

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Cláudia Geraldo Cardoso

Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Relato de Caso presente no
Núcleo de Odontologia Hospitalar NOH/ HU/ UFSC/EBSERSH

Florianópolis

2022

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIA E SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA

Cláudia Geraldo Cardoso

Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Relato de Caso presente no
Núcleo de Odontologia Hospitalar NOH/HU/UFSC/ EBSERSH

Trabalho de Conclusão do Curso de
Odontologia do Centro de Ciências e
Saúde da Universidade Federal de Santa
Catarina.

Orientadora: Prof^a Aira Maria Bonfim
Santos Dra

Florianópolis

2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC

CARDOSO, CLAUDIA

Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Relato de
Caso presente no Núcleo de Odontologia Hospitalar
NOH/HU/UFSC / CLAUDIA CARDOSO ; orientadora, Prof^a. Dra.
Aira Maria Bonfim Santos, 2022.

71 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências
da Saúde, Graduação em Odontologia, Florianópolis, 2022.

Inclui referências.

1. Odontologia. 2. Osteonecrose Medicamentosa . 3.
Bisfosfonatos . 4. Denosumab. 5. Odontologia . I. Bonfim
Santos, Prof^a. Dra. Aira Maria . II. Universidade Federal
de Santa Catarina. Graduação em Odontologia. III. Título.

Cláudia Geraldo Cardoso

Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Relato de Caso presente no Núcleo de
Odontologia Hospitalar NOH/HU/UFSC/ EBSERSH

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de
“Cirurgiã-dentista “e aprovado em sua forma final pelo Curso Odontologia.

Florianópolis, 25 de novembro de 2022

Prof^a., Dra. Gláucia Santos Zimmermann
Coordenadora do Curso

Banca examinadora

Prof^a. Dra. Aira Maria Bonfim Santos
Orientadora
UFSC

Prof^a, Dra. Karin Berria Tomazelli
Avaliador
UFSC

Prof.^a, Dra. Riéli Elis Schulz
Avaliador
UFSC

Florianópolis 2022

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao doce e amável **Espirito Santo de Deus**. Meu fiel amigo, meu conselheiro, meu ajudador e meu consolador que esteve comigo nos dias lutas e nos dias de vitórias, colocou pessoas maravilhosas em minha vida que me ajudaram e me incentivaram a continuar. A Ele toda honra, glória e Louvor.

Agradeço, ao meu esposo **Jefferson Cardoso**, pelo amor, paciência e cuidado que teve comigo durante esses últimos anos de faculdade, sempre me apoiando em tudo e me dizendo todos os dias que tudo é possível.

Agradeço ao meu pai **Moisés Antônio Geraldo**, que sempre acreditou em mim, que mesmo nos momentos mais difíceis da minha jornada acadêmica não desistiu de me apoiar, de me incentivar e de acreditar nesse sonho como se fosse dele.

Agradeço a minha mãe **Dulcilene da Rosa**, pela preocupação, por ter um coração generoso, e por sempre desejar o melhor pra mim.

Agradeço a minha filha **Lorena Geraldo Cardoso**, que nesse dia em que eu escrevo completa um ano de vida. Você me mostra todos os dias o quanto a vida é linda, e o seu sorriso me dá mais energia para superar os desafios que a vida trás.

Agradeço minha dupla **Michelle Coleta** por ser uma amiga incrível, compreensiva e amorosa, obrigada por tudo você foi um anjo na minha vida.

Agradeço a minha Orientadora **Aira Bonfim**, por ter aceito o convite para me orientar. Obrigada pela paciência e carinho comigo.

*“Se não tiver amor, nada serei”.
(1 Coríntios 13)*

RESUMO

A Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM) é definida clinicamente pela exposição de osso necrótico ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral e/ou extraoral na região maxilofacial, que persiste por mais de oito semanas sem cicatrizar, em pacientes que estão ou estiveram em tratamento com terapia antirreabsortiva isolada ou em combinação com medicamentos antiangiogênicos, e sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares. Esse estudo pretende obter, de forma atualizada na literatura, os medicamentos relacionados que podem causar a ONMRM. A etiologia da ONMRM e patogênese, assim como modalidades de diagnóstico e tratamentos. E exemplificar com 1 relato de casos presente no Núcleo de Odontologia Hospitalar (NOH) do HU/UFSC/ EBSERSH. Este estudo auxiliará na conscientização e orientação aos cirurgiões dentistas (CD), quanto aos cuidados com pacientes que irão fazer uso ou que utilizam esses medicamentos, assim como ficarem atentos para o diagnóstico precoce e tratamentos da ONMRM. A implementação de triagem odontológica e medidas odontológicas adequadas reduziu o risco de ONMRM quando comparados a pacientes que não foram submetidos a medidas preventivas odontológicas. Sendo assim, é de extrema importância, que os CDs estejam preparados para atender esses pacientes e se não estiverem, devem encaminhar para o CD especialista.

Palavras-chave: bisfosfonatos; osteonecrose dos maxilares; osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a condition that is clinically defined by the exposure of necrotic bone or bone that can be probed through an intraoral and/or extraoral fistula in the maxillofacial region. The required condition is that the disease persists for more than eight weeks without signs of healing, in patients who are or have been treated with antiresorptive therapy alone or in combination with antiangiogenic drugs, and with no history of radiation therapy to the jaws or metastatic disease to the jaws. This study aimed to review the literature regarding the drugs related to MRONJ and to report a clinical case of this condition. The etiology of MRONJ and pathogenesis, as well as diagnostic and treatment modalities. And exemplify with 1 case report present in the Hospital Dentistry Service of the Professor Polydoro Ernani de São Thiago University Hospital at the Federal University of Santa Catarina - HU/UFSC/EBSERH (Brazil). This study will help raise awareness and guidance to dental surgeons (DDS) regarding the care of patients who will use or use these drugs, as well as be aware of the early diagnosis and treatments of MRONJ. The implementation of dental screening and adequate dental measures reduced the risk of MRONJ when compared to patients who did not undergo dental preventive measures. Therefore, it is extremely important that the DDS are prepared to care for these patients and if they are not, they should refer them to a specialist DDS.

Keywords: bisphosphonates; osteonecrosis of the jaws; drug-related osteonecrosis of the jaws.

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1 – Indicações primárias e informações de dosagem para alguns dos BFs atualmente disponíveis | 17 |
| Tabela 2 – Estágios e descrição clínica da ONMRM | 23 |
| Tabela 3 – Estágios e Estratégias de Tratamento da ONMRM..... | 41 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Exposição de tecido ósseo necrosado e nódulo de na mucosa labial superior | 47 |
| Figura 2 - Osso necrótico exposto em mucosa alveolar vestibular..... | 48 |
| Figura 3 - Pós-operatório de 67 dias, a área cirúrgica epitelizada. Exposição óssea em região de alvéolo mesial | 48 |
| Figura 4 - Prótese provisória bucomaxilo obturadora acrílica..... | 49 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|-------|---|
| AAOMS | Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais |
| BFs | Bisfosfonatos |
| BRONJ | Osteonecrose dos maxilares relacionada aos Bisfosfonatos |
| CD | Cirurgião Dentista |
| DMAB | Denosumab |
| EREs | Eventos Relacionados ao Esqueleto |
| IV | Intravenoso |
| HBO | Oxigênio Hiperbárico |
| HU | Hospital Universitário |
| LLLT | Terapia com Laser de Baixa Intensidade |
| NOH | Núcleo de Odontologia Hospitalar |
| ONMRM | Osteonecrose dos maxilares relacionada aos medicamentos |
| ONM | Osteonecrose Medicamentosa |
| OPG | Osteoprotegerina |
| RANK | Ativador do Receptor do Fator Nuclear Kappa-Beta), |
| RANKL | Ativador do Receptor Ligante do Fator Nuclear kappa-Beta) |
| RC | Ressonância Magnética |
| TC | Tomografia Computadorizada |
| TCFC | Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |
| VEGF | Fator de Crescimento Endotelial Vascular |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO..... | 13 |
| 2 | REVISÃO DE LITERATURA..... | 15 |
| 2.1 | MEDICAMENTOS RELACIONADOS A ONMRM | 15 |
| 2.1.1 | Bisfosfonatos..... | 15 |
| 2.1.2 | Denosumab..... | 18 |
| 2.1.3 | Romosozumab..... | 20 |
| 2.1.4 | MedicamentosAntiangiogênicos..... | 20 |
| 2.2 | OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS..... | 21 |
| 2.2.1 | Patogênese e Fisiopatologia da ONMRM..... | 24 |
| 2.2.2 | Fatores de risco para ONMRM..... | 27 |
| 2.2.3 | Epidemiologia da ONMRM..... | 30 |
| 2.3 | EXAMES RADIOGRÁFICOS PARA ONMRM..... | 32 |
| 2.4 | PREVENÇÃO DA ONMRM..... | 33 |
| 2.4.1 | Antes do Início da terapia Medicamentosa..... | 34 |
| 2.4.2 | Drug Holidays Para Procedimentos Odontológicos invasivos..... | 35 |
| 2.4.3 | Pacientes Assintomáticos Recebendo Terapias antirreabsortivas..... | 36 |
| 2.5 | TRATAMENTO PARA ONMRM..... | 37 |
| 2.5.1 | Tratamentos não cirúrgicos..... | 37 |
| 2.5.1.1 | Terapias adjuvantes..... | 38 |
| 2.5.2 | Tratamentos Cirúrgicos..... | 39 |
| 3 | OBJETIVOS..... | 43 |
| 3.1 | Objetivo Geral..... | 43 |
| 3.2 | Objetivos Específicos..... | 43 |
| 4 | RELATO DE CASO..... | 44 |
| 5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 50 |
| | REFERÊNCIAS..... | 53 |
| | ANEXO A - ATA DA DEFESA..... | 72 |
| | ANEXO B - Parecer consubstanciado CEPESH-UFSC..... | 73 |

1.INTRODUÇÃO

A desregulação da remodelação óssea é a principal causa de quase todas as osteopenias. Assim, medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, são de grande importância clínica no tratamento de uma variedade de distúrbios ósseos. Esses medicamentos são usados para controlar a desregulação dos osteoclastos e efetivamente reduzem a atividade osteoclástica. Possuem grande importância clínica no tratamento de uma variedade de distúrbios ósseos, como a osteoporose, câncer ósseo metastático, e eventos relacionados ao esqueleto (EREs) (BARTL et al., 2007).

Marx (2003) relatou o primeiro caso de osteonecrose dos maxilares relacionados ao uso dos antirreabsortivos bisfosfonatos (BRONJ), no qual descreveu um caso de necrose avascular da mandíbula em um paciente tratado com pamidronato (Aredia) e zoledronato (Zometa), desde então numerosos casos foram relatados em todo o mundo.

No ano de 2014, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) propuseram o termo Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (ONMRM). Essa mudança se justifica para acomodar o crescente número de casos de osteonecrose envolvendo a maxila e mandíbula associada aos bisfosfonatos (BFs), Denosumab (DMAB), e terapias antiangiogênicas. Em 2022, em seu mais recente guiderline a AAOMS acrescentou o medicamento antirreabsortivo Romosozumab. (RUGGIERO et al., 2014; Ruggiero et al., 2022).

Clinicamente a ONMRM se apresenta como osso alveolar exposto que pode ocorrer espontaneamente ou após um procedimento odontológicos invasivos, como exodontias, cirurgia periodontal, apicectomias ou colocação de implantes dentários (NEVIASER et al., 2008; LEE; SEIBEL, 2008). A ONMRM é definida como uma área de osso exposto, ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extra oral que persiste por mais de oito semanas na mandíbula ou maxila, em um paciente tratado com antirreabsortivos ou agentes antiangiogênicos. que não tem histórico de radioterapia nos maxilares e doença metastática óbvia nos maxilares (RUGGIERO et al., 2009; RUGGIERO et al., 2014).

Antes de iniciar o tratamento com esses medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos que são prescritos pelo médico, é importante o paciente passar por um exame clínico completo da cavidade bucal, realizado pelo cirurgião dentista (CD). Uma boa saúde bucal deve ser alcançada, com a realização de todos os

procedimentos invasivos necessários, prévio ao início da terapia medicamentosa. É de extrema importância o conhecimento da ocorrência da ONMRM em Odontologia, pois o CD está em uma condição importante, porque pode identificar a ONMRM até mesmo antes do paciente queixar-se, já que alguns casos são assintomáticos (Ruggiero et al., 2007; COSSÍO et al., 2008).

2.0 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 MEDICAMENTOS RELACIONADOS A ONMRM

Os medicamentos antirreabsortivos tem sido prescrito pela comunidade médica para o tratamento de doenças ósseas, como a osteoporose e doenças ósseas malignas. A osteoporose representa um importante problema de saúde pública com grande impacto na morbidade e mortalidade, especialmente em mulheres na pós-menopausa. Os medicamentos antirreabsortivos exercem eficácia comprovada na redução do risco de fratura na coluna, quadril e outros locais esqueléticos não vertebrais, e também têm sido associados a uma diminuição significativa na morbidade e aumento na sobrevida na osteoporose. Essas drogas, também, são a intervenção farmacêutica de escolha para a prevenção de EREs em pacientes com doença óssea maligna. São provavelmente benéficos em qualquer doença tumoral metastática para o osso. Entretanto, nos últimos anos tem sido relatado na literatura um efeito colateral grave, a ONMRM, que pode ocorrer devido ao uso dessas drogas antirreabsortivas (WANG; GOODGER; POGREL, 2003; BRANDÃO; MACHADO; ACURCIO, 2012; COLEMAN; MCCLOSKEY, 2011).

2.1.1 Bisfosfonatos

Os BFs constituem um grupo de agentes farmacológicos sintetizados pela primeira vez na década de 1880, mas desenvolvidos nos últimos 40 anos para diagnóstico e tratamento de distúrbios ósseos e anomalias do metabolismo do cálcio. A primeira aplicação médica de um BFs foi publicada no Lancet em 1969. Um bebê de 16 meses, diagnosticado com miosite ossificante progressiva, foi tratado com sucesso com etidronato oral para inibir a calcificação extra-óssea (BASSETT et al., 1969; BARTL et al., 2007). Posteriormente, Fleisch e colaboradores (1970) demonstraram, por meio de experimentos com animais, que os BFs inibem a reabsorção óssea osteoclástica e, assim, atingem um balanço positivo de cálcio.

Durante os últimos 30 anos, novos BFs mais potentes foram desenvolvidos. Estes têm sido amplamente aplicados na medicina, particularmente nas áreas de osteologia, ortopedia, cirurgia, bem como em hematologia e, particularmente, em

oncologia. Os BFs são atualmente os principais fármacos usados no tratamento da osteoporose pós-menopausa e representam a terapia de primeira linha na maioria dos pacientes. As aplicações mais recentes de BFs incluem sua administração para prevenção de metástases ósseas (administradas durante quimioterapia adjuvante) (BARTL et al., 2007).

Os BFs são frequentemente administrados por via oral para prevenir ou tratar doenças como a osteoporose e doença de Paget. Sendo a via de administração intravenosa prescrita no tratamento de mieloma múltiplo, hipercalemia e metástases ósseas de tumores malignos de tecidos moles, como câncer de mama, próstata e de pulmão (BARTL et al., 2007; RUGGIERO, 2010). (BARTL et al., 2007; RUGGIERO, 2010).

Do ponto de vista farmacológico, os BFs podem ser subdivididos em dois grupos, um grupo menos potente de moléculas que não contêm nitrogênio, e outro grupo de agentes muito potentes que contêm nitrogênio. Os BFs que não contêm nitrogênio causam a morte celular citotóxica do osteoclasto, enquanto os que contêm nitrogênio também induzem a apoptose dos osteoclastos através da inibição seletiva de enzimas, ambos resultando na redução da reabsorção óssea. Os BFs contendo nitrogênio possuem propriedades antineoplásicas, e eles podem interferir na capacidade metastática das células cancerígenas, induzir apoptose e inibir seu crescimento (SANTINI et al., 2003).

A ação terapêutica mais importante dos BFs é a inibição da reabsorção óssea, que começa dentro de 1 a 2 dias após a administração, independentemente da via e frequência de administração. Eles são distribuídos no corpo através da corrente sanguínea, armazenados nos ossos e excretados inalterados pelos rins. A absorção intestinal dos BFs é mínima, varia de <1 a 3%. Os BFs do plasma ligam-se ativamente à superfície dos ossos, especialmente nas lacunas de reabsorção onde estão ligados ao cálcio. A quantidade de deposição depende da extensão da superfície de reabsorção do osso disponível. BFs exibem uma afinidade muito forte por cristais de hidroxiapatita. Ao contrário do sangue (meia-vida de 1-15 horas), a meia-vida na superfície do osso varia de 150 a 200 horas; mas uma vez dentro do osso, e após a lacunas de reabsorção ter sido preenchida pelos osteoblastos, os BFs permanecem aderidos por anos no osso. Os BFs se acumulam na matriz óssea e alteram o mecanismo de reabsorção e remodelação óssea. Durante a remodelação óssea os osteoclastos reabsorvem o osso e ingerem o BFs, resultando em apoptose dos

osteoclastos. Isto leva a redução no número de osteoclastos e consequentemente na redução da reabsorção óssea (FLEISCH, 1998; RUSSELL et al., 2007; BARTL et al., 2007; MARX, 2011; RUGGIERO et al., 2014; REICH et al., 2015; THUMBIGERE et al., 2016).

Tabela 1 - Indicações primárias e informações de dosagem para alguns dos BFs atualmente disponíveis.

| BFs (Nome proprietário, fabricante) | Indicação primária | Contém nitrogênio | Dose | Via de administração | Potência relativa |
|---|--------------------|-------------------|-------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Etidronato (Didronel, Procter e Gamble) | Doença de Paget | Não | 300-750mg diariamente e por 6 meses | Oral | 1 |
| Tiludronato (Skelid, Sanofi-aventis) | Doença de Paget | Não | 400mg diariamente e por 3 meses | Oral | 50 |
| Alendronato (Fosamax, Merck) | Osteoporose | Sim | 10mg / dia; 70mg / semana | Oral | 1,000 |
| Risedronato (Actonel, Procter e Gamble) | Osteoporose | Sim | 5mg / dia; 35mg / semana | Oral | 1,000 |
| Ibandronato (Boniva, Roche) | Osteoporose | Sim | 2,5mg / dia; 150mg / mês | Oral | 1,000 |
| Pamidronato (Aredia, Novartis) | Metástases ósseas | Sim | 90mg / 3 semanas | Intravenoso | 1,000-5,000 |
| Zoledronato (Zometa, Novartis) | Metástases ósseas | Sim | 4mg / 3 semanas | Intravenoso | 10,000+ |
| Zoledronato (Reclast, Novartis) | Osteoporose | Sim | 5mg / ano | Intravenoso | 10,000+ |

Fonte: Adaptado* Livro Oral and Intravenous Bisphosphonate – Induced Osteonecrosis of the Jaws. MARX, p.30, 2011.

De acordo com Bartl et al., (2007) alguns BFs podem ter efeitos no sistema imunológico pois estimulam a produção de citocinas por macrófagos e outras células imunocompetentes. Há também uma diminuição significativa no número de linfócitos

circulantes, especialmente células natural killer e linfócitos T CD4 e CD8 positivos. Essa diminuição é provavelmente causada por um aumento de reagentes de fase aguda, como proteína C reativa, IL-6 e TNF α . Em contraste, o ibandronato estimula um aumento moderado de linfócitos em 10 horas, enquanto o clodronato não tem efeito aparente. Bartl et al., (2007) também afirmam que tanto os estudos in vivo quanto os in vitro demonstraram as ações antiangiogênicas dos BFs em altas concentrações. O mecanismo de inibição de células endoteliais presumivelmente inclui a regulação negativa de integrinas e receptores de laminina. Possivelmente, ações negativas sobre fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGFs) também estão envolvidas. O enriquecimento da superfície óssea e as combinações com agentes quimioterápicos como os taxanos aumentam a ação antiangiogênica dos BFs.

Segundo Diel et al., (1998), os BFs parecem desacelerar a taxa de crescimento do tumor por inibir a transdução de sinal intracelular, o que estimula a apoptose, ou seja, um efeito antiproliferativo. Este efeito apoptótico do pamidronato foi demonstrado em células de mieloma humano. Há indícios de que os BFs interferem no estabelecimento de metástases ósseas e provavelmente também viscerais. Monkkonen et al., (2006) em um estudo in vitro destacaram o efeito tóxico direto dos BFs modernos nas células tumorais levando à apoptose. Para Roelofs et al., (2006) os BFs também previnem a adesão do câncer ao osso por seu efeito inibitório na prenilação de proteínas. Bartl et al., (2007) afirmam que os BFs juntamente com os agentes quimioterápicos padrão induziram um maior grau de toxicidade e apoptose de células tumorais do que a alcançada pela quimioterapia sozinha.

De acordo com OTTO (2015), de modo geral os BFs são bem tolerados. Seus efeitos colaterais são poucos e dependentes da via de administração. Entretanto, podem causar ONMRM, um efeito colateral grave que ocorre predominantemente em pacientes que receberam administrações intravenosas de BFs.

2.1.2 Denosumab

O DMAB trata-se de um anticorpo totalmente humanizado que foi desenvolvido para bloquear a ligação de RANKL (ativador do receptor ligante do fator nuclear kappa-Beta) para RANK (ativador do receptor do fator nuclear Kappa-Beta), unidades reguladoras de modelação óssea, inibindo a função dos osteoclastos e a

reabsorção óssea associada. Essa inibição dos osteoclastos dificulta a degeneração óssea, aumenta a densidade do osso e reduz o risco de fratura. É amplamente utilizado para o tratamento de doença óssea metastática, osteoporose e são eficientes no tratamento de tumores de células gigantes do osso e displasia fibrosa. (RUGGIERO et al., 2014; FIZAZI et al., 2011; STILVA; BRANCO et al., 2012; HANLEY et al., 2012; BARON; FERRARI; RUSSELL, 2011).

De acordo com Bartl et al., (2007) o sistema de citocinas RANK/RANKL/Osteoprotegerina desempenha um papel fundamental na regulação e no “acoplamento” nos processos de remodelação. A osteoprotegerina (OPG) é um membro importante da família do receptor do fator de necrose tumoral que é produzida pelos osteoblastos e que bloqueia a diferenciação dos osteoclastos das suas células precursoras e, assim, inibe a reabsorção do osso. RANKL e seus receptores RANK e OPG são os principais componentes da regulação das unidades de remodelação. O RANKL, é o principal estímulo para a maturação dos osteoclastos e é essencial para a sobrevivência dos osteoclastos. Assim, um aumento na expressão de RANKL leva diretamente ao aumento da reabsorção e perda de osso. O RANKL também é produzido por células osteoblásticas e por linfócitos T ativados. Seu receptor específico RANK está localizado nas membranas superficiais dos osteoclastos. Cummings et al., (2009) afirmam que DMAB, foi desenvolvido para bloquear a ligação de RANKL a RANK. Dessa forma, a diferenciação e a atividade dos osteoclastos são inibidas e a reabsorção óssea é diminuída.

Ruggiero et al., (2022) afirmam que quando o DMAB (Prolia) é administrado por injeção subcutânea de 60mg a cada 6 meses, para osteoporose ou prevenção de EREs ocorre uma redução significativa no risco de fraturas ósseas. Já o DMAB (Xgeva) é eficaz na redução de eventos relacionados à doença óssea metastática de tumores, cuja a dose para administração é 120 mg mensalmente por via subcutânea. Esses medicamentos antirreabsortivos não se ligam ao osso e seus efeitos na remodelação óssea são diminuídos dentro de seis meses após a interrupção do tratamento. De acordo com BARON; FERRARI; RUSSELL, (2010) o DMAB é eliminado pelo sistema reticuloendotelial e tem meia-vida de 26 dias, não interferindo na função renal.

Para VAN DEN WYNGAERT et al., (2009) e HENRY et al., (2011) a interferência do DMAB no “acoplamento” entre osteoclastos e osteoblastos,

principalmente em altas dosagens, pode levar a um desequilíbrio na remodelação óssea. Isso poderia explicar as taxas semelhantes de ONMRM de pacientes que receberam DMAB ou zoledronato. Para ANASTASILAKIS et al., (2012) o sistema RANK/RANKL/OPG interfere não só na remodelação óssea, mas também no sistema imunológico e, portanto, pode causar efeitos imunomoduladores resultando em infecções atípicas.

De acordo com Yoneda et al., (2017) como o DMAB não é depositado no osso, os efeitos do DMAB são reversíveis. Essas propriedades farmacológicas do DMAB inicialmente levaram a supor que a ONMRM provavelmente não ocorreria com o tratamento com DMAB. No entanto, os pacientes tratados com DMAB também podem desenvolver ONMRM.

2.1.3 Romosozumab

De acordo com Saag et al., (2017), o Romosozumab é um novo anticorpo monoclonal usado para prevenção de fraturas em mulheres osteoporóticas. É administrado por via subcutânea, atua na remodelação óssea, aumentando a formação óssea e diminuindo a reabsorção óssea. Em um estudo randomizado e controlado, Saag et al., (2017), inscreveram 4.093 mulheres na pós-menopausa com osteoporose e fratura por fragilidade e aforam designadas romosozumab subcutâneo mensal (210 mg) por 12 meses. Neste estudo não foram identificados casos de ONMRM durante o período de tratamento com romosozumab. Mas o CD deve ficar atento a pacientes que fazem uso deste medicamento.

2.1.4 Medicamentos Antiangiogênicos

A angiogênese é um processo que envolve crescimento, migração e diferenciação de células endoteliais para formar novos vasos sanguíneos. Influencia favoravelmente o crescimento tumoral e a invasão tumoral dos vasos, resultando em metástase tumoral. A angiogênese requer a ligação de moléculas sinalizadoras, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), a receptores nas células endoteliais. Esta sinalização promove o crescimento de novos vasos sanguíneos. (RUGGIERO et al., 2014)

O receptor celular do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) desempenha um papel importante na progressão do câncer, porém, pode ser controlado por drogas antiangiogênicas. Esses medicamentos como o Bevacisumabe e sunitinib, possuem propriedades antiangiogênicas favoráveis à contenção tumoral, mas, por outro lado, podem comprometer a integridade dos microvasos. Isso pode levar à lesão do tecido ósseo, além de impedir a ação do VEGF, que pode ter efeitos deletérios diretos na diferenciação celular e na função óssea e, assim, causar uma falha no reparo de um trauma fisiológico, induzindo ONMRM. Há relatos na literatura de ONMRM em pacientes em terapia combinada com bevacizumabe e BFs contendo nitrogênio, no entanto, a inibição da angiogênese não foi relatada com DMAB (SIVOLELLA et al., 2013; YONEDA et al., 2017; RUGGIERO et al., 2014).

Diante desses eventos, diferentes diretrizes internacionais recomendam que os pacientes em tratamento com medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos exijam exame clínico oral e exames complementares em intervalos frequentes (HELLSTEIN et al., 2011).

2.2 OSTEONECROSE DOS MAXILARES RELACIONADA A MEDICAMENTOS

A ONMRM é definida clinicamente pela exposição de osso necrótico ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral e/ou extraoral na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas sem cicatrizar, em pacientes que estão ou estiveram em tratamento com terapia antirreabsortiva isolada ou em combinação com medicamentos antiangiogênicos, e sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática nos maxilares (RUGGIERO et al., 2014).

Entre as características clínicas da ONMRM, o osso necrótico exposto pode estar presente, e a extensão da exposição óssea pode variar consideravelmente, desde apenas pequenas bordas ósseas sobre alvéolos dentários até partes inteiras do osso maxilar. Além do osso necrótico exposto, a dor, o edema dos tecidos moles circundantes, as complicações como formação de abscessos e fraturas patológicas podem ocorrer. Quando ocorre superinfecção dos tecidos necróticos, os pacientes podem sofrer de dor intensa, mas, uma proporção significativa de pacientes não apresenta dor alguma. Em casos graves, infecções locais podem evoluir para

abscessos dos espaços profundos da cabeça e pescoço com características potencialmente fatais. Em casos raros, pode ocorrer formação de abscesso no cérebro secundárias à ONMRM e infecções sistêmicas sépticas. Um sintoma raro, mas típico, que ocorre apenas na mandíbula é o comprometimento da função do nervo alveolar inferior devido à ONMRM, muitas vezes referido como sintoma de Vincent ou dormência do queixo. (OTTO et al., 2012; MEHANNA; GODDARD, 2010; SODA et al., 2013; MATSUSHITA; KAMIGAKI; NAKAMURA, 2013; ASSAF et al., 2013)

Graves problemas funcionais e estéticos podem ser causados, como fraturas patológicas da mandíbula, comprometimento dos contornos faciais por extensa perda óssea, afrouxamento dos dentes, perda dentária e halitose devido à inflamação bacteriana. As consequências da ONMRM, como distúrbios de mastigação, mucosa oral ulcerada, dolorosa e inchada; tratos sinusais crônicos e desfiguração facial; fala, deglutição e alimentação prejudicadas, podem causar limitações na qualidade de vida dos pacientes, especialmente em estágios avançados, a qualidade de vida pode ter um grande impacto negativo (OTTO et al., 2013; PIESOLD; AL-NAWAS; GROTZ, 2006; SALDANHA et al., 2012; GROTZ; PIESOLD; AL-NAWAS, 2012; MIKSAD et al., 2011).

A apresentação clínica da ONMRM foi instituída pela AAOMS (2014) e pode ser descrita em até três estádios (tabela 2).

Tabela 2 - Estágios e descrição clínica da ONMRM

| Estágios da ONMRM | Descrição Clínica |
|-------------------|--|
| Em Risco | Nenhum osso necrótico aparente em pacientes assintomáticos que foram tratados com terapia antirreabsortiva IV ou oral. |
| Estágio 0 | <p>Pacientes sem evidência clínica de osso necrótico, mas que apresentam sintomas inespecíficos ou achados clínicos e radiográficos, tal como:</p> <p><u>Sintomas:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Odontalgia não explicada por causa odontogênica. • Dor óssea incômoda e dolorida na mandíbula, que pode irradiar para a região da ATM. • Dor sinusal, que pode estar associada à inflamação e espessamento da parede do seio maxilar. • Função neurossensorial alterada. <p><u>Achados clínicos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Afrouxamento dos dentes ou perda de dentes sem causa identificável. • Edema intraoral ou extraoral. <p><u>Achados radiográficos:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda ou reabsorção óssea alveolar não atribuível à doença periodontal crônica. • Alterações no padrão trabecular de osso esclerótico e ausência de osso novo nos alvéolos de extração. • Regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar e/ou o osso basilar circundante. • Espessamento/obscurecimento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição do tamanho do espaço do ligamento periodontal). |
| Estágio 1 | Osso exposto e necrótico ou fístula que sonda o osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção/inflamação. Esses pacientes também podem apresentar achados radiográficos mencionados para o Estágio 0 que estão localizados na região do osso alveolar. |
| Estágio 2 | Osso exposto e necrótico, ou fístula que sonda o osso, com evidência de infecção/inflamação. Esses pacientes são sintomáticos. Esses pacientes também podem apresentar achados radiográficos mencionados para o Estágio 0 localizados na região do osso alveolar. |
| Estágio 3 | Osso exposto e necrótico ou fístulas que sondam o osso, com evidência de infecção, e um ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Osso necrótico exposto se estendendo além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e osso zigomático). • Fratura patológica. • Fístula extraoral. • Comunicação oral antral/oral-nasal. • Osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio. |

Fonte: Adaptado* Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2022 Update. J Oral Maxillofac Surg. Ruggiero et al, p.3, 2022.

2.2.1 Patogênese e Fisiopatologia da ONMRM

Os medicamentos participantes conhecidos na etiologia da ONMRM são os agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos usados na terapia antitumoral e no tratamento de várias doenças. Esses medicamentos causam diminuição da capacidade de remodelação óssea. A remodelação óssea é um processo fisiológico de equilíbrio entre a deposição (atividade osteoblástica) e a reabsorção (atividade osteoclástica) desse tecido. Um processo patológico tende a se instalar quando ocorre o desequilíbrio entre essas atividades. (MELO et al., 2005; CLEZARDIN, 2013; BELL, 2008; RUGGIERO et al., 2014).

Otto e colaboradores (2010) alegam que, embora a patogênese da ONMRM ainda não esteja claramente elucidada, algumas teorias especulam sobre a patogênese dessa doença. Uma delas é que um potencial fator principal é a supressão excessiva da remodelação óssea dos maxilares, que ocorre após um acúmulo de BFs, inibindo a reabsorção óssea e induzindo a apoptose dos osteoclastos, isto pode resultar em necrose óssea. Além do efeito inibitório dos osteoclastos, os BFs também interagem com outros sistemas celulares dos tecidos duros e moles, especialmente os BFs contendo nitrogênio, que podem reduzir a atividade biológica e a viabilidade de osteoblastos, queratinócitos e fibroblastos. Mesmo que o turnover ósseo dos maxilares seja maior quando comparado com outros ossos, até o momento, não há evidências científicas de um acúmulo excessivo de BFs nos ossos maxilares ou de que a remodelação dos maxilares seja afetada em maior grau quando comparada a outros sítios ósseos.

Os BFs também interagem em diferentes níveis da angiogênese e podem reduzir o número de células, a capacidade de migração e a taxa de formação de colônias de células progenitoras endoteliais, que desempenham um papel fundamental para a neovascularização. Distúrbios e disfunções do citoesqueleto, bem como expressão gênica alterada, são relatados após incubação de BFs contendo nitrogênio. Por outro lado, a angiogênese durante a formação óssea não foi significativamente alterada pelos BFs. No entanto, a vascularização pode desempenhar um papel importante na patogênese da doença, especialmente no que

diz respeito à frequência de ocorrência na mandíbula e na maxila, mas não é provável que seja o fator chave na patogênese porque não se pode explicar por que apenas os maxilares são afetados, especialmente porque a maxila e mandíbula têm um padrão de vascularização completamente diferente. Os inibidores de neovascularização, como o anticorpo monoclonal bevacizumab e o inibidor de quinase sunitinib, tem como alvo a via de sinalização bioquímica do VEGF e diminuem a capacidade angiogênica, também podem estar relacionados com a patogênese da ONMRM (OTTO et al.,2010; WALTER et al., 2011; ZIEBART et al., 2013; PABST et al.,2014; CETINKAYA et al.,2008;).

Outras teorias afirmam que os BFs se ligam a hidroxiapatita em valores de pH neutros, e são liberados e ativados em meios ácidos. Clinicamente, os meios ácidos comumente ocorrem em infecções e durante a cicatrização de feridas após procedimentos cirúrgicos. Tais condições ocorrem mais frequentemente nos maxilares devido à frequência de infecções periodontais e periapicais e cirurgias dento-alveolares, principalmente exodontias. Assim, essas infecções podem levar à acidificação de áreas localizadas dos maxilares, resultando na liberação e ativação especialmente de BFs contendo nitrogênio em níveis potencialmente tóxicos que podem finalmente levar a ONMRM. Além disso, existem inúmeras provas clínicas de que as infecções locais desempenham um papel crucial na patogênese da ONMRM. Esses processos também podem ocorrer após úlceras e microtraumatismos ou mesmo “espontaneamente”, dependendo da duração da ingestão dos BFs e da via de administração, combinada com outros fatores de risco potenciais, como comorbidades e co-medicações. Os BFs também podem exercer toxicidade direta dos tecidos moles na mucosa oral, resultando em lesão da mucosa e exposição óssea dos maxilares, e retardar o reparo da mucosa após cirurgias dento-alveolares, podendo resultar em ONMRM (OTTO et al.,2010; REID; BOLLAND; GREY, 2007; LANDESBURG et al., 2008; RUSSELL et al.,2008; NANCOLLAS et al., 2006).

De acordo com Otto (2015), embora todas essas teorias possam desempenhar um papel na patogênese da ONMRM, nenhuma delas, isoladamente ou combinada, é capaz de fornecer respostas claras de como ocorre a patogênese da ONMRM (OTTO, 2015).

A fisiopatologia da doença ainda não foi totalmente elucidada. Muitos estudos mostram evidências de que a doença pode ser multifatorial. As hipóteses propostas

que tentam explicar a localização preferencial da ONMRM exclusivamente incluem remodelação óssea alterada ou supressão da reabsorção óssea, supressão da imunidade inata ou adquirida, deficiência de vitamina D, toxicidade de BFs nos tecidos moles, constante micro trauma, inflamação ou infecção e inibição da angiogênese (RUGGIERO et al., 2014).

Embora a extração dentária tenha sido realizada na maioria dos casos iniciais relatados de ONMRM, esses dentes geralmente apresentavam doença periodontal ou periapical existente. Estudos afirmam que a inflamação ou infecção bacteriana são suficientes para induzir ONMRM, pois identificaram bactérias das espécies de *Actinomyces Israelii*, em espécimes biopsiados de osso necrótico removido de pacientes com ONMRM. Esses estudos identificaram bactérias em combinação com fungos e vírus, que podem exigir mais terapias sofisticadas para combater os microrganismos do biofilme associado a ONMRM. Embora estudos em animais confirmem que uma medicação antirreabsortiva associada à inflamação ou infecção é necessária e suficiente para produzir ONMRM, nem todos os pacientes com infecções dentárias desenvolvem a doença (MELO et al., 2005; RUGGIERO; WOO, 2008; SOUZA et al., 2009; KOS et al., 2013; WAGNER et al., 2013; AGUIRRE et al., 2012; RUGGIERO et al., 2022).

Por ser considerada uma interrupção no suprimento vascular ou necrose avascular, a inibição da angiogênese pode ser considerada uma das principais hipóteses na patogênese da ONMRM. Experimentos *in vitro* mostraram consistentemente uma diminuição da angiogênese em resposta ao BF ácido zoledrônico. E estudos em pacientes com câncer tratados com esse medicamento foi observado níveis reduzidos de VEGF circulante. (ALLEN; BURR, 2009; YAMASHITA; MCCAULEY, 2012; WOOD et al., 2002)

Embora os BFs tenham como alvo principal os osteoclastos e se liguem à hidroxiapatita no osso, foi relatada toxicidade dos tecidos moles. Como os BFs são excretados renalmente após apenas algumas horas na circulação, sua concentração nos tecidos fora do osso é mínima. Não há relatos de toxicidade de tecidos moles com o uso de DMAB (RUGGIERO et al., 2014).

Pacientes oncológicos possuem o sistema imunológico comprometido, e quando estão em tratamento com quimioterapia e terapia com esteróides, combinado com drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas, podem apresentar alterações nos mecanismos de defesa do hospedeiro, impedindo a resposta imunológica adequada

e retardando a cicatrização de feridas bucais, podendo contribuir para o desenvolvimento do ONMRM (YAMASHITA; MCCAULEY, 2012; RUGGIERO et al., 2022).

2.2.2 Fatores de risco para ONMRM

Segundo Ruggiero et al. (2022) a ONMRM apresenta uma prevalência maior na mandíbula devido a sua remodelação óssea ser menor quando comparada à maxila, mas pode aparecer raramente em ambos os maxilares.

A ONMRM por uso de BFs contendo nitrogênio, é predominantemente em comparação com BFs não nitrogenados. E a administração intravenosa de BFs acarreta um risco maior de desenvolvimento da doença em comparação com BFs administrados por via oral que possuem uma incidência relatada de ONMRM muito baixa (MARX et al., 2005; RUGGIERO et al., 2004; THUMBIGERE et al., 2012).

O risco de desenvolver ONMRM é consideravelmente maior no grupo de pacientes com câncer do que no grupo de pacientes com osteoporose. Pacientes com câncer expostos ao BFs, possuem taxa de risco de <5%, e varia de 0% a 18%. Quando expostos ao DMAB, o risco varia de 0% a 6,9%. Pacientes com osteoporose tratados com BFs a taxa de risco varia de 0,02% a 0,05%, com DMAB varia de 0,04% a 0,3%, e com romosozumab foi de 0,03% a 0,05%. No entanto, dada a recente introdução do romosozumab como agente terapêutico, pesquisas adicionais serão necessárias para refinar sua associação e estimativa de risco para ONMRM. Os riscos entre pacientes osteoporóticos recebendo terapia antirreabsortiva continua a ser muito baixo, independentemente do tipo de droga (BFs, DMAB) ou esquema de dosagem. (GUARNERI et al., 2010; SAAD et al., 2012; SAAD et al., 2017; COSMAN et al., 2016; OTTO, 2015; RUGGIERO et al., 2022).

Segundo Ruggiero et al., (2014), medicamentos antiangiogênicos como sunitinibe e bevacizumabe também são considerados fatores de risco. Estes medicamentos quando administrados em adição aos medicamentos antirreabsortivos, são associados a um risco aumentado de ONMRM. Fusco et al., (2016) e Nicolatou-Galitis et al., (2018) afirmam que os medicamentos como radiofármacos (radium 223), moduladores seletivos de receptores de estrogênio (raloxifeno) e imunossupressores (metotrexato e corticosteróides) também são fatores de risco para ONMRM. No

entanto, mais estudos prospectivos controlados serão necessários para medir o risco de ONMRM associado a agentes não antirreabsortivos.

A cirurgia dentoalveolar é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento de ONMRM (RUGGIERO et al., 2022). Em um estudo de coorte Vahtsevanos et al., (2009), demonstraram, com a amostra de 1.621 pacientes, incluindo pacientes com câncer de mama, câncer de próstata ou mieloma múltiplo, tratados com zoledronato, ibandronato e pamidronato intravenosos, entre janeiro de 2000 e outubro de 2008 em que os dados analisados incluíram idade, sexo, tabagismo, doença de base, histórico médico e odontológico e doses administradas. A incidência de ONMRM foi de 8,5%, 3,1% e 4,9% em pacientes com mieloma múltiplo, câncer de mama e câncer de próstata, respectivamente. Pacientes com câncer de mama demonstraram um risco reduzido para o desenvolvimento de ONMRM. A análise multivariada demonstrou que o uso de próteses (2,02%), histórico de extração dentária (32,97%), ter recebido zoledronato (28,09%) foram associados a um risco aumentado de desenvolvimento de ONMRM. Tabagismo, periodontite e tratamento do canal radicular não aumentaram o risco de ONMRM em pacientes que receberam BFs. As conclusões deste estudo validaram extrações dentárias e uso de próteses como fatores de risco para o desenvolvimento de ONMRM. Ibandronato e pamidronato nas dosagens e frequências utilizadas neste estudo parecem apresentar um perfil medicamentoso mais seguro em relação à complicação da ONMRM. No entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados para validar esses resultados. Em um estudo de Saad et al., (2012), 5.723 pacientes com metástases ósseas foram aleatoriamente designados para receber DMAB (120 mg) ou O BFs ácido zoledrônico (4 mg) a cada 4 semanas. Os exames orais no estudo foram realizados pelos investigadores no início do estudo e a cada 6 meses. Desses pacientes 89 (1,6%) foram diagnosticados com ONMRM, 37 (1,3%) receberam ácido zoledrônico e 52 (1,8%) receberam DMAB. A extração dentária foi relatada por 61,8% dos pacientes com ONMRM. Hallmer et al., (2018) projetaram e implementaram um estudo de coorte prospectivo, com cerca de 700 pacientes que estavam em uso de BFs IV devido a doenças metastáticas, ácido zoledrônico e ácido pamidrônico. E um número de cerca de 1.700 pacientes em altas doses de DMAB, devido a doenças metastáticas, durante o período de 2012-2015. Os resultados mostraram que o fator inicial mais comum para o desenvolvimento de ONMRM foi a extração do dente em

39 pacientes; 10 casos por periodontite marginal; 2 devido a periodontite apical e um após trauma de prótese e 3 ocorreram espontaneamente.

Dado que um tratamento comum de doença dentária inflamatória é a extração dentária, doenças dentárias pré-existentes podem confundir a relação entre extração dentária e risco de ONMRM, uma extração do dente pode expor a ONMRM em vez de ser o evento precipitante (OTTO, 2015). A colocação de implantes dentários, irritação de próteses mal ajustadas, tórus e exostoses maxilares, doença periodontal e periapical também estão relacionados ao risco de desenvolvimento de ONMRM, e também a ONMRM pode ocorrer de forma espontânea. (DURIE et al., 2005; MARX, 2003; POZZI et al., 2007; RIZZOLI, 2008; MAKII GUSA, 2009; RUGGIERO et al., 2014).

Idade e sexo são relatados de forma variável como fatores de risco. A maior prevalência na população feminina é provavelmente um reflexo da doença subjacente para a qual os agentes estão sendo prescritos como por exemplo, osteoporose e câncer de mama. A ocorrência de casos atendidos é maior em pacientes com idade acima de 55 anos, expostos a esses medicamentos (RUGGIERO et al., 2014). De acordo com Henedige et al., (2013), em uma revisão sistemática que estimou o risco de ONMRM entre crianças com osteogênese imperfeita, não foram identificados casos de ONMRM em uma amostra de 486 indivíduos tratados por 4,5 a 6,8 anos. Os autores afirmam que existem dados muito limitados que descrevem a ocorrência de ONMRM na população pediátrica para osteogênese imperfeita e outras condições. DUARTE et al., (2020) descreveram em uma revisão sistemática, que o risco de ONMRM entre aqueles sob a idade de 24 anos para várias condições tratadas com BFs, nenhum caso de ONMRM foi relatado. A qualidade geral dos estudos incluídos em ambas as revisões sistemáticas foi limitada pelo pequeno tamanho da amostra ou pela falta de fatores de risco relacionados à ONMRM.

Segundo Saad et al., (2012), as comorbidades como anemia (hemoglobina <10 g/dL) e diabetes podem estar associadas ao risco aumentado de ONMRM em pacientes com câncer.

O clínico deve determinar os fatores de risco da ONMRM antes do tratamento, a fim de prevenir o seu desenvolvimento. Embora existam casos clínicos que tenham relatado a doença após administração de medicamentos antirreabsortivos e antiangiogênicos, pesquisas baseadas em evidências sobre fatores de risco são escassas (RUGGIERO et al., 2022).

2.2.3 Epidemiologia da ONMRM

Otto (2015) afirma que as informações atualmente disponíveis sobre a prevalência de ONMRM são relativamente limitadas porque são derivadas principalmente de relatórios anedóticos, séries de casos de instituições únicas, relatórios esporádicos para a Food and Drug Administration e dados dos fabricantes de medicamentos. O diagnóstico de ONMRM muitas vezes não é confirmado por especialistas em saúde bucal. Além disso, esses dados são distorcidos por inconsistências nas definições, bem como por relatórios incompletos e possivelmente tendenciosos. Lazarovici et al., (2009), afirma que há uma grande subnotificação em relação ao desenvolvimento da ONMRM, seja pela leveza dos sintomas nos casos de estágios iniciais da doença e pela falta de consulta médica por parte dos pacientes ou pelo erro de diagnóstico por parte dos profissionais de saúde. Assim, dada a natureza das fontes de informação atuais, não é possível determinar com precisão as taxas de prevalência ou incidência de desenvolvimento ONMRM, e por isso apenas estimativas podem ser fornecidas.

Cerca de 20% da população geral tem mais de 60 anos nos países ocidentais e a expectativa de vida está aumentando continuamente. No geral, 20 a 30% das mulheres e 5 a 20% dos homens com 50 anos ou mais na população têm osteoporose, e aproximadamente 70% deles serão tratados em algum momento com BFs orais (alendronato ou risedronato) semanalmente. Esta crescente exposição aos BFs orais coloca mais pessoas em risco de desenvolver ONMRM, tornando-se um potencial e importante problema de saúde pública (BLEIBLER et al., 2013; PAZIANAS et al., 2007; OTTO, 2015)

Estudos realizados por Mavrokokki et al., (2007), entre paciente de cirurgias orais e maxilofaciais australianos em 2007, mostraram que a frequência de ONMRM em pacientes com osteoporose, principalmente aqueles em uso semanal de alendronato oral, foi entre 0,01 e 0,04% dos pacientes, e a frequência calculada subiu para 0,09 e 0,34% entre aqueles que foram submetidos a exodontias. Malden e Lopes (2011), realizaram no sudeste da Escócia, um estudo baseado em dados acumulados entre 2004 e 2009, concluíram que a prevalência de desenvolvimento espontâneo de

ONMRM foi de 0,017% e que a prevalência de ONMRM após a extração dentária foi de 0,03%. Em um estudo feito nos EUA Tennis et al., (2012), identificou membros por meio de códigos de diagnóstico de sinistros de seguro de saúde e identificou casos potenciais de ONMRM que foram confirmados por uma revisão de prontuários médicos. Apenas 2 dos 8.468 consumidores de BFs orais desenvolveram ONMRM, resultando em uma prevalência de apenas 0,023%. Em contraste, Sedghizadeh et al., (2009), realizaram um estudo retrospectivo realizado na Universidade do Sul da Califórnia entre 2002 e 2006 encontrou 9 pacientes diagnosticados com ONMRM de um total de 208 pacientes tratados com BFs orais.

Para Otto (2015) os dados de ONMRM em pacientes com câncer, parecem ser mais confiáveis em relação aos pacientes com osteoporose, pois são rastreados rotineiramente em centros médicos antes de cada administração de BFs IV que são feitas mensalmente, e esses pacientes têm maior acesso a consultas bucomaxilofaciais.

Segundo Tennis et al., (2012), a incidência de ONMRM entre pacientes com câncer em uso de BFs IV é entre 10 e 100 vezes maior do que a incidência entre pacientes osteoporóticos em um regime de BFs orais. E a ocorrência de ONMRM entre pacientes com mieloma múltiplo é maior do que entre pacientes com câncer de mama ou próstata. Um estudo prospectivo Bamias et al.,(2005), descreve 252 pacientes que estavam recebendo BFs IV e relatou uma incidência de 9,9% entre os pacientes com mieloma múltiplo, 2,9% entre os pacientes com câncer de mama e 6,5% entre os pacientes com câncer de próstata. Como esperado, a maioria dos pacientes que desenvolveram ONMRM tinha histórico de procedimentos odontológicos ou de uso de próteses. Thumbigere-Math et al., (2012) em um estudo retrospectivo com 576 pacientes, mostrou uma prevalência de 7,2% entre pacientes com mieloma múltiplo, 4,2% entre pacientes com câncer de mama e 2,4% entre pacientes com câncer de próstata. A maioria dos casos de ONMRM se desenvolveu após extrações dentárias.

Os primeiros relatos de ONMRM se desenvolvendo após exposição ao DMAB apareceu em 2010 (TAYLOR; MIDDLEFELL; MIZEN, 2010; AGHALOO; FELSENFELD; TETRADIS, 2010). Sendo que o estudo mais extenso foi realizado por Saad et al., (2012), em 5.723 pacientes com câncer. Esses pacientes foram aleatoriamente designados para receber DMAB ou ácido zoledrônico. Os eventos adversos orais foram determinados por um comitê independente e cego de

especialistas em odontologia. A incidência de ONMRM foi de 1,6% (89 pacientes), a maioria desenvolvido sob o uso de DMAB. A extração dentária foi relatada em 61,8% dos pacientes afetados. Segundo Lazarovici et al., (2009), as taxas de incidência ONMRM por DMAB pode ser semelhante ou até mais prevalente do que com BFs.

2.3 EXAMES RADIOGRÁFICOS PARA ONMRM

Os critérios para o diagnóstico de ONMRM são baseados na anamnese e exame físico. As técnicas de imagem não são um pré-requisito para o diagnóstico em si. No entanto, eles desempenham um papel importante para avaliar a extensão de necrose óssea, e para a detecção de fraturas patológicas. A imagem é de especial interesse na detecção de estágios iniciais de ONMRM, que não apresentam osso clinicamente exposto, correspondendo ao estágio 0 da doença. Além disso, a imagem pode ajudar a monitorar a progressão da doença e diferenciar entre ONMRM e lesão neoplásica (RUGGIERO et al., 2009; HUTCHINSON et al., 2010; ROCHA et al., 2012).

Segundo Otto (2015) atualmente, as radiografias periapicais e panorâmicas servem como ferramentas básicas valiosas e podem ser consideradas como uma modalidade primária para imagens de ONMRM. Técnicas radiológicas tomográficas como tomografia computadorizada (TC) ou tomografia computadorizada de feixe cônico (TCFC) podem fornecer informações tridimensionais da região de interesse. Na rotina clínica, a TC e a TCFC são amplamente utilizadas para obter mais informações tridimensionais da extensão da osteonecrose e esclarecer se há outros achados como fraturas patológicas ou sinais de sinusite. A ressonância magnética (RM) se supõe que possa auxiliar na detecção precoce e na avaliação da dimensão de uma lesão. Até o momento, não há evidências finais de que a RM seja superior à TC para mostrar a extensão da lesão ou detectar estágios iniciais da ONMRM. De qualquer forma, parece que a TC e a RM oferecem um amplo espectro de achados, mas muitas vezes não são muito específicos.

De acordo com Fleisher et al., (2010), entre os achados radiográficos no estágio 0 de ONMRM, pode-se observar, perda ou reabsorção óssea alveolar não atribuível à doença periodontal crônica, alterações no padrão trabecular osso denso, e nenhuma formação de osso novo nos alvéolos de extração, regiões de osteosclerose envolvendo o osso alveolar ou o osso basilar circundante,

espessamento ou obscurecimento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição do espaço do ligamento periodontal).

A imagem tridimensional pode identificar sequestro em formação ou totalmente formado e potencialmente diminuir a possibilidade de um procedimento cirúrgico. (HADAYA et al., 2018; WALTON et al., 2019).

2.4 PREVENÇÃO DA ONMRM

É de extrema importância que haja uma abordagem multidisciplinar para o tratamento de pacientes que vão iniciar ou já fazem uso de medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos. Essa abordagem inclui a consulta com um profissional de odontologia capacitado, capaz de fazer uma triagem odontológica adequada e dar início aos cuidados odontológicos adequados antes de iniciar a terapia medicamentosa, o que não apenas diminuiria a incidência de ONMRM, mas também proporciona uma saúde bucal ideal (RUGGIERO et al., 2014).

Segundo Ruggiero et al., (2014) estudos mostraram que a implementação de triagem odontológica e medidas odontológicas adequadas reduziu o risco de ONMRM quando comparados a pacientes que não foram submetidos a medidas preventivas odontológicas. Dimopoulos et al., (2009) encontraram uma diminuição estatisticamente significativa, de quase 3 vezes, na incidência de ONMRM em pacientes quando medidas preventivas foram aplicadas. Bonacina et al., (2011) não relataram nenhum novo caso de ONMRM em pacientes que receberam triagem odontológica e tratamento odontológico necessário antes de iniciar o tratamento com BFs IV. Vandone et al., (2012) observaram que a taxa de incidência de desenvolvimento de ONMRM foi reduzida em 50% em pacientes que foram rastreados e receberam atendimento odontológico preventivo antes de iniciar a terapia medicamentosa.

O planejamento do tratamento para pacientes que podem receber terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica deve incluir um exame completo da cavidade oral e uma avaliação radiográfica quando indicado. É importante identificar a infecção aguda e os locais de infecção potencial, realizar procedimentos cirúrgicos de alto risco, usando antibióticos pré e pós-operatórios e enxaguantes bucais antimicrobianos, principalmente fechar locais de extrações, para prevenir sequelas futuras que podem ser exacerbadas uma vez iniciadas as terapias medicamentosas.

Durante as avaliações clínicas e radiográficas o cirurgião dentista deve analisar se existe a presença de mobilidade dentária, doença periodontal, presença de fragmentos radiculares, cárie, patologia periapical, edentulismo e estabilidade da prótese. Além de realizar os tratamentos dentários necessários, o profissional deve orientar e motivar o paciente sobre a importância dos cuidados com a saúde bucal e saúde geral. E informar o paciente do baixo risco associado a essas terapias antirreabsortiva ou antiangiogênica, e do risco incorrido por não se submeter às medidas preventivas odontológicas recomendadas antes de consentir o tratamento medicamentoso (HINCHY et al., 2013; RUGGIERO et al., 2014; RUGGIERO et al., 2022).

2.4.1 Antes do Início da terapia Medicamentosa

As estratégias de prevenção pra pacientes oncológicos que irão iniciar o tratamento antirreabsortivo devem ser realizados em conjunto com o médico, com o cirurgião dentista e outros especialistas envolvidos no cuidado do paciente. Médicos oncologistas devem orientar seus pacientes sobre a importância da saúde bucal e a eficácia do tratamento odontológico profilático realizado pelo dentista para a prevenção da ONMRM. Dentes não restauráveis e aqueles com mau prognóstico devem ser extraídos. Outras cirurgias dento alveolares eletivas necessárias também devem ser concluídas neste momento. É aconselhável que a terapia antirreabsortiva seja adiada, se as condições sistêmicas permitirem, até que o(s) sítio(s) cirúrgico(s) tenham cicatrização óssea adequada. A profilaxia dentária, o controle da cárie, a odontologia restauradora conservadora e a os tratamentos endodônticos são fundamentais para manter os dentes funcionais. Os pacientes usuários de próteses totais ou parciais devem ser examinados em áreas de trauma da mucosa. Também é fundamental que os pacientes sejam educados quanto à importância da higiene dental e avaliações odontológicas regulares, e especificamente instruídos a relatar qualquer dor, inchaço ou osso exposto (SAAD et al., 2012; CAMPISI et al., 2020; HALLMER et al., 2018; VAHTSEVANOS et al., 2009; BETH-TASDOGAN; MAYER; HUSSEIN, 2017; MUCKE et al., 2016; YAROM et al., 2019).

Segundo Ruggiero et al., (2022), otimizar a saúde bucal ao longo do período de tratamento em pacientes com osteoporose antes de iniciar a terapia antirreabsortiva é de extrema importância. Portanto, pacientes que estão

programados para receber terapia antirreabsortiva para a prevenção de osteoporose assumem um risco significativamente menor de ONMRM. Os pacientes devem ser lembrados dos benefícios associados às terapias antirreabsortivas na prevenção de fraturas por fragilidade e um reconhecimento da rara ocorrência de ONMRM. GUZON et al., (2019) e MCCAULEY et al., (2020) afirmam que pacientes com osteoporose tem se negado a iniciar o tratamento antirreabsortivo devido ao risco de desenvolver ONMRM. As taxas de fratura de quadril nos Estados Unidos diminuíram a cada ano de 2002 a 2012 e, em seguida, atingiram níveis mais altos do que os projetados para 2013 a 2015, atribuíveis a uma “lacuna no tratamento da osteoporose”. Está claro que o benefício da prevenção de fraturas supera o risco de desenvolvimento de ONMRM em pacientes com osteoporose. Esse benefício é ainda mais favorável na população com câncer, onde os medicamentos estabilizadores ósseos melhoram significativamente a qualidade de vida e é prejudicial quando os antirreabsortivos são retidos devido a preocupações de segurança do ONMRM.

2.4.2 Drug Holidays Para Procedimentos Odontológicos Invasivos

De acordo com Ruggiero et al., (2009), a cessação da terapia medicamentosa, o drug holidays, tem como objetivo diminuir a prevalência de ONMRM após a realização de procedimentos odontológicos invasivos. E recomendou, a descontinuação de BFs orais por 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia odontológica invasiva, se as condições sistêmicas permitirem. Damm e Jones (2013) propuseram que um período de 2 meses sem drogas deve ser adequado antes de um procedimento odontológico invasivo, pois a maior parte da BFs seria extremamente baixa 2 meses após a última dose de uma BFs. Ruggiero et al., (2022) afirmam que, embora a prática de drug holidays tenha sido aceita e recomendada por várias sociedades internacionais, as evidências para apoiar ou refutar tais posições permanecem inconclusivas. De acordo com Ottesen, Schiodt, Gotfredsen (2020), a dificuldade em estabelecer ou refutar o drug holidays se deve à raridade da ONMRM nessas populações de pacientes. Portanto, como poucos eventos são relatados, os ensaios clínicos randomizados fornecem dados insuficientes para criar protocolos de tratamento sólidos. A preocupação da comunidade médica com a prática de drug holidays, é a perda de eficácia da terapia antirreabsortiva com o desenvolvimento de Eventos Relacionados ao Esqueleto (EREs) e fraturas por fragilidade óssea.

De acordo com Anastasilakis et al., (2017), afirmam que pode ocorrer um aumento rebote na reabsorção óssea após a descontinuação do DMAB, resultando em um risco aumentado de fraturas vertebrais. Segundo Cummings et al., (2017), se o DMAB for suspenso, o tempo e a duração do drug holidays deve ser otimizado para minimizar esse risco. A cirurgia dento alveolar planejada pode ser concluída entre 3 a 4 meses após a última dose de DMAB, quando o nível de inibição dos osteoclastos está diminuindo. Pode então ser reinstituído entre 6 a 8 semanas após a cirurgia. Esta estratégia de gestão minimiza a duração da pausa do fármaco, mantendo um ambiente favorável para a regeneração óssea.

2.4.3 Pacientes Assintomáticos Recebendo Terapias antirreabsortivas

Em pacientes assintomáticos recebendo terapias antirreabsortivas para câncer, manter uma boa higiene bucal e cuidados dentários é de suma importância na prevenção de doenças dentárias. Procedimentos cirúrgicos que envolvem trauma em osso devem ser evitados, se possível. Se um procedimento cirúrgico dentoalveolar for inevitável (por exemplo, dente fraturado, doença periodontal avançada), os pacientes devem ser informados dos riscos associados. O benefício de drug holidays permanece infundado neste cenário. Dentes não restauráveis podem ser tratados pela remoção das coroas e tratamento endodôntico das raízes remanescentes. Os dentes podem ser extraídos se necessário. A colocação de implantes dentários deve ser evitada no paciente oncológico recebendo medicamentos antirreabsortivos ou antiangiogênicos. (FREITAS et al., 2016; GELAZIUS et al., 2018; HOLZINGER et al., 2014; GRANATE et al., 2019).

Ruggiero et al., (2022) afirma que pacientes assintomáticos recebendo terapia antirreabsortiva para o tratamento da osteoporose, os dados presentes na literatura sobre o risco de desenvolver ONMRM ainda são limitados devido à falta de estudos prospectivos sólidos. Em geral, a cirurgia dentoalveolar eletiva não parece ser contraindicada em pacientes assintomáticos recebendo terapias antirreabsortivas.

Os relatos de ONMRM relacionada a implante dentário podem ser divididos na categoria precoce (desencadeada pela cirurgia do implante) ou tardia (desencadeada pela presença do implante) HOLZINGER et al., 2014; GIOVANNACCI et al., 2016; Kwon et al., 2014). Para Pogrel e Ruggiero (2018), a maioria das necroses

ósseas relacionadas a implantes dentários não estava relacionada à cirurgia inicial do implante, mas ocorreu tardiamente (> 12 meses) e muitas vezes em locais onde os implantes foram colocados antes do início da terapia com BFs. Ruggiero et al., (2022), sugerem que, embora não existam estudos referentes à ONMRM relacionadas a implante dentário associada a DMAB e a medicamentos antiangiogênicos considera-se que tenha um nível de risco semelhante a terapia com BFs. E que se os implantes dentários forem colocados, o consentimento informado deve ser fornecido para incluir o baixo risco de ONMRM, bem como a falha precoce e tardia do implante. O autor sugere ainda, que esses pacientes devem ser colocados em um cronograma regular de recall de longo prazo.

2.5 TRATAMENTO PARA ONMRM

2.5.1 Tratamentos não cirúrgicos

A terapia não cirúrgica concentra-se no controle da dor, controle de infecção secundária, e na educação do paciente quanto a higiene oral. Pacientes em estágio 1 os cuidados do osso exposto podem ser tratados com clorexidina e higiene oral melhorada para remover o biofilme da superfície óssea necrótica. A cirurgia pode não ser indicada na ausência de progressão da doença, com qualidade de vida adequada do paciente. Os pacientes do estágio 2 podem ter dificuldades com o tratamento local da ferida e podem precisar de antibióticos para controle dos sintomas. Aqueles pacientes que permanecem refratários ao tratamento não cirúrgico ou aqueles pacientes que não conseguem manter a higiene adequada podem se beneficiar da terapia cirúrgica. Na presença de sequestro ósseo em desenvolvimento ou estabelecido, a terapia não cirúrgica pode ser indicada até que haja a eliminação do sequestro de forma espontânea. A curetagem do osso necrótico exposto geralmente resulta no controle da doença. (RUGGIERO et al., 2014; HADAYA et al., 2018; AKRIVOULA et al.,2018; VARONI et al.,2021; COROPCIUC et al., 2017).

2.5.1.1 Terapias adjuvantes

A terapia adjuvante é o tratamento que é feito de maneira complementar ao tratamento não cirúrgico e tratamento cirúrgico de ONMRM. O primeiro objetivo da terapia adjuvante com ONMRM é aliviar a dor, reduzir a infecção/inflamação e estabilizar a progressão da doença com o fechamento da exposição óssea (VESCOVI, 2012).

Boykin e Baylis (2007) relataram que há benefícios no tratamento com a terapia adjuvante com oxigenoterapia hiperbárica (HBO), devido à melhora do fluxo vascular em tecidos duros e moles, devido a sua atividade antibacteriana pelos gradientes de oxigênio. Para Freiburger et al., (2007) a HBO também pode ser útil no tratamento da ONMRM devido à sua atividade bactericida contra espécies anaeróbicas com melhora de infecções necrosantes, edema, redução da inflamação, mobilização de células-tronco, angiogênese e proliferação celular. Vescovi e Nammour (2010), descreveram que o principal limite da OHB é sua contraindicação em pacientes oncológicos devido à presença de malignidade e doença óssea metastática e em pacientes acometidos por claustrofobia e/ou doenças otológicas ou pulmonares. Além disso, a OHB é sempre recomendada em combinação com a terapêutica médica ou cirúrgica e não isoladamente. Sendo assim, é difícil avaliar se os resultados clínicos obtidos são totalmente devidos à OHB ou aos outros tratamentos convencionais.

Agrillo et al., (2007) afirmam que o uso da terapia adjuvante com ozônio, tem efeitos positivos nos tecidos duros e moles, melhora do fluxo sanguíneo, e que o uso de ozônio combinado com terapia cirúrgica no manejo de ONMRM melhora a cicatrização de cavidades alveolares após extrações dentárias em pacientes que usaram BFs. De acordo com Ripamonti et al., (2009), os efeitos estimulados pelo uso do ozônio, representam uma possível ajuda para pacientes afetados por ONMRM, graças a sua ação antibacteriana e suas propriedades analgésicas.

Para Guzzardella et al.,2002; e Khandra et al.,2004, a terapia com laser de baixa intensidade (LLLT) melhora a cicatrização óssea em locais traumatizados e aumenta a mineralização durante o processo de regeneração óssea após a colocação de implantes dentários. Vescovi et al., (2008), avaliaram, 14 pacientes com ONMRM tratados com LLLT usando laser Nd:YAG (1,25 W e 15 Hz) e antibioticoterapia (2 g de amoxicilina e 1,5 g de metronidazol ao dia por 2 semanas), 9 tiveram cicatrização

completa da mucosa e 3 melhoraram sua sintomatologia. O sucesso clínico foi mantido em 12 pacientes (85,7%) durante 6 meses de seguimento. Scoletta et al., (2010) e Romeo et al., (2011) relataram, que na maioria dos pacientes com ONMRM, após 4 semanas de tratamento com LLLT, pode ser possível observar uma redução significativa de dor, edema, tamanho da exposição óssea, pus, fístulas e halitose. Para OTTO, 2015, o LLLT aparece como uma boa opção para prevenir e tratar a ONMRM representa um procedimento seguro e não invasivo, bem tolerado pelos pacientes e sem efeitos colaterais. E é recomendado tanto para pacientes com câncer quanto para pacientes não cancerosos e pode ser importante para casos de ONMRM que requerem tratamento não cirúrgico.

Segundo Ruggiero et al., (2022), o uso de outras estratégias de tratamento não cirúrgico, como plasma rico em plaquetas, hormônio da paratireoide e proteína morfogênica óssea. A eficácia dessas modalidades de tratamento deve ser estabelecida pesquisas adicionais e estudos controlados.

2.5.2 Tratamentos Cirúrgicos

A intervenção cirúrgica deve ser explorada e apresentada como uma opção de tratamento na tentativa de reduzir a progressão da doença com o reconhecimento de que a intervenção cirúrgica precoce pode prever resultados benéficos para os pacientes. O tratamento cirúrgico é muitas vezes uma opção necessária e com altas taxas de sucesso. Em pacientes que demonstram falha da terapia não operatória, a intervenção cirúrgica precoce é recomendada. É importante considerar que a ONMRM pode progredir ao longo do tempo. Além disso, adotar uma abordagem não cirúrgica da ONMRM não resulta uniformemente no sequestro do osso necrótico exposto com resolução da doença. (ABU-ID et al., 2008; ADORNATO; MORCOS; ROZANSKI, 2010; CARLSON, 2013; RISTOW et al., 2019).

A ressecção segmentar a mandíbula e a maxilectomia parcial são métodos eficazes para controlar a ONMRM. Esta abordagem pode ser aplicada a pacientes com os estágios 1, 2 e obrigatoriamente no estágio 3 da ONMRM. No estágio 3 da ONMRM, é necessário o realizar o desbridamento cirúrgico ou ressecção para paliação de infecção e dor a longo prazo, pois osso encontra-se necrótico, exposto e se estende além da região do osso alveolar podendo resultar em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oral antral ou oro-sinusal ou osteólise que se estende

até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio. Essas ressecções requerem margens além das bordas do osso necrótico para uma área de osso vital e sangrando. Independentemente do estágio 1,2 ou 3 da ONMRM, áreas de osso necrótico que são uma fonte constante de a irritação dos tecidos moles e o sequestro ósseo frouxo devem ser removidos ou recontornados para que a cicatrização dos tecidos moles possa ser otimizada. (RUGGIERO et al., 2022).

Consistente com os princípios cirúrgicos, o controle de comorbidades é fundamental no manejo da ONMRM. Pacientes fisiologicamente comprometidos, como aqueles com uma carga crescente de doença metastática à distância, podem não responder favoravelmente à ressecção de sua mandíbula osteonecrótica e podem ocasionalmente desenvolver doença refratária. A ressecção cirúrgica para ONMRM em pacientes com câncer metastático pode identificar metástases no espécime da mandíbula, embora em uma minoria de pacientes. O benefício de drug holidays para a intervenção cirúrgica de ONMRM não foi comprovado. (CARLSON; FLEISHER; RUGGIERO, 2013; ABU-ID et al., 2008; KYRGIDIS et al., 2008; CARLSON; BASILE, 2009; WUTZL et al., 2008; HENRY et al., 2014; PEDDI et al., 2013; JACKSON et al., 2014; RUGGIERO et al., 2022).

A Tabela 3 expressa os estágios da ONMRM e seu devido tratamento.

Tabela 3 – Estágios e Estratégias de Tratamento da ONMRM.

| Estadiamento da ONMRM | Estratégias de tratamento |
|---|---|
| Em risco – Nenhuma evidência clínica de osso necrótico | Nenhum tratamento indicado Educação paciente |
| Estágio 0 - Nenhuma evidência clínica de osso necrótico. Presença de achados clínicos inespecíficos, alterações radiográficas e sintomas. | Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos. |
| Estágio 1 - Osso exposto e necrótico ou fístula que sonda o osso em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção/inflamação. | Lavagem antibacteriana da boca Acompanhamento clínico trimestralmente Educação do paciente e revisão das indicações para a continuação da terapia com medicamentosa antirreabsortiva e antiangiogênica. |
| Estágio 2 - Osso exposto e necrótico, ou fístula que sonda o osso, com evidência de infecção/inflamação. Esses pacientes são sintomáticos. | Tratamento sintomático com antibióticos orais Lavagem antibacteriana oral Controle da dor Desbridamento para aliviar a irritação e infecção dos tecidos moles ao controle |
| Estágio 3 - Osso exposto e necrótico em pacientes com dor, infecção e uma ou mais das características seguintes: Osso exposto e necrótico que se estende além da região do osso alveolar (ex: ramo e bordo inferior da mandíbula, seio maxilar e osso zigomático), resultando em fratura patológica, fístula extra-oral, comunicação oral antral ou oro-sinusal ou osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio. | Lavagem antibacteriana da boca Antibioticoterapia e controle da dor Desbridamento cirúrgico ou ressecção para palição a longo prazo de infecção e dor Terapias adjuvantes <ul style="list-style-type: none"> • Oxigenoterapia Hiperbárica (HBO); • Ozonioterapia; • Laser de Baixa Intensidade (LLLT). |

Fonte: Adaptado* Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. J Oral Maxillofac Surg. Ruggiero et al, p.1949, 2014.

Ruggiero et al., (2014) e (2022) afirmam que o objetivo das terapias tanto operatórias e como as não operatórias, no tratamento da ONMRM, é a cura e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. As estratégias não operatórias podem ser úteis em todos os estágios da ONMRM, especialmente quando comorbidades significativas impossibilitam o tratamento cirúrgico. E também podem resultar na estabilização da

doença ou na cura em estágios iniciais. As decisões sobre a terapia cirúrgica versus não cirúrgica devem ser específicas do paciente e adaptadas às necessidades individuais. A relação risco versus benefício (incluindo qualidade de vida com sua sintomatologia atual), capacidade de realizar bons cuidados com a ferida para prevenir infecção e disseminação da doença, morbidade e um procedimento cirúrgico de grande porte, bem como função oral ou reabilitação dentária após ressecção marginal ou segmentar devem ser considerados.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Conhecer a etiologia, a patogênese e as modalidades de tratamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada à Medicamentos (ONMRM).

3.2 Objetivos Específicos

- Compreender a etiopatogenia da ONMRM
- Conhecer os medicamentos relacionados a ONMRM
- Descrever as modalidades atuais de diagnóstico da ONMRM
- Descrever as formas de tratamento existentes e suas indicações
- Relatar 1 caso clínico de ONMRM, atendido no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC.
- Compreender a importância do Cirurgião Dentista no conhecimento dessa doença.

4. RELATO DE CASO

Paciente sexo masculino, 67 anos, leucoderma, portador de diabetes mellitus tipo 2 há aproximadamente 15 anos. Diagnosticado com câncer de próstata desde 2013. Iniciou o uso do medicamento antirreabsortivo DMAB no ano de 2016. Em 2018, foi diagnosticado com metástase em coluna C7-T6, fez radioterapia paliativa e iniciando também Radium 223. Teve progressão da doença em calota craniana com contiguidade a região frontoparietal, sendo realizada radioterapia e quimioterapia em 2019.

Em setembro de 2021, buscou atendimento odontológico na Unidade Básica de Saúde em seu município de residência por sentir dor de dente. Ao exame físico o CD observa necrose óssea e encaminha-o para o Ambulatório de Estomatologia do Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC (NOH-HU/UFSC).

Paciente compareceu ao NOH em outubro de 2021, com queixa de dor, dificuldade de alimentação, odor fétido, dificuldade na fala e supuração frequentes. Relata que em 2019, percebeu o aparecimento de uma lesão em boca, apresentando dor e mobilidade dos dentes. Refere que foi possível retirar o dente 21 com as próprias mãos. Por conta da lesão óssea suspendeu o uso do DMAB.

Ao exame físico intrabucal observa-se tecido ósseo necrosado na região dos implantes dentários 11 e 12, exposição óssea vestibular e palatina na região entre os dentes 13 ao 22. Dentes e implantes envolvidos na exposição óssea com mobilidade grau 1. Na mucosa labial superior observa-se a presença de um nódulo de coloração rósea (Figura 1). Apresenta exposição de osso necrótico em mucosa alveolar na região dos dentes 24 a 26 (Figura 2). O exame radiográfico mostrou imagem radiolúcida localizada na região do 21 sugestiva de alvéolo dental por exodontia recente. Reabsorção horizontal/ vertical da crista óssea alveolar da maxila e mandíbula. Reabsorção fisiológica do processo alveolar nas áreas edêntulas. Discreta imagem radiopaca entre os implantes da região dos elementos dentais 12 e 11. Observam-se grandes espaços nodulares entre as trabéculas ósseas na mandíbula, abaixo dos ápices radiculares, com consequente dificuldade de visualização do canal da mandíbula correspondente. O laudo da tomografia computadoriza apresenta descrição semelhante ao exame radiográfico.

Frente ao quadro clínico, ainda nessa primeira consulta ao NOH, foi realizado tratamento com terapia adjuvante, com irrigação de água ozonizada 40mcg/ml da área de necrose óssea, e aplicação de gás de ozônio 8mcg/ml (8 pontos maxila por vestibular e 7 pontos por palatal).

Após 4 dias, o paciente retornou ao NOH para nova irrigação com água ozonizada 40mcg/ml da área de necrose óssea e nova aplicação de gás de ozônio 9mcg/ml (8 pontos maxila por vestibular e 7 pontos por palatal), além da aplicação de óleo de ozônio.

Após 7 dias, foi realizado irrigação com água ozonizada 60mcg/ml da área de necrose óssea, e aplicação de gás de ozônio 10mcg/ml (10 pontos maxila por vestibular e 7 pontos por palatal).

Após 10 dias, notou-se que o osso da região estava com menos sujidade e secreção, quando comparado à consulta anterior, além de apresentar coloração mais clara. Foi realizado nova irrigação com água ozonizada 60mcg/ml da área de necrose óssea e aplicação de gás de ozônio 10mcg/ml (10 pontos maxila por vestibular e 7 pontos por palatal).

Em dezembro de 2021, o paciente foi submetido ao tratamento cirúrgico de osteotomia para remoção do osso necrótico exposto em maxila na região dos elementos 13, 12, 11, 21, 22, 23, e 24,25 e 26.

A cirurgia foi realizada sob anestesia geral. Foi feito a exérese em bloco da área necrótica em maxila com extração dos elementos associados e debridamento ósseo. Foi coletado sangue para realizar Fibrina Rica em Plaquetas (PRF) e colocação na em região de ostectomia da maxila, no intuito de estimular a regeneração óssea. A sutura foi por 1ª intenção, com boa adaptação dos bordos da ferida. Não houve intercorrência no procedimento cirúrgico.

No primeiro dia de pós operatório (p.o.), houve presença de edema extra oral compatível com o procedimento cirúrgico. Ausência de sangramento ativo ou sinal de inflamação/infecção. O paciente apresentou boa evolução, com boa recuperação pós operatória, sob o uso de medicação p.o. prescrita: amoxicilina 875mg + clavulanato de potássio 125mg e metronidazol 500mg por 10 dias.

No pós operatório de 6 dias, paciente apresenta suturas em posição, com pouco de acúmulo de biofilme, mucosa hidratada, sem sinais de inflamação/infecção ou sangramento. Foi realizada a aplicação de laser com pontos de 1J/V/100mW na

região da ferida cirúrgica, e extra oral de 4J/IV/100mW em região de osso zigomático bilateral. Também, foi realizada a aplicação de gás de ozônio 10mcg/ml (10 pontos maxila por vestibular e 7 pontos por palatal).

No pós operatório de 11 dias, paciente apresenta suturas em posição, com pouco de acúmulo de biofilme, mucosa hidratada, sem sinais de inflamação/infecção ou sangramento. Porém, apresentou exposição óssea em região de alvéolo mesial do dente 15. Foi realizada aplicação de laser com pontos de 1J/V/100mW na região da ferida cirúrgica, e extra oral 4J/IV/100mW em região de osso zigomático bilateral. E terapia fotodinâmica (PDT) em exposição óssea em região de alvéolo mesial do dente 15 com aplicação de laser de 1J/V/100mW.

Em 18 dias de p.o., permanece exposição óssea em região de alvéolo mesial do dente 15. Foi realizada a limpeza da ferida cirúrgica e irrigação da região com água ozonizada. Aplicação de laser com pontos de 1J/V/100mW na região da ferida cirúrgica, e extra oral 4J/IV/100mW em região de osso zigomático bilateral.

Após um mês e 24 dias de pós operatório, paciente retorna para consulta. Paciente debilitado. No exame intra-bucal, apresenta deiscência de sutura em pré maxila de aproximadamente 3 a 4cm. Bastante acúmulo de biofilme, mucosa hidratada, sem sinais de inflamação/infecção ou sangramento. Permanece com exposição óssea em região de alvéolo mesial do dente 15. É realizada a limpeza com água ozonizada na região da ferida cirúrgica. E retoma-se a prescrição de amoxicilina 875mg + clavulanato de potássio 125mg e associa-se Ciprofloxacina e mantém-se as suturas.

Dois meses de pós operatório, o paciente apresentou suturas em posição, sem sinais de inflamação/infecção ou sangramento. Permanece a exposição óssea em região de alvéolo mesial do dente 15. Foi realizada lavagem com água ozonizada a 40 ug/mL. Feito remoção de resto de alimentos acumulados na ferida cirúrgica, e aplicação de gás ozonizado a 12 ug/mL, 8 pontos em região de osso exposto. Também realizou-se PDT, 5 pontos em borda de língua bilateral e 3 pontos em mucosa jugal com 1J/V/100mW cada. Foi feita a prescrição de óleo de girassol ozonizado para aplicar no osso exposto, e Nistatina 100.000 UI, 10 mL de 6/6 horas durante 15 dias. Também foi feita a prescrição medicamentosa ciprofloxacino 500 mg de 12x12 horas, por 14 dias. E amoxicilina 500 mg com clavulanato 125 mg de 8/8h durante 14 dias.

Após 67 dias de pós operatório, o paciente refere ausência de secreção na região operada, com presença de retenção de alimentos na região de pré maxila, devido ao formato anatômico que ficou após a ressecção da pré-maxila. Ao exame físico, a ferida cirúrgica encontra-se epitelizada em grande parte, com exposição óssea 7mm x 7mm, aproximadamente, em região mesial do alvéolo do dente 15 (Figura 3). Foi realizada lavagem com água ozonizada a 40 ug/mL. Feito limpeza da região e aplicação de gás ozonizado a 6 ug/mL, ao redor do osso exposto e em toda região epitelizada do fundo da cavidade cirúrgica. Manteve-se prescrição de clavulin 850mg 8/8h e nistatina 100.000UI bochecho 3x/dia. O paciente foi orientado a fazer a higiene da região com jatos de água com seringa descartável. O paciente recebeu uma prótese provisória bucomaxilo obturadora acrílica (Figura 4.A-B), para permitir uma melhor alimentação.

Após 74 dias de pós operatório, repete-se a lavagem da região com água ozonizada a 40 ug/mL, e aplicação de gás ozonizado a 5 ug/mL, ao redor do osso exposto e região epitelizada do fundo da cavidade cirúrgica (4 pontos por vestibular e 3 pontos por lingual).

Aos 74 dias foi a última consulta do paciente no Ambulatório de Estomatologia do Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC. O NOH recebeu a notícia de que o paciente veio a óbito.

Figura 1 – Tecido ósseo necrosado na região dos implantes dentários, exposição óssea vestibular e palatina na região entre os dentes 13 ao 22. Na mucosa labial superior observa-se a presença de um nódulo de coloração rósea.



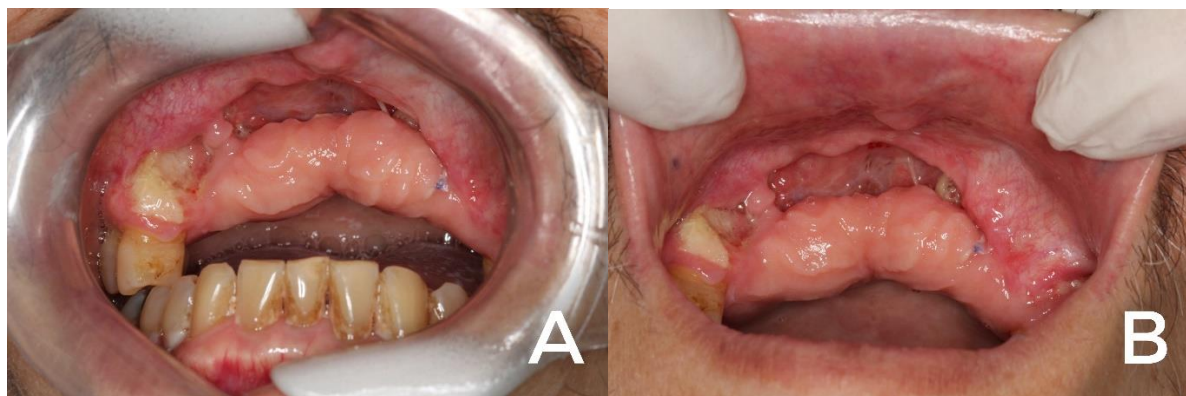
Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 2 - Presença de exposição de osso necrótico em mucosa alveolar vestibular na região dos elementos 24 ao 26.



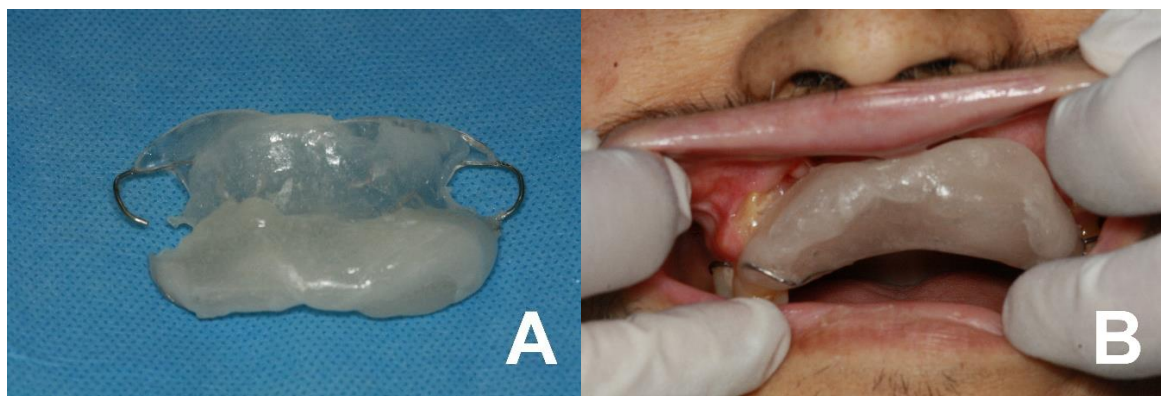
Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 3 – Pós operatório de 67 dias, a área cirúrgica encontra-se epitelizada. Exposição óssea 7mm x7mm aproximadamente em região de alvéolo mesial do dente 15



Fonte: NOH/HU/UFSC

Figura 4 –Prótese provisória bucomaxilo obturadora acrílica.



Fonte: NOH/HU/UFSC

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prescrição de medicamentos antirreabsortivos e medicamentos antiangiogênicos, pela comunidade médica, tem se tornado cada vez mais comum. Estes medicamentos possuem grande importância clínica no tratamento de uma variedade de distúrbios ósseos, com eficácia comprovada, e, também, têm sido associados a uma diminuição significativa na morbidade e aumento na sobrevivência dos pacientes portadores desses distúrbios. Porém, médicos e Cirurgiões-dentistas precisam estar atentos ao efeito colateral grave que esses medicamentos podem causar, a ONMRM.

É extremamente importante que a ONMRM faça parte da grade curricular dos cursos de medicina e odontologia, para que esses profissionais possam fazer o correto manejo dos pacientes, antes de iniciar a terapia medicamentosa, evitando que ocorra a ONMRM, e proporcionando uma qualidade de vida ainda melhor para esses pacientes.

A comunidade médica, antes de prescrever esses medicamentos, deve encaminhar esses pacientes ao CD. É de suma importância, que os CDs estejam preparados e realizem um exame clínico completo da cavidade bucal, e uma boa saúde bucal deve ser alcançada. Se houver necessidade de realizar procedimentos invasivos, é aconselhável que a terapia antirreabsortiva seja adiada, se as condições sistêmicas permitirem, até que o(s) sítio(s) cirúrgico(s) tenham cicatrização óssea adequada, para evitar que ocorra a ONMRM no futuro.

É importante que o CD que receber em seu consultório pacientes que fazem uso desses medicamentos, façam um exame clínico completo. Realizem uma anamnese minuciosa, se “atentando para esses medicamentos, e faça uso de exames de imagem complementares, mesmo que não haja sintomatologia, para que seja descartada, ou detectada a presença ONMRM em estágio 0.

Se o CD observar a presença de ONMRM, ele deve iniciar o tratamento o mais rápido possível, e se não souber tratar, deve saber encaminhar para um CD especialista.

Médicos e CD precisam trabalhar em conjunto, o CD precisa entender a importância e os benefícios que esses medicamentos trazem para a vida desses pacientes, e de maneira nenhuma deve orientar o paciente a interromper o uso da

medicação sem o consentimento do médico. Já a comunidade médica precisa com conhecer a existência desse efeito colateral que esses medicamentos podem ocasionar, utilizando-os em casos indispensáveis apenas. Além disso, devem entender a importância de trabalhar em conjunto com a odontologia, para um manejo preventivo da saúde bucal dos pacientes, auxiliando na prevenção da ONMRM, ou no seu agravamento, para que esses pacientes tenham qualidade de vida.

Embora, esta parceria entre médico e CD, e o conhecimento dos efeitos colaterais desses medicamentos por parte de ambos profissionais seja o ideal, não é essa realidade que encontramos. Na maioria das vezes, o paciente chega ao ambulatório com a ONMRM já instalada, sem nunca ter sido avaliada por um CD antes. Até mesmo pacientes com câncer, que fazem acompanhamento médico com frequência, chegam com ONMRM em estágio avançado, muitas vezes após a colocação de implante dentário. Isso confirma a falta de conhecimento por parte dos CDs sobre a ONMRM, e a escolha da terapia com implantes, em pacientes que usam medicamentos antirreabsortivos e medicamentos antiangiogênicos.

É difícil definir um plano de tratamento odontológico para pacientes que fazem uso desses medicamentos, e muitas vezes o CD necessita fazer uma intervenção odontológica. Por um lado, é difícil suspender a medicação, e o drug holiday não é comprovado. Os efeitos colaterais para suspensão dessas drogas poderiam ser devastadores. A orientação e colaboração dos pacientes é de extrema importância, e quando for necessário intervenção, o CD deve estar consciente de mínimo trauma possível, como exodontias com instrumentais especializados, além do uso de terapia adjuvante.

As terapias adjuvantes como ozônio, é recentemente relatada na literatura e tem mostrado efeitos positivos em tecidos duros e moles, mas por ser um equipamento muito caro, é difícil de ter no consultório. A laserterapia é mais acessível financeiramente, o CD deveria ter o laser no consultório, e se conscientizar sempre em procurar o melhor para o paciente. Seja adquirindo ou encaminhando para colegas com os equipamentos/instrumentos ou se especializando melhor nas técnicas.

A falta de conhecimento e preparo de muitos CD com ONMRM, trazem consequências como a do paciente mencionado no relato de caso. O paciente chegou ao ambulatório com ONMRM em estágio 3, não se sabe ao certo se os implantes foram colocados antes ou depois do início da terapia com DMAB. Por outro lado, a CD da Unidade Básica de Saúde, corretamente o encaminhou para o NOH/HU-UFSC,

na qual, existem CDs preparados para realizar o tratamento de ONMRM. O paciente usava DMAB, mas observa-se também que apesar do câncer ser em próstata ele apresentou metástase em crânio. Não se sabe se a radioterapia afetou a maxila e agravou a ONMRM. Esta possibilidade não pode ser descartada, pois observa-se que houve um “descuido” no encaminhamento prévio do paciente para uma avaliação odontológica.

A contenção da infecção com as aplicações de laser e ozônio podem evidenciar o auxílio dessa terapia na ação contra microrganismos, como relatado por Ripamonti et al., (2009), na literatura. E mesmo com essas terapias observa-se que o uso de antibiótico foi necessário. Talvez isso se deva, ao avanço do câncer e grande debilidade física do paciente. A remoção do osso necroado e fechamento da ferida cirurgica por primeira intenção promoveu um reparo em grande parte da pré-maxila. O uso de PRP associado ao laser e ozônio pode ter auxiliado o reparo. Mas mesmo assim houve deiscencia próximo ao dente 15. Isso poderia ser pela maior presença de biofilme e bactérias próximo ao dente. Como relatado por Otto e colaboradores (2010), os medicamentos não afetam apenas o osso, mas também os fibroblastos, e a angiogenese. Talvez esse fato, também tenha dificultado o reparo tecidual.

A oportunidade de realizar esse trabalho no NOH foi de grande valor, devido a falta de acesso a esse tema na graduação de odontologia. Seria importante que esse tema fosse abordado nas disciplinas de cirurgia, implatodontia, patologia e estomatologia. E enfatizar os cuidados nos atendimentos clínicos odontológicos realizado pelos alunos dentro da graduação. Para que se formem CDs preparados para tratar previamente e durante o uso desses medicamentos. E que saibam identificar a ONMRM quando estabelecida e fazer o tratamento correto, ou encaminhar para CD especialista. Proporcionando saúde e qualidade de vida aos seus pacientes.

REFERÊNCIAS

ABU-ID, Mario H.; WARNKE, Patrick H.; GOTTSCHALK, Joachim; SPRINGER, Ingo; WILTFANG, Jörg; ACIL, Yahya; RUSSO, Paul A.J.; KREUSCH, Thomas. "Bis-phosphy jaws" – High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 36, n. 2, p. 95-103, mar. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2007.06.008>.

ADORNATO, Michael C.; MORCOS, Iyad; ROZANSKI, James. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 138, n. 7, p. 971-977, jul. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2007.0294>.

AGHALOO, Tara L.; FELSENFELD, Alan L.; TETRADIS, Sotirios. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 68, n. 5, p. 959-963, maio 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>.

AGUIRRE, J Ignacio; AKHTER, Mohammed P; KIMMEL, Donald B; PINGEL, Jennifer e; WILLIAMS, Alyssa; JORGENSEN, Marda; KESAVALU, Lakshmyya; WRONSKI, Thomas J. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [S.L.], v. 27, n. 10, p. 2130-2143, 18 set. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/jbmr.1669>.

SOUNDIA, Akrivoula; HADAYA, Danny; MALLYA, Sanjay M.; AGHALOO, Tara L.; TETRADIS, Sotirios. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [S.L.], v. 126, n. 6, p. 537-544, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.005>.

ALLEN, Matthew R.; BURR, David B.. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: so many hypotheses, so few data. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 67, n. 5, p. 61-70, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.007>.

ANASTASILAKIS, Athanasios D; A TOULIS, Konstantinos; A POLYZOS, Stergios; TERPOS, Evangelos. RANKL inhibition for the management of patients

with benign metabolic bone disorders. **Expert Opinion On Investigational Drugs**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 1085-1102, 28 jun. 2009. Informa Healthcare.
<http://dx.doi.org/10.1517/13543780903048929>.

ANASTASILAKIS, Athanasios. Long-term treatment of osteoporosis: safety and efficacy appraisal of denosumab. **Therapeutics And Clinical Risk Management**, [S.L.], p. 295, jun. 2012. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.2147/tcrm.s24239>.

ASSAF, Alexandre T.; JÜRGENS, Tim P.; BENECKE, Andreas W.; RIECKE, Björn; BLESSMANN, Marco; ZRNC, Tomislav A.; MUCH, Chressen C.; HEILAND, Max; FRIEDRICH, Reinhard E.. Numb Chin Syndrome: a rare and often overlooked symptom. **Journal Of Oral & Facial Pain And Headache**, [S.L.], v. 28, n. 1, p. 80-90, jan. 2014. Quintessence Publishing. <http://dx.doi.org/10.11607/jop.994>.

BAMIAS, Aristotle; KASTRITIS, Efstathios; BAMIA, Christina; MOULOPOULOS, Lia A.; MELAKOPOULOS, Ioannis; BOZAS, George; KOUTSOUKOU, Vassiliki; GIKA, Dimitra; ANAGNOSTOPOULOS, Athanasios; PAPADIMITRIOU, Christos. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: incidence and risk factors. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 34, p. 8580-8587, 1 dez. 2005. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2005.02.8670>.

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. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.020>.

BARTL R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice actions, side effects, indications, strategies. Berlin/New York: Springer; 2007.

BASSETT, C.A.L.; DONATH, A.; MACAGNO, F.; PREISIG, R.; FLEISCH, H.; FRANCIS, M.D.. DIPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF MYOSITIS OSSIFICANS. **The Lancet**, [S.L.], v. 294, n. 7625, p. 845, out. 1969. Elsevier BV.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(69\)92293-4](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(69)92293-4).

BELL, Brian M.; BELL, Robert Edward. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: a retrospective study. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 1022-1024, maio 2008. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.040>.

BETH-TASDOGAN NH, Mayer B, Hussein H, Zolk O. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *Cochrane Database Syst Rev.* 10:CD012432, 2017.

BLEIBLER, F.; KONNOPKA, A.; BENZINGER, P.; RAPP, K.; KÖNIG, H.-H.. The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany—a demographic simulation model. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 835-847, 14 jul. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-012-2020-z>.

BONACINA R, Mariani U, Villa F, et al: Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 77:b147, 2011

CUMMINGS, Steven R.; MARTIN, Javier San; MCCLUNG, Michael R.; SIRIS, Ethel S.; EASTELL, Richard; REID, Ian R.; DELMAS, Pierre; ZOOG, Holly B.; AUSTIN, Matt; WANG, Andrea. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 361, n. 8, p. 756-765, 20 ago. 2009. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0809493>.

CARLSON, Eric R.; BASILE, John D.. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 67, n. 5, p. 85-95, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.006>.

CARLSON, Eric R.; FLEISHER, Kenneth E.; RUGGIERO, Salvatore L.. Metastatic Cancer Identified in Osteonecrosis Specimens of the Jaws in Patients Receiving Intravenous Bisphosphonate Medications. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 71, n. 12, p. 2077-2086, dez. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.05.014>.

COROPCIUC, R.G.; GRISAR, K.; AERDEN, T.; SCHOL, M.; SCHOENAERS, J.; POLITIS, C.. Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 55, n. 8, p. 787-792, out. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.06.014>.

CAMPISI, Giuseppina; MAUCERI, Rodolfo; BERTOLDO, Francesco; BETTINI, Giordana; BIASOTTO, Matteo; COLELLA, Giuseppe; CONSOLO, Ugo; FEDE, Olga di; FAVIA, Gianfranco; FUSCO, Vittorio. Medication-Related

Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: italian consensus update 2020. **International Journal Of Environmental Research And Public Health**, [S.L.], v. 17, n. 16, p. 5998, 18 ago. 2020. MDPI AG.

<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17165998>.

CETINKAYA, Burcu Ozkan; KELES, Gonca Cayir; AYAS, Bulent; GURGOR, Pinar. Effects of Risedronate on Alveolar Bone Loss and Angiogenesis: a stereologic study in rats. **Journal Of Periodontology**, [S.L.], v. 79, n. 10, p. 1950-1961, out. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1902/jop.2008.080041>.

CLEZARDIN P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. *Bonekey Rep*. 2013;2:267.

COSMAN, Felicia; CRITTENDEN, Daria B.; ADACHI, Jonathan D.; BINKLEY, Neil; CZERWINSKI, Edward; FERRARI, Serge; HOFBAUER, Lorenz C.; LAU, Edith; LEWIECKI, E. Michael; MIYAUCHI, Akimitsu. Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 375, n. 16, p. 1532-1543, 20 out. 2016. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1607948>.

DAMM DD, Jones DM: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 61:33, 2013.

DE-FREITAS, Nr; LIMA, Lb; DE-MOURA, Mb; VELOSO-GUEDES, Ccf; SIMAMOTO-JUNIOR, Pc; DE-MAGALHAES, D. Bisphosphonate treatment and dental implants: a systematic review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S.L.], p. 0, 2016. Medicina Oral, S.L.. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.20920>.

DIEL, Ingo J.; SOLOMAYER, Erich-Franz; COSTA, Serban D.; GOLLAN, Christina; GOERNER, Ronald; WALLWIENER, Diethelm; KAUFMANN, Manfred; BASTERT, Gunther. Reduction in New Metastases in Breast Cancer with Adjuvant Clodronate Treatment. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 339, n. 6, p. 357-363, 6 ago. 1998. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199808063390601>.

DIMOPOULOS, M.A.; KASTRITIS, E.; BAMIA, C.; MELAKOPOULOS, I.; GIKA, D.; ROUSSOU, M.; MIGKOU, M.; ELEFThERAKIS-PAPAIKOVU, E.; CHRISTOULAS, D.; TERPOS, E.. 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, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn554>.

DUARTE, Nathália Tuany; RECH, Bruna de Oliveira; MARTINS, Isabela Godoy; FRANCO, Juliana Bertoldi; ORTEGA, Karem Lopez. Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review.

International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery, [S.L.], v. 49, n. 2, p. 183-191, fev. 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2019.08.004>.

DURIE, Bg. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 353, n. 1, p. 99-102, 7 jul. 2005. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm200507073530120>.

FIZAZI, Karim; CARDUCCI, Michael; SMITH, Matthew; DAMIÃO, Ronaldo; BROWN, Janet; KARSH, Lawrence; MILECKI, Piotr; SHORE, Neal; RADER, Michael; WANG, Huei. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. **The Lancet**, [S.L.], v. 377, n. 9768, p. 813-822, mar. 2011. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62344-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62344-6).

FLEISCH, H. A.; RUSSELL, R. G. G.; BISAZ, S.; MÜHLBAUER, R. C.; WILLIAMS, D. A.. The Inhibitory Effect of Phosphonates on the Formation of Calcium Phosphate Crystals in vitro and on Aortic and Kidney Calcification in vivo. **European Journal Of Clinical Investigation**, [S.L.], v. 1, n. 1, p. 12-18, fev. 1970. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2362.1970.tb00591.x>.

GELAZIUS R, Poskevicius L, Sakavicius D, et al. Dental implant placement in patients on bisphosphonate therapy: A systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 9:e2, 2018.

A GRANATE-MARQUES,; POLIS-YANES, C; SEMINARIO-AMEZ, M; JANE-SALAS, E; LOPEZ-LOPEZ, J. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: systematic review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S.L.], p. 0, 2019. Medicina Oral, S.L.. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.22691>.

GROTZ KA, Piesold JU, Al-Nawas B. Bisphosphonatassoziierte Kiefernekrose (BPONJ) und andere Medikamenten-assoziierte Kiefernekrosen1e18. <http://www.awmf.org>. 2012, (007/091).

GUARNERI, Valentina; MILES, David; ROBERT, Nicholas; DIÉRAS, Véronique; GLASPY, John; SMITH, Ian; THOMSEN, Christoph; BIGANZOLI, Laura;

TARAN, Tanya; CONTE, Pierfranco. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. **Breast Cancer Research And Treatment**, [S.L.], v. 122, n. 1, p. 181-188, 2 abr. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0866-3>.

GUZON-ILLESCAS O, Perez Fernandez E, Crespi Villarias N, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: Incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res*. 14:203, 2019.

HADAYA, Danny; SOUNDIA, Akrioula; FREYMILLER, Earl; GROGAN, Tristan; ELASHOFF, David; TETRADIS, Sotirios; AGHALOO, Tara L. (ed.). Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 76, n. 11, p. 2332-2339, nov. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2018.05.025>.

HALLMER, Fredrik; ANDERSSON, Gunilla; GÖTRICK, Bengt; WARFVINGE, Gunnar; ANDERUD, Jonas; BJØRNLAND, Tore. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [S.L.], v. 126, n. 6, p. 477-485, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>.

HENRY, David; VADHAN-RAJ, Saroj; HIRSH, Vera; VON MOOS, Roger; HUNGRIA, Vania; COSTA, Luis; WOLL, Penella J; SCAGLIOTTI, Giorgio; SMITH, Geoffrey; FENG, Amy. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. **Supportive Care In Cancer**, [S.L.], v. 22, n. 3, p. 679-687, 26 out. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-013-2022-1>.

HENRY, David H.; COSTA, Luis; GOLDWASSER, Francois; HIRSH, Vera; HUNGRIA, Vania; PRAUSOVA, Jana; SCAGLIOTTI, Giorgio Vittorio; SLEEBOOM, Harm; SPENCER, Andrew; VADHAN-RAJ, Saroj. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 29, n. 9, p. 1125-1132, 20 mar. 2011. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.31.3304>.

HENNEDIGE AA, Jayasinghe J, Khajeh J, Macfarlane TV. Systematic review on the incidence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw in children diagnosed with osteogenesis imperfecta. *J Oral Maxillofac Res.* 4:e1, 2013.

HELLSTEIN, John W.; ADLER, Robert A.; EDWARDS, Beatrice; JACOBSEN, Peter L.; KALMAR, John R.; KOKA, Sreenivas; MIGLIORATI, Cesar A.; RISTIC, Helen. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 142, n. 11, p. 1243-1251, nov. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0108>.

HINCHY, Nicole V.; JAYAPRAKASH, Vijayvel; ROSSITTO, Rachael A.; ANDERS, Patrick L.; KORFF, Kathryn C.; CANALLATOS, Paul; SULLIVAN, Maureen A.. Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals. **Oral Oncology**, [S.L.], v. 49, n. 9, p. 878-886, set. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.06.008>.

HOLZINGER, Daniel; SEEMANN, Rudolf; MATONI, Nadja; EWERS, Rolf; MILLESI, Werner; WUTZL, Arno. Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 72, n. 10, p. 1937.1-1937.8, out. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.037>.

HUTCHINSON, Matthew; O'RYAN, Felice; CHAVEZ, Vicente; LATHON, Phenius V.; SANCHEZ, Gabriela; HATCHER, David C.; INDRESANO, A. Thomas; LO, Joan C.. Radiographic Findings in Bisphosphonate-Treated Patients With Stage 0 Disease in the Absence of Bone Exposure. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 68, n. 9, p. 2232-2240, set. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.05.003>.

JACKSON, Graham H.; MORGAN, Gareth J.; DAVIES, Faith E.; WU, Ping; GREGORY, Walter M.; BELL, Sue E.; SZUBERT, Alexander J.; COY, Nuria Navarro; DRAYSON, Mark T.; OWEN, Roger G.. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: medical research council myeloma ix study results. **British Journal Of Haematology**, [S.L.], v. 166, n. 1, p. 109-117, 27 mar. 2014. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/bjh.12861>.

KHAMAISSI, Mogher; REGEV, Eran; YAROM, Noam; AVNI, Batia; LEITERSDORF, Eran; RAZ, Itamar; ELAD, Sharon. Possible Association between Diabetes and Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis. **The Journal Of Clinical**

Endocrinology & Metabolism, [S.L.], v. 92, n. 3, p. 1172-1175, 1 mar. 2007. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-2036>.

KOS, Marcin; JUNKA, Adam; SMUTNICKA, Danuta; BARTOSZEWICZ, Marzenna; KURZYNOWSKI, Tomasz; GLUZA, Karolina. Pamidronate Enhances Bacterial Adhesion to Bone Hydroxyapatite. Another Puzzle in the Pathology of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw? **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 71, n. 6, p. 1010-1016, jun. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2012.12.005>.

WATTERS, Amber L.; HANSEN, Heidi J.; WILLIAMS, Tijaana; CHOU, Joanne F.; RIEDEL, Elyn; HALPERN, Jerry; TUNICK, Steven; BOHLE, George; HURYN, Joseph M.; ESTILO, Cherry L. (ed.). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: long-term follow-up of 109 patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [S.L.], v. 115, n. 2, p. 192-200, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.017>.

LANDESBURG, Regina; WOO, Victoria; CREMERS, Serge; COZIN, Matthew; MAROLT, Darja; VUNJAK-NOVAKOVIC, Gordana; KOUSTENI, Stavroula; RAGHAVAN, Srikala. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. **Annals Of The New York Academy Of Sciences**, [S.L.], v. 1218, n. 1, p. 62-79, fev. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05835.x>.

LORENZO-POUSO, Ai; PEREZ-SAYANS, M; GONZALEZ-PALANCA, S; CHAMORRO-PETRONACCI, C; BAGAN, J; A GARCIA-GARCIA,. Biomarkers to predict the onset of biphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review. **Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal**, [S.L.], p. 0, 2018. Medicina Oral, S.L.. <http://dx.doi.org/10.4317/medoral.22763>.

LANDESBURG, Regina; COZIN, Matthew; CREMERS, Serge; WOO, Victoria; KOUSTENI, Stavroula; SINHA, Satrajit; GARRETT-SINHA, Leeann; RAGHAVAN, Srikala. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 66, n. 5, p. 839-847, maio 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.01.026>.

LITTLE, David G; A PEAT, Rachel; MCEVOY, Anthony; WILLIAMS, Paul R; SMITH, Elisabeth J; A BALDOCK, Paul. Zoledronic Acid Treatment Results in Retention of Femoral Head Structure After Traumatic Osteonecrosis in Young Wistar

Rats. **Journal Of Bone And Mineral Research**, [S.L.], v. 18, n. 11, p. 2016-2022, 1 nov. 2003. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1359/jbmr.2003.18.11.2016>.

LAI, Kuo-An. The Use of Alendronate to Prevent Early Collapse of the Femoral Head in Patients with Nontraumatic Osteonecrosis. **The Journal Of Bone And Joint Surgery (American)**, [S.L.], v. 87, n. 10, p. 2155, 1 out. 2005. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.2106/jbjs.d.02959>.

MATSUSHITA A, Kamigaki S, Nakamura Y. A case of brain abscess secondary to bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in metastatic bone lesions from breast carcinoma. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013;40(5):631–3. 28.

MARX, Robert E.; SAWATARI, Yoh; FORTIN, Michel; BROUMAND, Vishtasb. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010>.

MARX, Robert e. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 61, n. 9, p. 1115-1117, set. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1).

MAVROKOKKI, Tony; CHENG, Andrew; STEIN, Brien; GOSS, Alastair. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 415-423, mar. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.061>.

MALDEN, Nick; LOPES, Victor. An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. **Journal Of Bone And Mineral Metabolism**, [S.L.], v. 30, n. 2, p. 171-182, 20 ago. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-011-0299-z>.

MCCAULEY, Laurie K.. Clinical recommendations for prevention of secondary fractures in patients with osteoporosis. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 151, n. 5, p. 311-313, maio 2020. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.adaj.2020.01.021>.

MEHANNA, P; GODDARD, R. Bisphosphonate associated osteonecrosis: an unusual case. **Australian Dental Journal**, [S.L.], v. 55, n. 3, p. 311-313, 1 set. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1834-7819.2010.01240.x>.

METCALF, Stephen; PANDHA, Hardev s; MORGAN, Richard. Antiangiogenic effects of zoledronate on cancer neovasculature. **Future Oncology**, [S.L.], v. 7, n. 11, p. 1325-1333, nov. 2011. Future Medicine Ltd. <http://dx.doi.org/10.2217/fon.11.113>.

MIKSAD, Rebecca Anne; LAI, Kuan-Chi; DODSON, Thomas Benton; WOO, Sook-Bin; TREISTER, Nathaniel Simon; AKINYEMI, Omosalewa; BIHRLE, Marian; MAYTAL, Guy; AUGUST, Meredith; GAZELLE, G. Scott. Quality of Life Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. **The Oncologist**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 121-132, 1 jan. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0183>.

MÖNKKÖNEN, Hannu; AURIOLA, Seppo; LEHENKARI, Petri; KELLINSALMI, Maarit; HASSINEN, Ilmo e; VEPSÄLÄINEN, Jouko; MÖNKKÖNEN, Jukka. A new endogenous ATP analog (Apppl) inhibits the mitochondrial adenine nucleotide translocase (ANT) and is responsible for the apoptosis induced by nitrogen-containing bisphosphonates. **British Journal Of Pharmacology**, [S.L.], v. 147, n. 4, p. 437-445, fev. 2006. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjp.0706628>.

MÜCKE, Thomas; DEPPE, Herbert; HEIN, Jana; WOLFF, Klaus-Dietrich; MITCHELL, David A.; KESTING, Marco R.; RETZ, Margitta; GSCHWEND, Jürgen E.; THALGOTT, Mark. Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. **Journal Of Cranio-Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 44, n. 10, p. 1689-1693, out. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.026>.

MUSOLINO, Caterina; OTERI, Giacomo; ALLEGRA, Alessandro; MANIA, Manuela; D'ASCOLA, Angela; AVENOSO, Angela; INNAO, Vanessa; ALLEGRA, Andrea Gaetano; CAMPO, Salvatore. Altered microRNA expression profile in the peripheral lymphoid compartment of multiple myeloma patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. **Annals Of Hematology**, [S.L.], v. 97, n. 7, p. 1259-1269, 15 mar. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00277-018-3296-7>.

NANCOLLAS, G.H.; TANG, R.; PHIPPS, R.J.; HENNEMAN, Z.; GULDE, S.; WU, W.; MANGOOD, A.; RUSSELL, R.G.G.; EBETINO, F.H.. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. **Bone**, [S.L.], v. 38, n. 5, p. 617-627, maio 2006. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2005.05.003>.

O'RYAN, Felice S.; LO, Joan C.. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure: clinical course and outcomes. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 70, n. 8, p. 1844-1853, ago. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2011.08.033>.

OTTO, Sven; PAUTKE, Christoph; OPELZ, Christine; WESTPHAL, Ines; DROSSE, Inga; SCHWAGER, Joanna; BAUSS, Frieder; EHRENFELD, Michael; SCHIEKER, Matthias. Osteonecrosis of the Jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 68, n. 11, p. 2837-2845, nov. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2010.07.017>.

OTTO, Sven; SCHREYER, Christian; HAFNER, Sigurd; MAST, Gerson; EHRENFELD, Michael; STÜRZENBAUM, Stephen; PAUTKE, Christoph. 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. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2011.05.003>.

OTTO, Sven; PAUTKE, Christoph; HAFNER, Sigurd; HESSE, Ronny; REICHARDT, Lea Franziska; MAST, Gerson; EHRENFELD, Michael; CORNELIUS, Carl-Peter. Pathologic Fractures in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw—Review of the Literature and Review of Our Own Cases. **Cranio-maxillofacial Trauma & Reconstruction**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 147-154, set. 2013. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1343776>.

OTTO S (ed.), Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents, 63 DOI 10.1007/978-3-662-43733-9_6, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

PAPAPOULOS, Socrates E.; CREMERS, Serge C.L.M.. Prolonged Bisphosphonate Release after Treatment in Children. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 356, n. 10, p. 1075-1076, 8 mar. 2007. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmc062792>.

Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat: World Population Prospects: The 2012 Revision. New York: United Nations; 2013

PAZIANAS, Michael; MILLER, Paul; BLUMENTALS, William A.; BERNAL, Myriam; KOTHAWALA, Prajesh. A Review of the Literature on Osteonecrosis of the

Jaw in Patients with Osteoporosis Treated with Oral Bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. **Clinical Therapeutics**, [S.L.], v. 29, n. 8, p. 1548-1558, ago. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.08.008>.

PIESOLD, Jörn-Uwe; AL-NAWAS, Bilal; GRÖTZ, Knut A.. Osteonekrose der Kiefer unter Bisphosphonat-Langzeittherapie. **Mund-, Kiefer- Und Gesichtschirurgie**, [S.L.], v. 10, n. 5, p. 287-300, set. 2006. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10006-006-0017-5>.

PABST, A. M.; ZIEBART, T.; ACKERMANN, M.; KONERDING, M. A.; WALTER, C.. Bisphosphonates' antiangiogenic potency in the development of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: influence on microvessel sprouting in an in vivo 3d matrigel assay. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 1015-1022, 28 jul. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-1060-x>.

PEDDI, Prashanth; LOPEZ-OLIVO, Maria A.; PRATT, Gregory F.; SUAREZ-ALMAZOR, Maria E.. Denosumab in patients with cancer and skeletal metastases: a systematic review and meta-analysis. **Cancer Treatment Reviews**, [S.L.], v. 39, n. 1, p. 97-104, fev. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.07.002>.

REID, Ian R.. Osteonecrosis of the jaw — Who gets it, and why? **Bone**, [S.L.], v. 44, n. 1, p. 4-10, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.012>.

REID, Ian R.; BOLLAND, Mark J.; GREY, Andrew B.. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? **Bone**, [S.L.], v. 41, n. 3, p. 318-320, set. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.196>.

REICH W, Bilkenroth U, Schubert J, et al. Surgical treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis: prognostic score and long-term results. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43:1809–1822.

RIBEIRO, Guilherme H.; CHRUN, Emanuely S.; DUTRA, Kamile L.; DANIEL, Filipe I.; GRANDO, Liliane J.. 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. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjorl.2017.05.008>.

RISTOW, Oliver; RÜCKSCHLOß, Thomas; MÜLLER, Michael; BERGER, Moritz; KARGUS, Steffen; PAUTKE, Christoph; ENGEL, Michael; HOFFMANN, Jürgen; FREUDLSPERGER, Christian. 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-Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 47, n. 3, p. 491-499, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.014>.

RYU, Jae-In; KIM, Ha-Young; KWON, Yong-Dae. Is implant surgery a risk factor for osteonecrosis of the jaw in older adult patients with osteoporosis? A national cohort propensity score-matched study. **Clinical Oral Implants Research**, [S.L.], v. 32, n. 4, p. 437-447, 26 jan. 2021. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/clr.13713>.

ROCHA GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5 Suppl):S19–25. PubMed PMID: 23083951. Epub 2012/02/18. Eng

ROELFS AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20 Pt 2): 6222s–30. PubMed PMID: 17062705. eng.

RUGGIERO, Salvatore L; MEHROTRA, Bhoomi; ROSENBERG, Tracey J; ENGROFF, Stephen L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 62, n. 5, p. 527-534, maio 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2004.02.004>.

RUGGIERO, Salvatore L.; DODSON, Thomas B.; ASSAEL, Leon A.; LANDESBURG, Regina; MARX, Robert E.; MEHROTRA, Bhoomi. 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.; DODSON, Thomas B.; FANTASIA, John; GOODDAY, Reginald; AGHALOO, Tara; MEHROTRA, Bhoomi; O'RYAN, Felice. 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. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>.

RUSSELL, R. G. G.; WATTS, N. B.; EBETINO, F. H.; ROGERS, M. J.. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their

potential influence on clinical efficacy. **Osteoporosis International**, [S.L.], v. 19, n. 6, p. 733-759, 24 jan. 2008. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-007-0540-8>.

SAAD, F.; BROWN, J.e.; VAN POZNAK, C.; IBRAHIM, T.; STEMMER, S.M.; STOPECK, A.T.; DIEL, I.J.; TAKAHASHI, S.; SHORE, N.; HENRY, D.H.. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase iii trials in cancer patients with bone metastases. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 5, p. 1341-1347, maio 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr435>.

SAAG, Kenneth G.; PETERSEN, Jeffrey; BRANDI, Maria Luisa; KARAPLIS, Andrew C.; LORENTZON, Mattias; THOMAS, Thierry; MADDOX, Judy; FAN, Michelle; MEISNER, Paul D.; GRAUER, Andreas. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 377, n. 15, p. 1417-1427, 12 out. 2017. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1708322>.

SALDANHA, Sharon; SHENOY, Vidya K.; EACHAMPATI, Prashanti; UPPAL, Nakul. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. **Gerodontology**, [S.L.], v. 29, n. 3, p. 177-187, 9 abr. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1741-2358.2012.00622.x>.

SANTOS-Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro Junior G, Dias RB, Prado Ribeiro AC, Brandao TB. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115:32---6.

SANTINI D, Vincenzi B, Avvisati G, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, et al. Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):1080-4.

SEDGHIZADEH, Parish P.; STANLEY, Kyle; CALIGIURI, Matthew; HOFKES, Shawn; LOWRY, Brad; SHULER, Charles F.. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. **The Journal Of The American Dental Association**, [S.L.], v. 140, n. 1, p. 61-66, jan. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0019>.

SIVOLELLA S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenetic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res*. 2013;33:1793---7.

SILVA I, Branco JC. Denosumab: recent update in postmenopausal osteoporosis. *Acta Reumatol Port.* 2012;37(4):302–13.

SIM, Ie-Wen; BORROMEIO, Gelsomina L.; TSAO, Claudine; HARDIMAN, Rita; HOFMAN, Michael S.; HJELLE, Christian Papatziamos; SIDDIQUE, Musib; COOK, Gary J. R.; SEYMOUR, John F.; EBELING, Peter R.. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: a placebo-controlled, randomized trial. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 38, n. 26, p. 2971-2980, 10 set. 2020. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.02192>.

SODA T, Fukumoto R, Hayashi T, Oka D, Fujimoto N, Koide T. A case of prostate cancer associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw followed by retropharyngeal abscess. *Hinyokika Kyo.* 2013;59(9):587–91. 27.

STANTON, David C.; BALASANI, Edward. Outcome of Surgical Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: review of 33 surgical cases. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 67, n. 5, p. 943-950, maio 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.057>.

STOPECK, Alison T.; LIPTON, Allan; BODY, Jean-Jacques; STEGER, Guenther G.; TONKIN, Katia; BOER, Richard H. de; LICHINITSER, Mikhail; FUJIWARA, Yasuhiro; YARDLEY, Denise A.; VINIEGRA, María. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: a randomized, double-blind study. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 28, n. 35, p. 5132-5139, 10 dez. 2010. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2010.29.7101>.

TAYLOR, K.H.; MIDDLEFELL, L.s.; MIZEN, K.D.. Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. **British Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 221-223, abr. 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2009.08.030>.

TENNIS, Patricia; ROTHMAN, Kenneth J.; BOHN, Rhonda L.; TAN, Hiangkiat; ZAVRAS, Athanasios; LASKARIDES, Constantinos; CALINGAERT, Brian; ANTHONY, Mary S.. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. **Pharmacoepidemiology And Drug Safety**, [S.L.], v. 21, n. 8, p. 810-817, 19 jun. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.3292>.

TERPOS, Evangelos; RAJE, Noopur; CROUCHER, Peter; GARCIA-SANZ, Ramon; LELEU, Xavier; PASTEINER, Waltraud; WANG, Yang; GLENNANE, Anthony; CANON, Jude; PAWLYN, Charlotte. Denosumab compared with zoledronic acid on PFS in multiple myeloma: exploratory results of an international phase 3 study. **Blood Advances**, [S.L.], v. 5, n. 3, p. 725-736, 2 fev. 2021. American Society of Hematology. <http://dx.doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002378>.

THUMBIGERE-MATH, Vivek; TU, Lam; HUCKABAY, Sabrina; DUDEK, Arkadiusz Z.; LUNOS, Scott; BASI, David L.; HUGHES, Pamela J.; LEACH, Joseph W.; SWENSON, Karen K.; GOPALAKRISHNAN, Rajaram. A Retrospective Study Evaluating Frequency and Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw in 576 Cancer Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates. **American Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 35, n. 4, p. 386-392, ago. 2012. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/coc.0b013e3182155fcb>.

THUMBIGERE-MATH, Vivek; MICHALOWICZ, Bryan S.; HUGHES, Pamela J.; BASI, David L.; TSAI, Michaela L.; SWENSON, Karen K.; ROCKWELL, Laura; GOPALAKRISHNAN, Rajaram. Serum Markers of Bone Turnover and Angiogenesis in Patients With Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw After Discontinuation of Long-Term Intravenous Bisphosphonate Therapy. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 74, n. 4, p. 738-746, abr. 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.09.028>.

TSAO, Claudine; DARBY, Ivan; EBELING, Peter R.; WALSH, Katrina; O'BRIEN-SIMPSON, Neil; REYNOLDS, Eric; BORROMEO, Gelsomina. Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 71, n. 8, p. 1360-1366, ago. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>.

VANDONE, A.M.; DONADIO, M.; MOZZATI, M.; ARDINE, M.; POLIMENI, M.A.; BEATRICE, S.; CIUFFREDA, L.; SCOLETTA, M.. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 23, n. 1, p. 193-200, jan. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr039>.

VAHTSEVANOS, Konstantinos; KYRGIDIS, Athanassios; VERROU, Evgenia; KATODRITOU, Eirini; TRIARIDIS, Stefanos; ANDREADIS, Charalampos G.; BOUKOVINAS, Ioannis; KOLOUTSOS, Georgios E.; TELEIOUDIS, Zisis; KITIKIDOU, Kyriaki. Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of

Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 27, n. 32, p. 5356-5362, 10 nov. 2009. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2009.21.9584>.

WYNGAERT, T. van Den; CLAEYS, T.; HUIZING, M.T.; VERMORKEN, J.B.; FOSSION, E.. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. **Annals Of Oncology**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 331-336, fev. 2009. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdn630>.

VARONI, Elena M.; LOMBARDI, Niccolò; VILLA, Giulio; PISPERO, Alberto; SARDELLA, Andrea; LODI, Giovanni. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): a retrospective cohort study. **Antibiotics**, [S.L.], v. 10, n. 2, p. 195, 17 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/antibiotics10020195>.

ZIEBART, Thomas; PABST, Andreas; KLEIN, Marcus Oliver; KÄMMERER, Peer; GAUSS, Leonie; BRÜLLMANN, Dan; AL-NAWAS, Bilal; WALTER, Christian. Bisphosphonates: restrictions for vasculogenesis and angiogenesis. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 105-111, 19 dez. 2009. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-009-0365-2>.

ZIEBART, Thomas; ZIEBART, Johanna; GAUSS, Leonie; PABST, Andreas; ACKERMANN, Maximilian; SMEETS, Ralf; KONERDING, Moritz A.; WALTER, Christian. Investigation of inhibitory effects on EPC-mediated neovascularization by different bisphosphonates for cancer therapy. **Biomedical Reports**, [S.L.], v. 1, n. 5, p. 719-722, 22 jul. 2013. Spandidos Publications. <http://dx.doi.org/10.3892/br.2013.145>.

YAMAZAKI, T.; YAMORI, M.; ISHIZAKI, T.; ASAI, K.; GOTO, K.; TAKAHASHI, K.; NAKAYAMA, T.; BESSHO, K.. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. **International Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 41, n. 11, p. 1397-1403, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>.

YAMASHITA J, McCauley LK: Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 12:233, 2012

YAROM, Noam; SHAPIRO, Charles L.; PETERSON, Douglas E.; VAN POZNAK, Catherine H.; BOHLKE, Kari; RUGGIERO, Salvatore L.; MIGLIORATI, Cesar A.; KHAN, Aliya; MORRISON, Archie; ANDERSON, Holly. Medication-Related

Osteonecrosis of the Jaw: mascc/isoo/asco clinical practice guideline. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 37, n. 25, p. 2270-2290, 1 set. 2019. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.19.01186>.

YANG, Rui; TAO, Yurong; WANG, Chao; SHUAI, Yi; JIN, Lei. Circulating microRNA Panel as a Novel Biomarker to Diagnose Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. **International Journal Of Medical Sciences**, [S.L.], v. 15, n. 14, p. 1694-1701, 2018. Ivyspring International Publisher. <http://dx.doi.org/10.7150/ijms.27593>.

YONEDA, Toshiyuki; HAGINO, Hiroshi; SUGIMOTO, Toshitsugu; OHTA, Hiroaki; TAKAHASHI, Shunji; SOEN, Satoshi; TAGUCHI, Akira; TOYOSAWA, Satoru; NAGATA, Toshihiko; URADE, Masahiro. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of japanese society for bone and mineral research, japan osteoporosis society, japanese society of periodontology, japanese society for oral and maxillofacial radiology, and japanese society of oral and maxillofacial surgeons. **Journal Of Bone And Mineral Metabolism**, [S.L.], v. 28, n. 4, p. 365-383, 24 mar. 2010. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-010-0162-7>

YONEDA, Toshiyuki; HAGINO, Hiroshi; SUGIMOTO, Toshitsugu; OHTA, Hiroaki; TAKAHASHI, Shunji; SOEN, Satoshi; TAGUCHI, Akira; NAGATA, Toshihiko; URADE, Masahiro. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: position paper 2017 of the japanese allied committee on osteonecrosis of the jaw. **Journal Of Bone And Mineral Metabolism**, [S.L.], v. 35, n. 1, p. 6-19, 29 dez. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-016-0810-7>.

WALTER, C; A PABST,; ZIEBART, T; KLEIN, Mo; AL-NAWAS, B. Bisphosphonates affect migration ability and cell viability of HUVEC, fibroblasts and osteoblasts in vitro. **Oral Diseases**, [S.L.], v. 17, n. 2, p. 194-199, 27 ago. 2010. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1601-0825.2010.01720.x>.

WALTON, Kaycee; GROGAN, Tristan R; ESHAGHZADEH, Edwin; HADAYA, Danny; A ELASHOFF, David; AGHALOO, Tara L; TETRADIS, Sotirios. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporoticvsoncologic patients—quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. **Dentomaxillofacial Radiology**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 20180128, jan. 2019. British Institute of Radiology. <http://dx.doi.org/10.1259/dmfr.20180128>.

WANGER, Greg; GORBY, Yuri; EL-NAGGAR, Mohamed Y.; YUZVINSKY, Thomas D.; SCHAUDINN, Christoph; GORUR, Amita; SEDGHIZADEH, Parish P.. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, [S.L.], v. 115, n. 1, p. 71-78, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.446>.

WILDE, Frank; HEUFELDER, Marcus; WINTER, Karsten; HENDRICKS, Jörg; FRERICH, Bernhard; SCHRAMM, Alexander; HEMPRICH, Alexander. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, And Endodontology**, [S.L.], v. 111, n. 2, p. 153-163, fev. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.015>.

WOOD, Jeanette; BONJEAN, Karine; RUETZ, Stephan; BELLAHCÈNE, Akeila; DEVY, Laetitia; FOIDART, Jean Michel; CASTRONOVO, Vincent; GREEN, Jonathan R.. Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. **Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics**, [S.L.], v. 302, n. 3, p. 1055-1061, 1 set. 2002. American Society for Pharmacology & Experimental Therapeutics (ASPET). <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.102.035295>.

WUTZL, Arno; BIEDERMANN, Edwin; WANSCHITZ, Felix; SEEMANN, Rudolf; KLUG, Clemens; BAUMANN, Arnulf; WATZINGER, Franz; SCHICHO, Kurt; EWERS, Rolf; MILLESI, Gabriele. Treatment results of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Head & Neck**, [S.L.], v. 30, n. 9, p. 1224-1230, set. 2008. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/hed.20864>.

ANEXO A – ATA DA DEFESA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE ODONTOLOGIA
DISCIPLINA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE ODONTOLOGIA

ATA DE APRESENTAÇÃO DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos 25 dias do mês de novembro de 2022, às 15h 30min, em sessão pública no (a) ambiente virtual, com link meet.google.com/coe-bjje-ufq, na presença da Banca Examinadora presidida pela Professora Aira Maria Bonfim Santos e pelos examinadores:

1 – Cirurgiã Dentista, Riéli Elis Schulz,

2 – Cirurgiã Dentista, Mestre em Diagnóstico Bucal, Karin Tomazelli,

a aluna **Cláudia Geraldo Cardoso** apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação intitulado: **Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Relato de Caso atendido no Núcleo de Odontologia Hospitalar NOH/HU/UFSC**, como requisito curricular indispensável à aprovação na Disciplina de Defesa do TCC e a integralização do Curso de Graduação em Odontologia. A Banca Examinadora, após reunião em sessão reservada, deliberou e decidiu pela **APROVAÇÃO** do referido Trabalho de Conclusão do Curso, divulgando o resultado formalmente ao aluno e aos demais presentes, e eu, na qualidade de presidente da Banca, lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo aluno orientando.

Documento assinado digitalmente
Aira Maria Bonfim Santos
Data: 25/11/2022 19:53:10-0300
CPF: ***.466.105-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Presidente da Banca Examinadora

Documento assinado digitalmente
RIELI ELIS SCHULZ
Data: 26/11/2022 10:14:20-0300
CPF: ***.420.200-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 1

Documento assinado digitalmente
Karin Berria Tomazelli
Data: 26/11/2022 17:49:44-0300
CPF: ***.792.069-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Examinador 2

Documento assinado digitalmente
CLAUDIA GERALDO CARDOSO
Data: 27/11/2022 10:08:13-0300
CPF: ***.816.269-**
Verifique as assinaturas em <https://v.ufsc.br>

Aluno

ANEXO B – Parecer consubstanciado CEP SH-UFSC

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Revisão de Literatura e Relato de Casos presentes no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, HU/UFSC.

Pesquisador: Aira Maria Bonfim Santos

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 33491120.6.0000.0121

Instituição Proponente: Hospital Polydoro Ernani de São Thiago

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.106.471

Apresentação do Projeto:

"Osteonecrose Medicamentosa em Odontologia: Revisão de Literatura e Relato de Casos presentes no Núcleo de Odontologia Hospitalar do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago, HU/UFSC". Projeto de pesquisa de Trabalho de Conclusão de Curso de Cláudia Geraldo Cardoso, orientada pela Profa. Dra. Aira Maria Bonfim Santos do Departamento de Odontologia da UFSC. Esse estudo pretende obter de forma atualizada na literatura os medicamentos relacionados com a MRONJ, conhecer os principais dados sobre essa doença e enriquecer o estudo com 2 casos de MRONJ atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC. Será realizado levantamento bibliográfico de artigos científicos e livros de referência ao tema. Serão utilizadas bases de dados como: Medline, Cochrane library, Web of Science, SciELO e Google Acadêmico. Os dados relatados na literatura serão comparados e serão realizadas tabelas quanto: relação de medicamentos citados associados a MRONJ; doses relacionadas; características clínicas e resultados de exames de imagens mais relatados; classificação dos estágios da MRONJ e tratamentos específicos preconizados em cada fase; resultados esperados com as terapias coadjuvantes utilizadas no tratamento dessa doença.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Conhecer a etiologia e patogênese da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada à Medicamentos,

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vítor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.106.471

assim como modalidades de diagnóstico, tratamento e seu desfecho clínico atualizados.

Objetivo Secundário:

- Obter de forma atualizada na literatura os medicamentos relacionados com a Osteonecrose dos Maxilares Relacionada à Medicamentos (MRONJ);
- Exemplificar casos clínicos de MRONJ, com 2 casos atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC;
- Selecionar 2 casos de MRONJ do NOH HU/UFSC e descrever sua localização, evolução, dados clínicos e imaginológicos, de acordo com as classificações mais aceitas na literatura internacional;
- Salientar a importância do Cirurgião Dentista em estar familiarizado com essa doença;
- Conscientizar o CD quanto a necessidade de realização de todos os procedimentos invasivos necessários para obtenção de uma boa saúde oral do paciente, prévio ao início da terapia medicamentosa;
- Salientar ao Cirurgião Dentista sua importância no diagnóstico dessa doença, pela sua condição favorável de identificar a lesão de MRONJ antes do aparecimento dos sintomas.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Esse estudo não oferece riscos. Pode haver quebra de sigilo pela busca de informações referentes aos casos clínicos, contudo, os pesquisadores se comprometem em manter em sigilo a identidade e os dados coletados no prontuário dos pacientes. Durante a busca de dados dos pacientes pode haver alguma fadiga caso os mesmos precisem ser consultados para esclarecimentos de dúvidas e tomada de fotografias clínicas para melhor ilustrar os casos clínicos do estudo, porém será respeitada a vontade do paciente em participar ou não do estudo.

Benefícios:

Este estudo faz parte da realização de um Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) de graduação em Odontologia. Este estudo ajudará na compreensão da doença MRONJ, no estabelecimento do diagnóstico clínico e imaginológico da doença e na discussão das diferentes modalidades de tratamento atualizadas. A divulgação desse estudo auxiliará na conscientização e orientação aos cirurgiões dentistas recém-formados sobre MRONJ, assunto não abordado com ênfase na graduação, e os auxiliará nas suas condutas futuras quanto aos cuidados com pacientes em uso

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.106.471

ou que utilizaram medicações antirreabsortivas e terapias antiangiogênica, assim como ficarem atentos para o diagnóstico precoce e tratamento da MRON. Os pacientes contatados para ilustração do estudo poderão esclarecer dúvidas e receber mais informações sobre a doença que possuem e seus tratamentos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata o presente de um projeto de pesquisa de Trabalho de Conclusão de Curso de Cláudia Geraldo Cardoso, orientada pela Profa. Dra. Aira Maria Bonfim Santos do Departamento de Odontologia da UFSC. Esse estudo pretende obter de forma atualizada na literatura os medicamentos relacionados com a MRONJ, conhecer os principais dados sobre essa doença e enriquecer o estudo com 2 relatos de casos de MRONJ, atendidos no Núcleo de Odontologia Hospitalar do HU/UFSC. Será realizado levantamento bibliográfico de artigos científicos e livros de referência ao tema. Serão utilizadas bases de dados como: Medline, Cochrane library, Web of Science, SciELO e Google Acadêmico. Os dados relatados na literatura serão comparados e serão realizadas tabelas quanto: relação de medicamentos citados associados a MRONJ; doses relacionadas; características clínicas e resultados de exames de imagens mais relatados; classificação dos estágios da MRONJ e tratamentos específicos preconizados em cada fase; resultados esperados com as terapias coadjuvantes utilizadas no tratamento dessa doença. A divulgação desse estudo auxiliará na conscientização e orientação aos cirurgiões dentistas recém-formados sobre patologia, assunto não abordado com ênfase na graduação, e os auxiliará nas suas condutas futuras quanto aos cuidados com pacientes em uso ou que utilizaram medicações antirreabsortivas e terapias antiangiogênica, assim como ficarem atentos para o diagnóstico precoce e tratamentos da doença. O tema tem relevância para a área, entretanto não se encontra devidamente constituído, uma vez que o TCLE não atende a todas as exigências da Resolução CNS 466/12 pois não está contemplado a indenização, direito assegurado ao participante nesta Resolução; também a Folha de vem assinada pela pesquisadora, tanto como responsável pelo projeto, bem como pela Instituição. Assim, recomendamos a sua pendência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos obrigatórios:

- 1) PB - INFORMAÇÕES BÁSICAS DO PROJETO;
- 2) Projeto de pesquisa;
- 3) TCLE;
- 4) Folha de rosto (assinada pela Pesquisadora como Responsável pela Instituição).

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.106.471

O TCLE não atende na íntegra a Resolução CNS 466/12.

Recomendações:

1) Atender as pendências explicitadas neste parecer.

2) Recomendamos aos pesquisadores observar a exigência reiterada da CONEP aos nossos pareceres: "Com o objetivo de garantir a integridade do documento (TCLE), solicita-se que sejam inseridos os números de cada página, bem com a quantidade total delas, como por exemplo: "1 de X" e assim sucessivamente até a página "X de X".

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

1) Acrescentar no TCLE o item obrigatório IV-3 - (h) explicitação da garantia de indenização diante de eventuais danos decorrentes da pesquisa.

2) Apresentar nova Folha de rosto assinada como responsável pela Instituição o Coordenador do Curso de Odontologia, uma vez que se trata de um projeto de TCC.

3) Para responder a estas pendências o pesquisador deverá elaborar uma "carta resposta" respondendo a todos os questionamentos e solicitações deste parecer.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|--------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1482148.pdf | 04/06/2020 09:12:43 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | ONMProjeto.pdf | 04/06/2020 09:11:57 | Aira Maria Bonfim Santos | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf | 04/06/2020 09:01:11 | Aira Maria Bonfim Santos | Aceito |
| Folha de Rosto | folhaderostoONM.pdf | 04/06/2020 08:59:00 | Aira Maria Bonfim Santos | Aceito |

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 4.106.471

Situação do Parecer:

Pendente

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 23 de Junho de 2020

Assinado por:
Maria Luiza Bazzo
(Coordenador(a))

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br