores locais, alguns autores afirmam a presença de próteses removíveis, presença de tórus mandibular e cristas milo-hioideias salientes, também são consideradas um fator de risco. Apesar da baixa incidência casos associados à estes fatores de risco, Vescovi *et al.* (2011), relatam casos de MRONJ associados a zonas proeminentes susceptíveis de lesões na mucosa.

4.3.4 Diagnóstico

O diagnóstico de MRONJ é tradicionalmente feito com base em anamnese e baseia-se nos seguintes critérios: presença de osso exposto na região maxilofacial ao longo de um período de 8 semanas; tratamento atual ou prévio com antirreabsortivos ou agentes antiogênicos; sem histórico de radioterapia nas mandíbulas ou doença metastática nas mandíbulas (RUGGIERO *et al.*, 2014) (Figura 2).

Figura 2 - Características clínicas de MRONJ.



Fonte: Mariotti (2008).

A apresentação clínica da MRONJ se dá pela presença dos fatores: osso exposto, dor, distúrbios de cicatrização, edemas, inflamação, formação de fístulas, fraturas patológicas

de mandíbula, comprometimento do nervo alveolar inferior, envolvimento do seio maxilar, apresentando juntamente as sinusites e comunicações bucosinusais. (OTTO *et al.*, 2012).

De acordo com Otto *et al.* (2002) o osso necrótico exposto representa a grande maioria dos casos de MRONJ (até 93,9%), porém, a extensão da exposição óssea não é relacionada diretamente com a extensão da necrose nem com a gravidade da doença. (OTTO, 2015).

A MRONJ pode ficar assintomática por várias semanas, meses ou anos, ou pode também apresentar alguns sinais e sintomas antes do desenvolvimento clínico da osteonecrose, que na maioria das vezes é desencadeado por inflamação ou infecção dos tecidos adjacentes.

Os sintomas iniciais da MRONJ relatada por pacientes são: dor profunda no osso e mobilidade dental sem relação com doenças periodontais, traumas dentais ou outras lesões, com aumento de volume da mucosa, eritema, ulceração, drenagem de secreção em boca, exposição óssea, osteomielite e fratura patológica e fistula sinusal. (RUGGIERO, 2008; KHAN *et al.*, 2015; OTTO; HAFNER; GRÖTZ, 2009).

Os exames radiográficos são de extrema importância para a avaliação da extensão da lesão e possíveis efeitos colaterais e no planejamento do tratamento. Eles servem para auxiliar a monitorar a progressão da doença e diferencias entre osteonecrose e lesão neoplásica, como metástase.

Os exames de imagem utilizados são: radiografias panorâmicas, cintilografia óssea, tomografia computadorizada ou tomografia computadorizada de feixe cônico, ressonância magnética e radiografias periapicais.

A classificação da MRONJ por estágios tem como objetivo permitir um agrupamentos dos pacientes, a fim de facilitar a avaliação do caso e comparar efeitos e resultados dos tratamentos. Estudos realizados por Khan *et al.*, (2015) e Ruggiero *et al.*, (2014) classificaram os estágios da MRONJ como demonstra a quadro 4.

Quadro 4 - Estágios da MRONJ

Estágios da MRONJ	Definição
Em risco	Não apresenta osso necrótico exposto em doentes submetidos a tratamento com bisfosfonatos orais e intravenosos
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas há achados

	clínicos não específicos, alteração radiográficas e sintomas
Estágio 1	Área de osso necrótico exposto ou fístulas que penetram o osso em doentes assintomáticos, mas sem evidencia de infecção
Estágio 2	Área de osso necrótico exposto ou fístulas que penetram o osso com infecção associada a dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta.
Estágio 3	Área de osso necrótico exposto em doentes que apresentam dor, infecção e um ou mais dos sintomas: fratura patológica, fístula extra-oral ou comunicação naso-oral, osteólise que se estende à margem inferior da mandíbula.

Fonte: Adaptado pela autora de Khan *et al.* (2015) e Ruggiero *et al.*, (2014)

4.3.5 Tratamento e Prevenção

A prevenção é uma questão fundamental para reduzir a incidência de MRONJ. A AAOMS sugere a motivação e a educação do paciente quanto aos cuidados bucais, tratamentos de cáries e doenças periodontais, aplicação tópica de flúor, exodontia de raízes residuais e boa adaptação de próteses previamente ao início da terapia com antirreabsortivos.

Dimopoulos et al. (2008) relataram em seu estudo, evidências significantes quando pacientes foram submetidos à medidas preventivas anteriormente ao início do tratamento com antirreabsortivos, onde ocorreu a redução de quase 3 vezes menos na incidência de MRONJ.

Os objetivos do tratamento de um paciente com diagnóstico estabelecido de MRONJ são: eliminação da dor, controlar a infecção dos tecidos moles e duros, minimizar a progressão ou a ocorrência de necrose óssea.

Os regimes de tratamento devem incluir, educação e conscientização do paciente, cuidados com rotina de higiene bucal a fim de reduzir o risco de cárie e doença periodontal, uso de antibióticos e antimicrobianos, visitas regulares aos dentistas para reavaliação e preservação do quadro clínico.

A comissão especial reunida pela AAOMS em setembro de 2013, propôs a utilização de um sistema de estadiamento revisado para melhor orientar diretrizes de tratamento e coletar dados para avaliar o prognóstico em pacientes que foram expostas a terapias com antirreabsortivos. (Quadro 5).

Quadro 5 - Estratégias de Tratamento da MRONJ

Estágios da MRONJ	Tratamento
Em risco	- Nenhum tratamento indicado - Orientações de higiene - Educação do paciente(esclarecer riscos)
Estágio 0	- Orientações de higiene - Educação do paciente(esclarecer riscos) - Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos a base de penicilina
Estágio 1	- Orientações de higiene - Educação do paciente(esclarecer riscos) - Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana - Acompanhamento clínico trimestral - Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório. - Analgésicos - Revisão das indicações da terapia com antirreabsortivos
Estágio 2	- Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana - Analgésicos - Irrigação local com clorexidina ou PVPI - Antibióticos a base de penicilina
Estágio 3	- Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana - Antibióticos a base de penicilina - Analgésicos - Debridamento Cirúrgico ou Ressecção

Fonte: Adaptado pela autora de Khan *et al.* (2015) e Ruggiero *et al.*, (2014)

Ainda não há consenso na literatura acerca de um protocolo padrão para tratamento com pacientes com esta condição, porém, sugere-se que o cirurgião dentista deva sempre optar por tratamentos conservadores, a fim de evitar que ocorra um aumento da área exposta ou até piorar os sintomas.

Caso o paciente já esteja fazendo o uso de antirreabsortivos e necessitem de quaisquer intervenção cirúrgica, aconselha-se fazer uso de profilaxia antibiótica a base de derivados da penicilina. (Marx, 2006).

Os relatos na literatura acerca do tratamento que une cirurgia e terapias complementares, tem mostrado resultados satisfatórios. A cirurgia é atualmente a opção de tratamento mais adotada para tratamento desta condição, sendo que, independente de ser conservadora ou extensa, geralmente é associada à antibioticoterapia. Possui taxa de sucesso variável entre os casos relatados na literatura, onde apresenta taxa de 53% na cirurgia conservadora e 67% na cirurgia extensa. (RIBEIRO *et al.*, 2018)

A antibioticoterapia é consenso em 95% dos estudos revisados, sendo considerado mais eficaz quando combinada com outras medidas, tais como desbridamento ósseo e/ou cirurgia. (RIBEIRO et al., 2018).

Wyngaert (2011), afirma em sua pesquisa que extrações dentárias, uso de aparelhos ou presença de má higiene bucal, totalizam 80% dos casos de paciente que faziam uso de bisfosfonatos ou denosumab.

Uma das terapias complementares empregadas com sucesso no tratamento da MRONJ é o uso de Fibrina Rica em Plaquetas e leucócitos (L-PRF). (MALUF; CALDAS; SANTOS, 2018; RODRIGUEZ-LOZANO; OÑATE-SANCHEZ, 2016; GÖNEN; ASAN, 2016).

O estudo de Viana et al. (2019), utilizou o L-PRF como biomaterial de preenchimento, e obteve bons resultados, com controle do processo infeccioso, regressão da sintomatologia dolorosa e neoformação local, mostrando regeneração dos tecidos moles e ausência de exposição óssea após 45 dias.

Pouco utilizada, mas considerada eficaz a ozonioterapia obteve taxa de sucesso de 60,6% e 100% na resolução de 57 e 10 casos, respectivamente. (RIPAMONTI et al., 2011).

A terapia de fotobiomodulação (PBMT) e a terapia antimicrobiana (aPDT), são escolhas de tratamento consideradas conservadoras. A primeira auxilia no processo reparador, estimulando a proliferação osteoblástica e a angiogênese e a segunda, atua como agente antimicrobiano, promovendo antisepsia e favorece reparo tecidual. Sendo que os sucessos com esse tratamento conservador é efetivo no estagio 1, e a taxa de recidiva tende a aumentar com o maior caso a lesão evolua. (ZIRK et al., 2017).

5 DISCUSSÃO

A MRONJ representa uma complicação óssea, oriunda de um desequilíbrio sistêmico e que tem sido associada ao uso de medicamentos utilizados para tratamento de doenças do metabolismo ósseo, os antirreabsortivos.

As principais drogas antirreabsortivas presentes no mercado são os bisfosfonatos e os desonumabes. Todas essas drogas são utilizadas principalmente no controle da osteoporose e no tratamento de patologias ósseas, como doença de Paget, mieloma múltiplo e metástases ósseas. (OTTO, 2015).

Ambos possuem a função de inibir a ação dos osteoclastos, através da diminuição da remodelação óssea para manter a densidade mineral óssea. Entretanto, tais medicamentos possuem mecanismos de ação completamente diferentes.

Os bisfosfonatos atuam na parte interna da matriz óssea, diretamente sobre os osteoclastos e com isso ficam armazenados, tendo seus efeitos reversíveis de maneira lenta, após a interrupção do tratamento. (EPSTEIN; EPHROS; EPSTEIN, 2013; BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011). Já o denosumab, esta presente no meio extracelular e possui uma meia vida de 26 dias, sendo assim, a reversão dos seus efeitos se dá de maneira mais rápida. (DAHIYA et al., 2015).

Otto (2010), relatou diversos fatores de risco envolvidos no surgimento das MRONJS, dentre eles, temos a via de administração das drogas. Ele afirma que mais de 90% dos casos de MRONJ surge em pacientes que apresentavam metástase óssea e que faziam uso de bisfosfonatos administrados via endovenosa.

Sabe-se que a biodisponibilidade dos bisfosfonatos administrados via intravenoso é aproximadamente 100 vezes superior à resultante da administração oral, porém a dose acumulativa do medicamento não deixa de estar associada ao risco de desenvolvimento de MRONJ. (OTTO, 2010).

O risco de desenvolver MRONJ em pacientes que fazem uso de bisfosfonato oral é muito baixo, sendo que há um aumento nas chances, quando o tempo de duração do tratamento excede 4 anos. (LO et al., 2010).

Mariotti (2008) cita procedimentos locais, como exodontia, instalação de implantes dentários, uso de próteses, dentre outros como fatores desencadeantes das MRONJs.

Barash *et al.*, (2011), afirma que um procedimento cirúrgico ou doença com alteração metabólica óssea ou inflamatória somado do uso de antirreabsortivos, ocorre um aumento do risco de desenvolver MRONJ. (BARASCH *et al.*, 2011).

Ruggiero et al., (2014), afirmaram existir casos isolados de ONJ, onde não houve quaisquer intervenção cirúrgica, devido ao fato de o epitélio da cavidade oral ser muito fino e vulnerável, levando os ossos dos maxilares a ficar mais susceptíveis à exposição.

Na literatura não há protocolo terapêutico baseado em evidências, sendo que esta é uma doença relativamente nova e de difícil manejo, porém com o objetivo de criar um protocolo de tratamento, Ruggiero et al., (2009), formularam uma importante recomendação da AAOMS sobre as estratégias de tratamento, tendo em vista os estágios da doença.

6 CONCLUSÃO

Desde o início de relatos de ONJ associada a antirreabsortivos, tem se tentado esclarecer o mecanismo de instalação dessa patologia, bem como seus fatores etiológicos. Até o momento, sua fisiopatologia não é totalmente conhecida, no entanto considera-se ser multifatorial.

A MRONJ é uma condição de instalação rápida e pode progredir a ponto de comprometer a qualidade de vida do paciente. Seu surgimento normalmente precede tratamentos odontológicos pouco invasivos, dessa forma é extrema importância que o profissional possua conhecimento acerca da variedade de fatores de risco existentes, sejam eles predisponentes ou preventivos.

As dificuldades no tratamento da MRONJ, reforçam que as medidas preventivas devem ser realizadas. A comunicação do médico que realiza a prescrição do medicamento com o cirurgião dentista do paciente é fundamental para tentar estabelecer um tratamento preventivo antes do início da terapia medicamentosa.

Cabe ao cirurgião dentista, realizar um exame clínico e radiográfico minucioso da cavidade bucal, a fim de se determinar a real saúde bucal. A partir daí, é possível iniciar os tratamentos necessários para garantir que a saúde bucal esteja favorável e diminua os riscos de desenvolver uma ONJ.

Diversos protocolos de tratamento foram publicados nos últimos anos, e atualmente a maioria dos profissionais prefere optar por um tratamento que inclua a remoção do osso necrótico associada à controle microbiano, através da antibioticoterapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- A KHAN, Aliya et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 30, n. 1, p.3-23, 26 dez. 2014.
- AGHALOO, Tara; HAZBOUN, Renna; TETRADIS, Sotirios. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. **Oral And Maxillofacial Surgery Clinics Of North America**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.489-496, nov. 2015.
- AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS (Estados Unidos) (Org.). Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. **The Journal Of The American Dental Association**, Chicago, v. 137, n. 8, p.1144-1150, ago. 2006
- ANDIA, Denise Carleto; CERRI, Paulo Sérgio; SPOLIDORIO, Luiz Carlos. Tecido ósseo: Aspectos morfológicos e histofisiológicos. **Revista de Odontologia da Unesp**, Araraquara, v. 2, n. 35, p.191-198, 2006.
- BARON, Roland; FERRARI, Serge; RUSSELL, R. Graham G.. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. **Bone**, [s.l.], v. 48, n. 4, p.677-692, abr. 2011
- BROZOSKI, Mariana Aparecida et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 52, n. 2, p.265-270, dez. 2011.
- CHAVES, Romulo Augusto da Costa et al. Bisfosfonatos e Denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para Implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinas**, Cuiabá, v. 21, n. 2, p.66-80, abr. 2018
- DAHIYA, Navdeep et al. Denosumab: A bone antiresorptive drug. **Medical Journal Armed Forces India**, [s.l.], v. 71, n. 1, p.71-75, jan. 2015.
- DIMOPOULOS, M. A. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals Of Oncology**, [s.l.], v. 20, n. 1, p.117-120, 22 jul. 2008
- EPSTEIN, Matthew S.; EPHROS, Hillel D.; EPSTEIN, Joel B.. Review of current literature and implications of RANKL inhibitors for oral health care providers. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [s.l.], v. 116, n. 6, p.437-442, dez. 2013.
- FLEISCH, Herbert. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. **Endocrine Reviews**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.80-100, 1 fev. 1998. The Endocrine Society.
- FLIEFEL, R. et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. **International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 44, n. 5, p.568-585, maio 2015.
- GÖNEN, Zeynep Burçin; ASAN, Canay Yılmaz. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw using platelet-rich fibrin. **Cranio®**, [s.l.], v. 35, n. 5, p.332-336, 30 jun. 2016.

HALLMER, Fredrik et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with oral and intravenous bisphosphonates: experience in Sweden. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [s.l.], v. 118, n. 2, p.202-208, ago. 2014.

HORTOBAGYI, G N et al. Long-term prevention of skeletal complications of metastatic breast cancer with pamidronate. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. **Journal Of Clinical Oncology**, [s.l.], v. 16, n. 6, p.2038-2044, jun. 1998. American Society of Clinical Oncology (ASCO)

HUGUENIN, Helio.; ALMEIDA, Joscilene .S.; SILVA, Jonathan.R.; MOURÃO, Carlos .F.; MEIRA, R.; Avaliação qualitativa do tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: aspectos atuais da literatura. *Rev. Ciência Atual*, v. 8, n. 2, p. 2-11, 2016.

JUNQUEIRA, Luiz Carlos; CARNEIRO, José. **Histologia Básica: Histologia Básica**. 13. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 568 p.

KHOSLA, Sundeep et al. Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 22, n. 10, p.1479-1491, 19 jul. 2007. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.0707on>

KIMMEL, D.b.. Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. **Journal Of Dental Research**, [s.l.], v. 86, n. 11, p.1022-1033, nov. 2007.

KUROSHIMA, Shinichiro; SASAKI, Muneteru; SAWASE, Takashi. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **Journal Of Oral Biosciences**, [s.l.], v. 61, n. 2, p.99-104, jun. 2019.

KUROSHIMA, Shinichiro; SASAKI, Muneteru; SAWASE, Takashi. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **Journal Of Oral Biosciences**, [s.l.], v. 61, n. 2, p.99-104, jun. 2019. Elsevier BV

LINDHE, Jan; LANG, Niklaus; KARRING, Thorkild (Ed.). **Tratado de Periodontia Clínica e Implantologia Oral**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabaar Koogan, 2008. 1304 p.

LO, Joan C. et al. Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 68, n. 2, p.243-253, fev. 2010.

LÓPEZ, Simón Pardiñas et al. Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. **Bone Reports**, [s.l.], v. 10, p.100208-100218, jun. 2019.

MADRID, Carlos; SANZ, Mariano. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. **Clinical Oral Implants Research**, [s.l.], v. 20, p.87-95, set. 2009. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0501.2009.01772.x>

MALUF, Gustavo et al. Surgery Combined with LPRF in Denosumab Osteonecrosis of the Jaw: Case Report. **Brazilian Dental Journal**, [s.l.], v. 27, n. 3, p.353-358, jun. 2016. FapUNIFESP (SciELO)

MALUF, Gustavo; CALDAS, Rogério Jardim; SANTOS, Paulo Sérgio Silva. Use of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 76, n. 1, p.88-96, jan. 2018

MANFREDI, M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 40, n. 3, p.277-284, mar. 2011. Elsevier BV.

MARIOTTI, Angelo. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. **Journal Of Dental Education**, Ohio, v. 72, n. 8, p.919-929, ago. 2008

MARTIN, T John. Experimental and Clinical Pharmacology: Bisphosphonates - mechanisms of action. **Australian Prescriber**, [s.l.], v. 23, n. 6, p.130-132, 1 dez. 2000.

MARX, Robert E. et al. Bisphosphonate-Induced Exposed Bone (Osteonecrosis/Osteopetrosis) of the Jaws: Risk Factors, Recognition, Prevention, and Treatment. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 63, n. 11, p.1567-1575, nov. 2005. Elsevier BV.

MIGLIORATI, Cesar A. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. **Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 1, p.83-93, 2005

NICOLATOU-GALITIS, Ourania; MIGLIORATI, Cesar. Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients who receive Bone Targeting Agents (BTAs): the power of e-learning. **Ecancermedicalsecience**, [s.l.], v. 12, p.327-345, 23 jan. 2018. Ecancer Global Foundation.

NUSSBAUM, Samuel R. et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: Comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. **The American Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 95, n. 3, p.297-304, set. 1993. Elsevier BV.

OTTO, Sven (Ed.). **Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Desonumab, and new agents**. Germany: Springer, 2015. 220 p.

OTTO, Sven et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Is pH the Missing Part in the Pathogenesis Puzzle?. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 68, n. 5, p.1158-1161, maio 2010

OTTO, Sven et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 40, n. 4, p.303-309, jun. 2012

OTTO, Sven; HAFNER, Sigurd; GRÖTZ, Knut A.. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 67, n. 3, p.589-592, mar. 2009

PAPI, Piero et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. **Journal Of International Society Of Preventive And Community Dentistry**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.97-101, 2016.

PELAZ, A. et al. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [s.l.], p.320-326, 2014. Medicina Oral, S.L

PETROVIC, Milan et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Two Center Retrospective Cohort Studies. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2019, p.1-10, 18 mar. 2019. Hindawi Limited

POUBEL, V. L. N et al. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Mxilo-Fac., Camaragibe.* v. 12, n. 1, p. 33-42, jan/mar. 2012.

RALSTON, Stuart H et al. Diagnosis and Management of Paget's Disease of Bone in Adults: A Clinical Guideline. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [s.l.], v. 34, n. 4, p.1-66, 25 fev. 2019

RIBEIRO, Guilherme H. et al. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. **Brazilian Journal Of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 84, n. 1, p.102-108, jan. 2018

RIPAMONTI, Carla Ida et al. 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**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.185-190, mar. 2011

ROBLING, Alexander; CASTILHO, Alesha; TURNER, Charles. Biomechanical and Molecular Regulation of Bone Remodeling. **Annual Review Of Biomedical Engineering**, Indianópolis, n. 8, p.455-498, 200

RODRIGUEZ-LOZANO, Fj; OÑATE-SANCHEZ, Re. Treatment of osteonecrosis of the jaw related to bisphosphonates and other antiresorptive agents. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugia Bucal**, [s.l.], v. 2, n. 4, p.3318-3321, 2016. Medicina Oral, S.L.

RUGGIERO Salvatore L, MEROTRA B, ROSENBERG TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Maxillofac Surg* 2004; 62:527-34.

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 72, n. 10, p.1938-1956, out. 2014

RUGGIERO, Salvatore L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 67, n. 5, p.2-12, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>.

RUGGIERO, Salvatore L; WOO, Sook-bin. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Dental Clinics Of North America**, [s.l.], v. 52, n. 1, p.28-111, 2008.

RUGGIERO, Salvatore.L.Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1218, n. 1, p. 38-46, 2011.

SAAD, F. et al. Long-Term Efficacy of Zoledronic Acid for the Prevention of Skeletal Complications in Patients With Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. **Jnci Journal Of The National Cancer Institute**, [s.l.], v. 96, n. 11, p.879-882, 1 jun. 2004. Oxford University Press (OUP)

SAMPAIO, Felipe Cavalcanti; VELOSO, Heloisa Helena Pinho; BARBOSA, Danielle do Nascimento. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. **Revista da Faculdade de Odontologia**, Porto Alegre, v. 51, n. 1, p.31-38, abr. 2010.

SCHIODT, Morten et al. Existing data sources for clinical epidemiology: Scandinavian Cohort for osteonecrosis of the jaw – work in progress and challenges. **Clinical Epidemiology**, [s.l.], p.107-116, jan. 2015.

TARTAROTI, Natalia Carolina Aguiar. **Efeito de diferentes concentrações de denosumab sobre a viabilidade, proliferação e migração de fibroblastos em cultura**. 2016. 91 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2016.

VESCOVI, Paolo et al. Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. **Oral Oncology**, [s.l.], v. 47, n. 3, p.191-194, mar. 2011

VIANA, Mariana Vitória Gomes et al. Considerações clínicas sobre o uso do L-PRF na terapêutica de osteonecrose medicamentosa dos maxilares: relato de caso. **Brazilian Journal Of Health Review**, [s.l.], v. 2, n. 4, p.3318-3327, 2019. Brazilian Journal of Health Review

WYNGAERT, Tim van Den et al. RANK ligand inhibition in bone metastatic cancer and risk of osteonecrosis of the jaw (ONJ): non bis in idem?. **Supportive Care In Cancer**, [s.l.], v. 19, n. 12, p.2035-2040, 4 jan. 2011

ZIRK, Matthias et al. The impact of surgical intervention and antibiotics on MRONJ stage II and III – Retrospective study. **Journal Of Cranio-maxillofacial Surgery**, [s.l.], v. 45, n. 8, p.1183-1189, ago. 2017