

Prevention and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: an integrative review

Prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: uma revisão integrativa

Prevención y tratamiento de la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con medicamentos: una revisión integradora

Recebido: 18/05/2022 | Revisado: 04/06/2022 | Aceito: 05/06/2022 | Publicado: 06/06/2022

Rafaela Cavalcanti Dias da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4773-1703>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: rafaeladiascunha@gmail.com

Raulison Vieira de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1106-5259>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: raulison_sousa@hotmail.com

Pedro José Targino Ribeiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0671-9361>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: 000732@fsm.Edu.br

Lívia Pereira Brocos Pires

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-8644>
Centro Universitário Santa Maria, Brasil
E-mail: liviabrocos@gmail.com

Resumo

Objetivo: Analisar as evidências de cuidados voltados para prevenção e tratamento da osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações. Método: Revisão integrativa com busca e seleção nas seguintes bases eletrônicas de dados: MEDLINE via Pubmed, LILACS e IBECs via BVS. Os descritores foram extraídos de vocabulários controlados e combinados com os operadores OR e AND. Foram considerados para inclusão: estudos primários, publicados em português, inglês ou espanhol e no período de 2010 a 2021. A amostra totalizou 10 estudos e a análise ocorreu de forma descritiva. Resultados: A osteonecrose nos maxilares induzidas pelo uso de medicações é um evento adverso raro, grave e alvo crescente de novos estudos que evidenciam a necessidade de medidas para prevenção, controle da dor e promoção da qualidade de vida. As estratégias preventivas foram variadas e envolveram a avaliação odontológica antes do início do tratamento, a identificação e classificação do risco, o uso da radiografia, a suplementação diária de vitamina D, a aplicação tópica de flúor, o uso de enxaguantes a base de clorexidina e a aplicação de técnicas para fechamento de lesões existentes. Dentre as intervenções terapêuticas, destacaram-se os cuidados clínicos padrão e a gestão conservadora, assim como o tratamento com oxigênio hiperbárico, a teriparatida subcutânea e o uso de plasma rico em fatores de crescimento. Conclusão: Novas investigações são necessárias para evidenciar as principais estratégias odontológicas voltadas para gerenciamento da osteonecrose relacionada ao uso de medicações. Ainda, para demonstrar a dimensão do problema e fomentar políticas públicas válidas, efetivas e baseadas em evidências.

Palavras-chave: Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos; Prevenção de doenças; Terapêutica; Assistência odontológica.

Abstract

Objective: To analyze evidence of care aimed at preventing and treating osteonecrosis of the jaws related to medication use. Method: Integrative review with search and selection in the following electronic databases: MEDLINE via Pubmed, LILACS and IBECs via VHL. Descriptors were extracted from controlled vocabularies and combined with OR and AND operators. The following were considered for inclusion: primary studies, published in Portuguese, English or Spanish and in the period from 2010 to 2021. The sample totaled 10 studies and the analysis was carried out in a descriptive way. Results: Osteonecrosis in the jaws induced by the use of medications is a rare, serious adverse event and a growing target of new studies that show the need for measures to prevent, control pain and promote quality of life. The preventive strategies were varied and involved the dental evaluation before the beginning

of the treatment, the identification and classification of the risk, the use of radiography, daily supplementation of vitamin D, the topical application of fluoride, the use of mouthwashes based on chlorhexidine and the application of techniques for closing existing lesions. Among the therapeutic interventions, standard clinical care and conservative management stood out, as well as treatment with hyperbaric oxygen, subcutaneous teriparatide and the use of plasma rich in growth factors. Conclusion: Further investigations are needed to highlight the main dental strategies aimed at managing osteonecrosis related to medication use. Also, to demonstrate the dimension of the problem and promote valid, effective and evidence-based public policies.

Keywords: Osteonecrosis of the Osseodental Arcade Associated with Diphosphonates; Prevention of diseases; Therapy; Dental care.

Resumen

Objetivo: Analizar evidencias de cuidados dirigidos a la prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares relacionada con el uso de medicamentos. Método: Revisión integrativa con búsqueda y selección en las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE vía Pubmed, LILACS e IBECs vía BVS. Los descriptores se extrajeron de vocabularios controlados y se combinaron con los operadores OR y AND. Fueron considerados para inclusión: estudios primarios, publicados en portugués, inglés o español y en el período de 2010 a 2021. La muestra totalizó 10 estudios y el análisis se realizó de forma descriptiva. Resultados: La osteonecrosis en los maxilares inducida por el uso de medicamentos es un evento adverso raro, grave y un objetivo creciente de nuevos estudios que muestran la necesidad de medidas para prevenir, controlar el dolor y promover la calidad de vida. Las estrategias preventivas fueron variadas e involucraron la evaluación dental antes del inicio del tratamiento, la identificación y clasificación del riesgo, el uso de la radiografía, la suplementación diaria de vitamina D, la aplicación tópica de flúor, el uso de colutorios a base de clorhexidina y la aplicación de técnicas de cierre de lesiones existentes. Entre las intervenciones terapéuticas se destacaron la atención clínica estándar y el manejo conservador, así como el tratamiento con oxígeno hiperbárico, teriparatida subcutánea y el uso de plasma rico en factores de crecimiento. Conclusión: Se necesitan más investigaciones para resaltar las principales estrategias dentales dirigidas al manejo de la osteonecrosis relacionada con el uso de medicamentos. Asimismo, demostrar la dimensión del problema y promover políticas públicas válidas, eficaces y basadas en evidencia.

Palabras clave: Osteonecrosis de la Arcada Osteodental Asociada a Difosfonatos; Prevención de enfermedades; Terapia; Cuidado dental.

1. Introdução

Apesar dos avanços científicos, diagnósticos e terapêuticos, a incidência de osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos tem aumentado nos últimos anos, constituindo um problema de saúde pública tendo em vista os impactos epidemiológicos, assim como as repercussões na saúde física, mental e social, e na qualidade de vida da população (Santana, 2019). Descrita pela primeira vez em 2002, a osteonecrose da mandíbula compreende uma condição orofacial emergente, rara e grave, caracterizada pela perda óssea progressiva em resultado da exposição prolongada a medicamentos como os bisfosfonatos, comumente utilizados para tratamento da osteoporose, metástases e diferentes tipos de neoplasias (Ferneini, 2021).

Nesse contexto, a osteonecrose medicamentosa ocorre especialmente nos ossos maxilares e constitui uma das reações adversas mais comuns diante dos mecanismos antirreabsortivos da medicação, configurando-se como condição potencialmente dolorosa e debilitante que envolve amplo espectro clínico favorável à exposição óssea e à formação de fístulas não cicatrizadas (Di et al., 2021).

Os antirreabsortivos compreendem fármacos reguladores da calcificação e da reabsorção óssea e os seus mecanismos de ação envolvem a inibição de osteoclastos e osteoblastos, que levam a redução da capacidade de remodelação óssea e ao desenvolvimento da necrose em situação que haja trauma. Ainda, suas propriedades antiangiogênicas diminuí o suprimento vascular, possibilitando a ocorrência de isquemia tecidual (Chaves et al., 2018).

As projeções epidemiológicas demonstram a magnitude do problema ao evidenciar elevados indicadores de incidência em países de baixa, média e alta renda, com variação anual estimada em até 12.222 casos para 100.000 pacientes em tratamento oncológico (Kuroshima et al., 2019). As notificações ocorrem, em sua maioria, após tratamento odontológico invasivo, como exodontia. Entretanto, diferentes fatores como a dose, a via de administração e o tempo de tratamento podem

determinar a resposta clínica e potencializar o risco para complicações (Ribeiro et al., 2018).

Embora diferentes estratégias preventivas, terapêuticas e paliativas tenham sido descritos para o manejo da osteonecrose associada aos antirreabsortivos, as evidências ainda são incipientes e controversas, demonstrando a necessidade de novas investigações que forneçam subsídios para redução do problema e promoção da qualidade de vida (Mccaul, 2014; Porcaro et al., 2015).

Por considerar a magnitude do problema, assim como a necessidade de medidas terapêuticas válidas, seguras e efetivas, este estudo objetivou analisar nas evidências científicas os cuidados voltados para prevenção e tratamento da osteonecrose nos maxilares relacionada ao uso de medicações.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura que foi fundamentada em seis etapas de investigação: identificação do tema e formulação da questão norteadora; busca na literatura e amostragem; extração de dados; avaliação crítica dos resultados incluídos; análise e síntese das evidências; e apresentação da revisão (Whittemore & Knafl, 2005).

Considerado um dos principais recursos para efetivação da prática baseada em evidências, a revisão integrativa constitui um método amplo, que permite inclusão de diferentes abordagens metodológicas, resultado na síntese e análise do conhecimento produzido, assim como em intervenções efetivas e com melhor custo-benefício (Elcore et al., 2014).

A questão que norteou esta revisão foi: Quais as evidências científicas voltadas para prevenção e tratamento da osteonecrose nos maxilares relacionada ao uso de medicações?

O levantamento bibliográfico e o processo de seleção de evidências foram realizados por meio da consulta eletrônica às seguintes bases de dados: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) via PUBMED®, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Índice Bibliográfico Espanhol em Ciências da Saúde (IBECS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

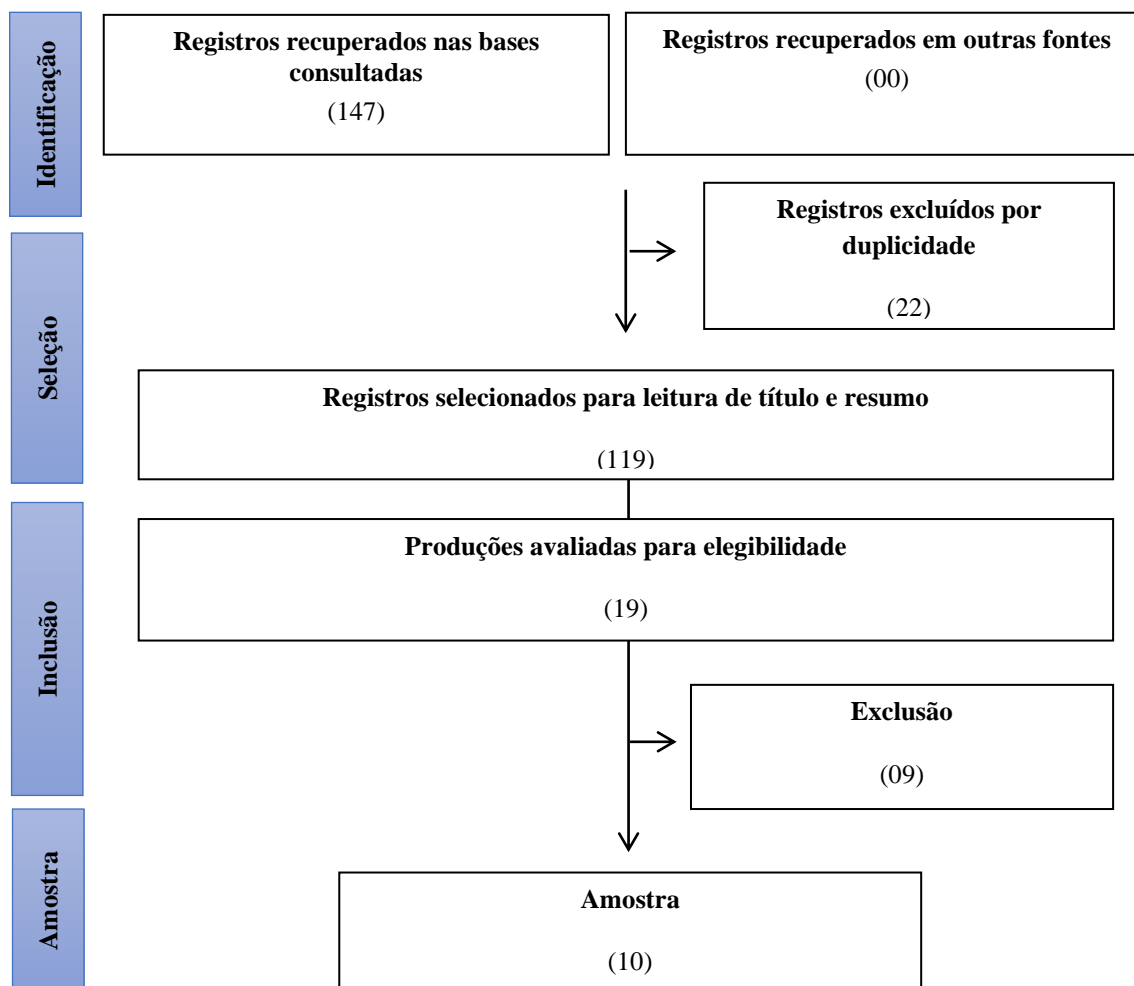
Para operacionalização da busca, utilizaram-se os descritores “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada ao uso de Medicações”, “Prevenção de Doenças”, “Terapêutica” e “Assistência odontológica”, assim como suas palavras chaves indexados nos vocabulários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Headings* (MeSH). Para cruzamento dos termos, foram considerados os operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídos estudos de fonte primária que apresentaram como desfecho a avaliação das estratégias odontológicas para prevenção e tratamento da osteonecrose em maxilares induzida pelo uso de medicações, publicados nas bases consultadas, em português, inglês ou espanhol e no período de 2010 a 2021. A exclusão foi condicionada aos artigos duplicados entre as bases consultadas, assim como às revisões de literatura, teses, dissertações e editoriais.

A operacionalização da busca foi realizada por dois revisores, de forma independente, que após levantamento bibliográfico, leitura de títulos e resumos, e seleção apresentaram concordância superior a 80%. Em casos de discordâncias, foi solicitada a avaliação de um terceiro revisor que mediante experiência clínica ou metodológica decidiu sobre o potencial do estudo para composição amostral.

As recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram utilizadas para direcionar o percurso de triagem, elegibilidade e inclusão (Figura 1).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA. Cajazeiras, Paraíba, 2022.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A extração e coleta de dados foi norteada por um instrumento próprio, sendo consideradas as variáveis referenciais e de identificação dos estudos (autor principal, título, ano e país), aspectos metodológicos (delineamento), desfechos avaliados, principais cuidados identificados, resultados e conclusões.

Para análise e síntese dos resultados foram utilizados métodos descritivos de dados, procedendo-se com a elaboração de quadros, tabelas e gráficos de caracterização. Ainda, as produções foram agrupadas e classificadas conforme similaridade semântica, resultando assim na elaboração de categorias.

3. Resultados

O processo de busca identificou 141 artigos, destes 22 foram excluídos por duplicidade, tendo registro mantido nas bases específicas da saúde. A composição amostral totalizou 10 produções. A análise descritiva dos resultados mostrou que osteonecrose induzida nos maxilares é um fenômeno frequente entre os pacientes que fazem uso de altas doses de antirreabsortivos, sendo considerado evento adverso raro, potencialmente grave e alvo constante de investigações em múltiplos contextos do cenário internacional.

Nesse sentido, os estudos foram desenvolvidos em diferentes países como a Itália, Índia e Estados Unidos das Américas (EUA), visando elaborar, implementar e avaliar os efeitos de intervenções preventivas e terapêuticas no controle dessa condição.

O crescente interesse dos pesquisadores em propor estratégias válidas, seguras e efetivas para gerenciamento e classificação de risco também foi evidenciado, sendo expresso pelo elevado número de produções nos últimos anos, especialmente em 2020 que se destacou concentrar o maior registro das produções.

Ainda, predominaram estudos observacionais, que apesar de não permitir a análise das relações de causa e efeito, são relevantes para a prática clínica, estando associada à indicação de prognósticos, assim como à avaliação de indicadores epidemiológicos e de fatores de risco. Apesar disso, um ensaio clínico foi identificado na amostra, indicando a inclusão de evidências com elevada qualidade metodológica.

As estratégias identificadas envolveram tanto a prevenção, quanto o tratamento, e as populações do estudo foram variadas, compreendendo, em sua maioria, os pacientes em tratamento de osteoporose e de neoplasias.

A avaliação odontológica antes do início do tratamento medicamentoso foi descrita como principal estratégia para prevenção por favorecer a identificação, e classificação do risco de osteonecrose nos maxilares, assim como para promover o tratamento de qualquer condição prévia de saúde bucal. Assim, diferentes parâmetros odontológicos devem ser avaliados como a presença de doença periodontal, restos radiculares, cárie, patologia periapical ou instabilidades protéticas.

O uso da radiografia, a suplementação diária de vitamina D, a aplicação tópica de flúor, o uso de enxaguantes a base de clorexidina e a aplicação de técnicas para fechamento de lesões existentes e para redução da exposição e da contaminação óssea também apresentaram efeito positivo na redução dos indicadores de incidência e controle da doença.

Dentre as intervenções terapêuticas, destacaram-se os cuidados clínicos padrão e a gestão conservadora, assim como terapias adjuvantes como o tratamento com oxigênio hiperbárico, a teriparatida subcutânea e uso de plasma rico em fatores de crescimento. A extração dentária constituiu um procedimento que deve ser evitado nessa população.

O quadro 01 apresenta a distribuição, caracterização e síntese das produções incluídas (n=10) conforme autor referencial, ano de publicação, país em que o estudo foi desenvolvido, delineamento metodológico adotado, desfecho avaliado, principais resultados e conclusões.

Quadro 1 – Caracterização das produções incluídas e síntese das evidências de prevenção e tratamento da osteonecrose associada ao uso de medicações.

Autor, ano e país	Título	Método	Desfecho avaliado e evidências de cuidados
Nicolatou-Galitis O. 2019 Grécia	Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment	Observacional	Prevenção: - Avaliação de risco antes do início da medicação - Radiografia - Tratamento prévio de quaisquer problemas de saúde bucal - Evitar tratamentos invasivos durante o tratamento Tratamento: - Gestão conservadora - Intervenção cirúrgica - Terapias adjuvantes
Yarom NH 2019 Alemanha	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Mascc/Isoo/ Asco Clinical Practice Guideline	Observacional	Prevenção - Antibióticos antes de extrações dentárias. Uso de técnicas para fechamento de lesões existentes, assim como para redução da exposição e da contaminação óssea. - Plasma rico em fatores de crescimento. - Controle dos fatores de risco. Tratamento: - Tratamento com oxigênio hiperbárico.
Sim IW 2020 Índia	Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial	Ensaio clínico randomizado	Tratamento - Teriparatida subcutânea (20 µg/dia). - Suplementação de cálcio e vitamina D. - Cuidados clínicos padrão.
Wan JT 2020 EUA	Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors	Observacional	Prevenção: - Tratamento de doenças periodontais ativas.
Vandone AM 2012 Itália	Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience	Prospectivo	Prevenção: - Exame odontológico frequente. - Avaliação de risco.
Bacci C. 2020 Itália	A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with different preventive dental care modalities	Retrospectivo	Prevenção: - Avaliação interdisciplinar. - Controlar os fatores de risco locais. - Tratar doenças bucais e dentárias. - Manter um bom estado de saúde bucal.
Luliis F. 2014 Itália	Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates	Observacional	Prevenção: - Avaliação inicial para avaliar suas condições dentárias. - Acompanhamento odontológico a cada seis meses. - Suplementação com cálcio e vitamina D diariamente.
Caldroney S. 2017 EUA	Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw	Observacional	Tratamento: - Ressecção cirúrgica e reconstrução óssea vascularizada.
Ramos AE 2019 Argentina	Prevención de osteonecrosis asociada a medicamentos y ensayo clínico multicéntrico, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires	Observacional	Prevenção: - Ensino da higiene bucal. - Aplicação tópica de flúor. - Indicação de bochechos com clorexidina. - Radiografia na presença de mobilidade dentária, doença periodontal, restos radiculares, cárie, patologia periapical e instabilidade protética.

Rodriguez IM. 2015 Espanha	Uso del plasma rico en factores de crecimiento para el tratamiento y prevención de la osteonecrosis mandibular derivada del uso de bifosfonatos	Descritivo	Tratamento: - Plasma rico em fatores de crescimento.
--------------------------------------	---	------------	--

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

4. Discussão

Nesta revisão, a osteonecrose medicamentosa nos maxilares foi um evento adverso, que apesar de raro apresenta elevada frequência em pacientes com osteoporose e neoplasias ósseas, múltiplas e de pulmão, gerando impactos na sua qualidade de vida e sobrecarga para os serviços de saúde.

Desde os primeiros relatos da doença, a temática vem despertando grande interesse na comunidade científica, visando esclarecer as causas, fisiopatologia, prevenção, controle e manejo da condição. Na mesma perspectiva, a patogênese é alvo de investigações por apresentar tendência multifatorial e envolver um efeito sinérgico entre infecção ou trauma local com a perda óssea após exposição a antirreabsortivos (Nicolatou-Galitis et al., 2019).

O risco de desenvolver a condição pode ser substancialmente reduzido quando os pacientes forem avaliados por um profissional odontológico e medidas as preventivas são aplicadas. Desse modo, a redução de risco envolve o acesso imediato de um paciente ao tratamento preventivo de alta qualidade (Vandone et al., 2012).

No mesmo sentido, outras estratégias para redução de risco envolve a abordagem multidisciplinar, uma vez que a triagem adequada pode influenciar seus resultados, tanto no risco do desenvolvimento quanto no estadiamento de sua gravidade (Bacci et al., 2020).

Assim, diferentes estratégias de prevenção foram desenvolvidas, destacando-se a importância da avaliação odontológica prévia para classificação de risco, tratamento de problemas anteriores ou de infecção, já que a sua presença pode preceder o desenvolvimento da osteonecrose. A recomendação do tratamento de pacientes com doenças dentárias ou periodontais ativas foi evidenciada, tendo em vista que a falha em o fazer pode refletir em complicações que requerem tratamento invasivo extenso ou cuidados prolongados (Yarom et al., 2019; Wan et al., 2020).

Na mesma perspectiva, os estudos indicaram que a procedimentos odontológicos invasivos devem ser evitados em pacientes com alto risco de desenvolver osteonecrose nos maxilares, a menos que estejam presentes infecções que não possam ser controladas com o uso de terapias padrão (Nicolatou-Galitis et al., 2019). No baixo risco, as cirurgias orais podem ser realizadas, entretanto devem ser concluídas antes do início do tratamento com bifosfonatos (Caldronney et al., 2017).

Os cuidados de prevenção apoiaram a necessidade de uma boa higiene bucal, bem como de estudos radiológicos, histológicos, microbiológicos e clínicos para identificação, classificação e controle do risco (Ramos et al., 2019; Luliis et al., 2016; Vandone et al., 2012). Outras intervenções profiláticas podem envolver terapias endodônticas e protéticas conservadoras de dentes com bom prognóstico, uso de talas de estabilização periodontal para dentes com mobilidade grau 1 ou 2 e a identificação e tratamento de bolsas ocultas ou de processos infecciosos (Yarom et al., 2019).

Embora a osteonecrose possa ser prevenida otimizando a saúde bucal, o manejo de casos estabelecidos permanece desafiador. As intervenções terapêuticas identificadas foram variadas e envolveram desde a gestão conservadora até o uso de terapias adjuvantes como a antibioticoterapia, a aplicação tópica de flúor e de fatores plasmáticos de crescimento (Ramos et al., 2019; Rodriguez et al., 2015; Yarom et al., 2019). De maneira geral, todas as medidas foram direcionadas para o controle da infecção, da dor e da progressão da necrose óssea.

O manejo conservador incluiu a manutenção de uma boa higiene bucal, assim como o gerenciamento de doenças dentárias ou periodontais ativas. A aplicação antibacterianos tópicos e de antibioticoterapia sistêmica para casos de fácil controle da dor ou em sem progressão da doença foram referenciadas (Wan et al., 2020; Nicolatou-Galitis et al., 2019).

Outra medida descrita foi a teriparatida subcutânea na dosagem de 20 µg/dia por oito semanas. Considerada um agente osteoanabólico, essa intervenção melhorou os indicadores de cicatrização óssea em na periodontite crônica, apresentando uma maior taxa de resolução de lesões e elevado potencial terapêutico (Sim et al., 2020).

A intervenção cirúrgica foi recomendada para gestão da dor como último recurso na sua resolução. Assim, esse procedimento é indicado quando a doença não responde as outras terapias propostas, sendo também improvável que responda às abordagens conservadoras. Nesses casos, os princípios cirúrgicos propostos compreendem a remoção de osso necrótico, a ressecção do osso afetado e o fechamento primário do tecido mole alcançado por meio da mobilização e da sutura para facilitar a cicatrização da mucosa (Caldrony et al., 2017; Yarom et al., 2019).

Apesar da existência de evidências que indicam segurança em realizar implantes nesses pacientes, os riscos assemelham-se ao de uma exodontia, indicando a necessidade de novas investigações.

Outros tratamentos identificados envolveram a suplementação com vitamina D, a terapia com plasma rico em plaquetas/fator de crescimento derivado de plaquetas e as câmaras hiperbáricas, envolvendo a respiração de oxigênio puro em uma sala ou tubo pressurizado para melhorar a cicatrização (Sim et al., 2020; Luliis et al., 2014).

A vitamina D compreende um esteroide, sintetizado na pele quando exposta aos raios ultravioletas da luz solar e constitui um recurso favorável à prevenção da osteonecrose por apresentar importantes funções na fisiologia ósseo-mineral, especialmente no que se refere à absorção intestinal e à homeostase do cálcio (Luliis et al., 2014).

5. Conclusão

Este estudo identificou que a osteonecrose nos maxilares induzidas pelo uso de medicações é um evento e grave, requerendo estratégias para minimização do risco, assim como para prevenção da dor e do desconforto e para promoção da qualidade de vida.

Nesse sentido, os odontólogos têm um papel fundamental, uma vez que a avaliação minuciosa, o tratamento odontológico profilático e a abordagem multiprofissional está relacionada a redução de risco de desenvolver essa condição.

As estratégias identificadas para prevenção, envolveram a avaliação odontológica antes do início do tratamento, a identificação e classificação do risco, o uso da radiografia, a suplementação diária de vitamina D, a aplicação tópica de flúor, o uso de enxaguantes a base de clorexidina e a aplicação de técnicas para fechamento de lesões existentes. Dentre as intervenções terapêuticas, destacaram-se os cuidados clínicos padrão e a gestão conservadora, assim como o tratamento com oxigênio hiperbárico, a teriparatida subcutânea e uso de plasma rico em fatores de crescimento.

Espera-se formar subsídios para novas investigações e evidenciar as principais estratégias odontológicas voltadas para prevenção e tratamento da osteonecrose induzida pelo uso de medicações. Ainda, dimensionar a magnitude do problema e fomentar políticas públicas e linhas de cuidados válidas, efetivas e baseadas em evidências.

Considera-se, portanto, que novos estudos são necessários para direcionar o planejamento de intervenções válidas, seguras e efetivas para gerenciamento, classificação e identificação precoce do risco, assim como para prevenção, controle e tratamento baseado em evidências.

Referências

Allen, M. R., & Burr, D. B. (2009). The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 61-70.

- Almazrooa, S. A., & Woo, S. B. (2009). Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *The Journal of the American Dental Association*, 140(7), 864-875.
- American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2007). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 65(3), 369-376.
- Arce, K., Assael, L. A., Weissman, J. L., & Markiewicz, M. R. (2009). Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 75-84.
- Bacci, C., Cerrato, A., Bardhi, E., Frigo, A. C., Djaballah, S. A., & Sivoilella, S. (2020). A retrospective study on the incidence of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) associated with different preventive dental care modalities. *Supportive Care in Cancer*, 30(2), 1723-1729.
- Bergmann, P., Body, J. J., Boonen, S., Boutsen, Y., Devogelaer, J. P., Goemaere, S., & Advisory Board on Bone Markers. (2009). Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *International journal of clinical practice*, 63(1), 19-26.
- Caldrony, S., Ghazali, N., Dyalram, D., & Lubek, J. E. (2017). Surgical resection and vascularized bone reconstruction in advanced stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 46(7), 871-876.
- Chaves, R. A. D. C., Queiroz, T. P., & Faloni, A. P. D. S. (2018). Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *RebraM*, 21(2), 66-80.
- Luliis, F., Taglieri, L., Amoroso, L., Vendittozzi, S., Blasi, L., Salerno, G., & Scarpa, S. (2014). Prevention of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates. *Anticancer Research*, 34(5), 2477-2480.
- Di Fede, O., Canepa, F., Panzarella, V., Mauceri, R., Del Gaizo, C., Bedogni, A., & Galvano, A. (2021). The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(16), 8432.
- Ercole, F. F., Melo, L. S. D., & Alcoforado, C. L. G. C. (2014). Revisão integrativa versus revisão sistemática. *Revista Mineira de Enfermagem*, 18(1), 9-12.
- Estefanía Fresco, R., Ponte Fernández, N., & Aguirre Urizar, J. M. (2006). Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005.
- Ferneini, E. M. (2021). Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 79(8), 1801-1802.
- Hoefert, S., & Eufinger, H. (2011). Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69(2), 362-380.
- Kuroshima, S., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *Journal of oral biosciences*, 61(2), 99-104.
- Magremanne, M., & Reyhler, H. (2014). Pentoxifylline and Tocopherol in the Treatment of Yearly Zoledronic Acid-Related Osteonecrosis of the Jaw in a Corticosteroid-Induced Osteoporosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(2), 334-337.
- Manfredi, M., Merigo, E., Guidotti, R., Meleti, M., & Vescovi, P. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40(3), 277-284.
- McCaul, J. A. (2014). Pharmacologic modalities in the treatment of osteoradionecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 26(2), 247-252.
- Mehrotra, B. (2009). Bisphosphonates—Role in cancer therapies. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 67(5), 19-26.
- Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., & Van den Wyngaert, T. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 127(2), 117-135.
- Porcaro, G., Amosso, E., Mirabelli, L., Busa, A., Carini, F., & Maddalone, M. (2015). Osteoradionecrosis of the posterior maxilla: a new approach combining erbium: yttrium aluminium garnet laser and Bichat bulla flap. *Journal of Craniofacial Surgery*, 26(7), e627-e629.
- Ramos, E. A., Diamante, M., Muiño, J. M., Antonelli, L., Gutiérrez, J., Minigutti, M., & Caruso, D. (2019). Prevención de osteonecrosis asociada a medicamentos y ensayo clínico multicéntrico, Facultad de Odontología, Universidad de Buenos Aires. *Rev. Fac. Odontol.(B. Aires)*, 7-15.
- Ribeiro, G. H., Chrun, E. S., Dutra, K. L., Daniel, F. I., & Grando, L. J. (2018). Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 84, 102-108.
- Rodríguez Martín, I., Pérez Corral, I., Ortega Asensio, V., Loughney González, A., & Fernández Domínguez, M. (2015). Uso del plasma rico en factores de crecimiento para el tratamiento y prevención de la osteonecrosis mandibular derivada del uso de bifosfonatos. *Cient. dent.(Ed. impr.)*, 231-236.
- Ruggiero, S. L., & Dodson, T. B. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 12(72), 2381-2382.
- Santana, G. U. (2019). Causas de osteoradionecrose em pacientes sob terapia antineoplásica e suas manifestações bucais. *Perspectivas Experimentais e Clínicas, Inovações Biomédicas e Educação em Saúde (PECIBES) ISSN-2594-9888*, 5(2), 27-27.

Sedghizadeh, P. P., & Jones, A. C. (2016). Osteonecrosis of the jaw: Clinicopathologic and radiologic features. In *The Duration and Safety of Osteoporosis Treatment* (pp. 163-184). Springer, Cham.

Silva, E. C. A., Sanches, M. B., Flores, D. F., Watanabe, S., Yamamoto-Silva, F. P., & de Freitas Silva, B. S. (2015). Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Recidiva após radioterapia de cabeça e pescoço. *Revista Odontológica do Brasil Central*, 24(68).

Sim, I. W., Borromeo, G. L., Tsao, C., Hardiman, R., Hofman, M. S., Papatziarnos Hjelle, C., & Ebeling, P. R. (2020). Teriparatide promotes bone healing in medication-related osteonecrosis of the jaw: a placebo-controlled, randomized trial. *Journal of Clinical Oncology*, 38(26), 2971-2980.

Vandone, A. M., Donadio, M., Mozzati, M., Ardine, M., Polimeni, M. A., Beatrice, S., & Scoletta, M. (2018). Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Annals of Oncology*, 23(1), 193-200.

Wan, J. T., Sheeley, D. M., Somerman, M. J., & Lee, J. S. (2020). Mitigating osteonecrosis of the jaw (ONJ) through preventive dental care and understanding of risk factors. *Bone research*, 8(1), 1-12.

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52(5), 546-553.

Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., & Saunders, D. P. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270-2290.