

## **Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM), uma revisão de literatura acerca do conhecimento dos profissionais e orientação dada ao paciente para redução do risco**

**Medication-related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ), a literature review about professional knowledge and guidance given to patients to reduce risk**

**Osteonecrosis de Mandíbula Relacionada con Medicamentos (NMM), una revisión de la literatura sobre el conocimiento profesional y la orientación dada a los pacientes para reducir el riesgo**

Recebido: 17/08/2022 | Revisado: 26/08/2022 | Aceito: 28/08/2022 | Publicado: 06/09/2022

**Jéssica Ribeiro Damasceno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3682-2802>

Universidade Federal de Uberlândia, Brasil

E-mail: [jessikdam@gmail.com](mailto:jessikdam@gmail.com)

**Ana Heloísa Pereira Rabelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9738-4703>

Faculdade de Patos de Minas, Brasil

E-mail: [rabeloana10@gmail.com](mailto:rabeloana10@gmail.com)

**Cizelene do Carmo Faleiros Veloso Guedes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7128-7537>

Faculdade Patos de Minas, Brasil

E-mail: [cizelene@hotmail.com](mailto:cizelene@hotmail.com)

### **Resumo**

A Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM) é uma complicação que pode ocorrer na região maxilofacial devido ao uso de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas e que afeta negativamente a qualidade de vida do paciente. O conhecimento adequado por parte dos profissionais de saúde envolvidos no cuidado desse paciente, principalmente médicos e dentistas, com relação a essa complicação é essencial para identificação dos pacientes “em risco” e conseqüentemente para o controle dos fatores predisponentes e para orientação e manejo adequado desse paciente. O objetivo deste estudo foi compreender sobre a influência do conhecimento dos profissionais sobre a ONMM e orientação dada aos pacientes para redução do risco da mesma. Metodologia: Trata-se de uma revisão narrativa da literatura de caráter exploratório e de análise descritiva qualitativa, realizada nas bases de dados da BVS e Pubmed e utilizando descritores indexados no DeCs. Resultados: Diversos estudos apontaram o conhecimento insuficiente dos profissionais de saúde. A maior parte dos estudos utilizaram de questionários e foram voltados para profissionais médicos, dentistas, farmacêuticos e enfermeiros. Conclusão: O conhecimento dos profissionais é fundamental para passar informação e orientação para o paciente e influencia diretamente na incidência da ONMM. Adotar medidas preventivas, portanto, é essencial para o manejo da Osteonecrose.

**Palavras-chave:** Redução do risco; Assistência odontológica; Educação em saúde; Conscientização; Osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos; Osteonecrose.

### **Abstract**

Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), is a complication that can occur in the maxillofacial region due to the use of antiresorptive and antiangiogenic medications, which negatively affects the patient's quality of life. Adequate knowledge on the part of health professionals involved in the care of this patient, especially physicians and dentists, regarding this complication is essential for the identification of patients “at risk” and, consequently, for the control of predisposing factors and for adequate guidance and management of this complication. patient. The objective of this study was to understand the influence of professionals' knowledge about the ONMM and the guidance given to patients to reduce its risk. Methodology: This is a narrative review of the literature with an exploratory character and qualitative descriptive analysis., carried out in the VHL and Pubmed databases and using descriptors indexed in DeCs. Results: Several studies pointed out the insufficient knowledge of health professionals. Most of the studies used questionnaires and were aimed at medical professionals, dentists, pharmacists and nurses. Conclusion: The knowledge of professionals is essential to pass information and guidance to the patient and directly

influences the incidence of ONMM. Adopting preventive measures, therefore, is essential for the management of Osteonecrosis.

**Keywords:** Prevention; Dental care; Health education; Awareness; Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; Osteonecrosis.

### Resumen

La Osteonecrosis de los Mandíbulas Relacionada con Medicamentos (NMM) es una complicación que puede ocurrir en la región maxilofacial debido al uso de medicamentos antirresortivos y antiangiogénicos, lo que afecta negativamente la calidad de vida del paciente. El adecuado conocimiento por parte de los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de este paciente, especialmente médicos y odontólogos, acerca de esta complicación es fundamental para la identificación de pacientes “en riesgo” y, en consecuencia, para el control de los factores predisponentes y para una adecuada orientación y manejo de esta complicación paciente. El objetivo de este estudio fue comprender la influencia del conocimiento de los profesionales sobre la ONMM y la orientación dada a los pacientes para reducir su riesgo. Metodología: Se trata de una revisión narrativa de la literatura con carácter exploratorio y análisis descriptivo cualitativo, realizada en las bases de datos BVS y Pubmed y utilizando descriptores indexados en DeCs . Resultados: Varios estudios señalaron el conocimiento insuficiente de los profesionales de la salud. La mayoría de los estudios utilizaron cuestionarios y estaban dirigidos a profesionales médicos, odontólogos, farmacéuticos y enfermeros. Conclusión: El conocimiento de los profesionales es fundamental para pasar información y orientación al paciente e influye directamente en la incidencia de ONMM. La adopción de medidas preventivas, por tanto, es fundamental para el manejo de la Osteonecrosis.

**Palabras clave:** Prevención, Atención odontológica, Educación en salud, Concienciación, Osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos; Osteonecrosis.

## 1. Introdução

A Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada ao uso de Medicamentos (ONMM) é uma complicação que ocorre devido ao uso de fármacos que alteram o metabolismo ósseo associados a fatores de risco sistêmicos e locais. A patogênese dessa complicação não está totalmente elucidada, mas sabe-se que é multifatorial e a presença de infecção dento-alveolar durante a utilização das terapias se constitui como um dos principais fatores de risco para o desenvolvimento dessa complicação. Em virtude disso, o cirurgião-dentista deve atuar ativamente no manejo dessa complicação, antes, durante e após o tratamento do paciente (Otto *et al.*, 2021).

Apesar de pouco incidente, a Osteonecrose dos maxilares é uma condição que afeta negativamente a qualidade de vida do indivíduo e seu tratamento é complexo e pode ser debilitante. Com o aumento da expectativa de vida da população em geral, espera-se a necessidade de controle de um maior número de doenças osteometabólicas, por meio de medicações antirreabsortivas e antiangiogênicas, assim, mais pacientes terão risco de desenvolvimento da Osteonecrose e mais profissionais de saúde estarão envolvidos no cuidado desse paciente (Miranda-Silva *et al.*, 2020; de Cassia Tornier *et al.*, 2021);

Embora os estudos sobre o tratamento da Osteonecrose estejam avançando de forma a trazer resultados mais previsíveis, as medidas preventivas se constituem como as principais no manejo dessa complicação. A conscientização da equipe de profissionais e do paciente sobre as medicações e suas complicações podem interferir diretamente para diminuição dos fatores de risco (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Yarom *et al.*, 2019; Al Abdullateef & Alhareky, 2020). Diversos estudos realizados no âmbito nacional e internacional buscam mensurar o nível de conhecimento dos profissionais de saúde sobre a ONMM e propõem medidas de intervenção, tendo em vista o aumento das prescrições das medicações e a possibilidade de aumento das taxas de incidência (de Lima *et al.*, 2015; Senturk *et al.*, 2016; Patil *et al.*, 2020; Ozkan *et al.*, 2021; Vinitzky-Brener *et al.*, 2021).

Assim, os profissionais de saúde envolvidos no cuidado do paciente que utiliza tais fármacos desempenham um papel primordial na redução do risco dessa complicação. O objetivo do estudo, portanto, foi explorar a literatura sobre a relação do conhecimento dos profissionais sobre a ONMM e orientação dada aos pacientes para redução do risco dessa complicação.

## 2. Metodologia

O presente trabalho trata-se de uma revisão de literatura narrativa de caráter exploratório e de análise descritiva qualitativa. De acordo com o trabalho de Cordeiro et al (2007), a seleção e análise dos artigos em uma revisão narrativa não exige um protocolo rígido, não há necessidade de esgotar as fontes de informação e a interpretação das informações dos estudos selecionados podem estar sujeitas a subjetividade dos autores (Cordeiro et al., 2007). Além disso, a revisão narrativa de literatura tem como objetivo explorar o assunto de forma atualizada, sendo importante para trazer uma revisão ampla do assunto abordado e muito utilizada para a fundamentação teórica de outros tipos de trabalho (Green et al., 2006).

Com o objetivo de conhecer como o tema vem sendo identificado por profissionais da saúde e como isso corrobora para o desenvolvimento da ONMM, buscou-se selecionar os materiais visando responder a seguinte pergunta norteadora: *Conhecimento dos profissionais e orientação dada ao paciente: qual a importância para a redução do risco da Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM)?*

As buscas dos trabalhos foram realizadas no período de 05 novembro de 2021 a 05 março de 2022 na base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na plataforma do PubMed. Os materiais foram obtidos utilizando os descritores indexados no Descritores em Ciência da Saúde (DeCs): *Prevention, Dental Care, Health Education, Awareness, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw e Osteonecrosis* e a busca realizada por meio de combinações dos termos com o operador booleano “AND”. Foram selecionados artigos nos idiomas português, inglês e espanhol. Para a seleção dos artigos, não houve delimitação com relação ao tempo de publicação dos mesmos, por se considerar relevante a análise de como o tema vem sendo abordado no decorrer do tempo. Para além das bases de dados foi realizada sincronicamente uma pesquisa livre nos seguintes livros: *Odontologia na Oncologia e Diagnóstico e Tratamento Odontológico para Pacientes Oncológicos*.

Como critério de inclusão foram considerados os trabalhos nos idiomas pré-definidos pelos autores e que possuíam resumo e texto completo disponível nas plataformas selecionadas. Os materiais escolhidos foram os que, após a leitura integral, contemplaram o tema da pesquisa. Como critério de exclusão foi considerado a não contemplação do tema no título do trabalho e os materiais que, após a leitura do resumo, não estavam de acordo com o tema proposto e também aqueles que não possuíam resumos e/ou textos completos disponíveis nas plataformas. Além disso, os artigos repetidos nas bases de dados selecionadas foram excluídos.

**Tabela 1.** Resultados da busca bibliográfica nas bases de dados selecionadas.

DESCRITORES	BASES DE DADOS	
	BVS	PUBMED
	Resultado total da pesquisa	
(Prevention) AND (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw)	545	581
(Dental Care) AND (Health Education) AND (Awareness) AND (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw)	6	8
(Health Education) AND (Awareness) AND (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw)	13	15
(Awareness) AND (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw)	55	91
(Prevention) AND (Dental Care) AND (Health Education) AND (Awareness) AND (Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw )	4	5
(Prevention) AND (Osteonecrosis)	1.555	2.655
(Dental Care) AND (Health Education) AND (Awareness) AND (Osteonecrosis)	9	11
(Health Education) AND (Awareness) AND (Osteonecrosis)	16	20
(Awareness) AND (Osteonecrosis)	151	350
(Prevention) AND (Dental Care) AND (Health Education) AND (Awareness) AND (Osteonecrosis)	5	6
TOTAL	2.359	3.742
	Resultado após leitura dos resumos e textos completos e exclusão dos artigos repetidos	
TOTAL	25	

Fonte: Autores (2022).

### 3. Revisão de literatura

#### 3.1 Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada A Medicamentos

A Osteonecrose dos maxilares foi denominada inicialmente em 2003, como Osteonecrose Dos Maxilares Associada a Bisfosfonatos (ONMB), com a divulgação de um estudo de casos realizado por Marx (2003), o qual correlacionou o desenvolvimento de necrose em mandíbula/maxila em 36 pacientes com o uso de bisfosfonatos como o Ácido zoledrônico e/ou Pamidronato, alertando para uma possível epidemia de casos (Marx, 2003). Em 2010, estudos apontaram o desenvolvimento da necrose também em pacientes que utilizavam o antirreabsortivo Denosumabe (Aghaloo et al., 2010).

Em virtude do aparecimento de diversos casos relacionando o desenvolvimento da Osteonecrose com o uso de outras medicações, como o Denosumabe e drogas antiangiogênicas, em 2014, o Position Paper americano recomendou a alteração do nome para Osteonecrose Dos Maxilares Relacionada a Medicamentos (ONMM). Essa condição é atualmente caracterizada pela presença de osso exposto ou osso que pode ser sondado por meio de uma fístula intra ou extraoral, na região maxilofacial e que persiste por mais de 8 semanas em pacientes com histórico de tratamento com drogas antirreabsortivas isolada ou em combinação com imunomoduladores ou medicamentos antiangiogênicos e que não possuem histórico de radioterapia ou doenças metastáticas na região (Ruggiero *et al.*, 2022).

A patogênese da ONMM ainda não foi completamente elucidada, no entanto, entende-se que é multifatorial (Ruggiero *et al.*, 2022). Diversos estudos apontam fatores como a supressão da remodelação óssea, a presença de microrganismos específicos e infecções dento-alveolares, a toxicidade das medicações aos tecidos moles, os efeitos antiangiogênicos e os fatores imunológicos ao desenvolvimento dessa complicação (Brandão *et al.*, 2021).

Para a análise dos fatores de risco da ONMM o primeiro parâmetro a ser observado deve ser o motivo da utilização da droga pelo paciente (Ruggiero *et al.*, 2022). Além disso, é necessário avaliar o tipo de droga utilizada, a via de administração da droga (VO, IV ou injetável, como no caso do Denosumabe), o tempo e a frequência de utilização das mesmas (Poxleitner *et al.*, 2017). A avaliação dos fatores de risco dessa complicação deve ser feita de forma individual para cada paciente, tendo em vista além da forma de utilização dessas drogas, a data da última dose e os fatores sistêmicos e locais do paciente (Wan *et al.*, 2020; Otto *et al.*, 2021).

Como fatores de risco sistêmico, a utilização de terapias com corticoides, o diagnóstico de diabetes mellitus, a realização de quimioterapia e o hábito de fumar são comumente considerados. Como fatores de risco locais, destacam-se a utilização de próteses dentárias mal adaptadas, a higiene oral inadequada, a presença de doença periodontal e infecções dento-alveolares e a realização de exodontias (Otto *et al.*, 2021).

A Osteonecrose pode se desenvolver de forma espontânea ou após um trauma na região, como nos casos de cirurgia dento-alveolar (Poxleitner *et al.*, 2017). Além disso, diversos estudos já correlacionaram as infecções locais de origem dental e periodontal com o desenvolvimento dessa complicação, uma vez que há um efeito sinérgico entre a infecção local/trauma e a diminuição do *turnover ósseo* pelo uso de medicamentos antirreabsortivos (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Otto *et al.*, 2021). A presença desse fator tem sido considerada como um dos principais fatores de risco ou mesmo o causador dessa complicação, uma vez que, a presença de infecção local determina, em muitos casos, a necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos, como a exodontia (Otto *et al.*, 2021).

A região maxilofacial apresenta uma importante predisposição para o desenvolvimento da Osteonecrose devido ao alto índice de remodelação óssea que é exigido em função das forças mecânicas da mastigação, traumas causados por alimentos e pela escovação, além de ser uma região na qual procedimentos cirúrgicos são comumente necessários. Junto a isso, a cavidade oral é um ambiente com uma microbiota muito variada e complexa e que possui um íntimo contato com o osso por meio do ligamento periodontal, favorecendo a instalação de infecções. Além disso, o osso alveolar é recoberto por uma fina camada de tecido mole, diferente de outros ossos do corpo. Essas características podem justificar o desenvolvimento da Osteonecrose na região maxilofacial em detrimento de outros ossos do corpo (Ruggiero & Woo, 2008; Wan *et al.*, 2020; Otto *et al.*, 2021).

A ONMM afeta principalmente a mandíbula, representando 2/3 dos casos. Atribui-se essa predileção a menor vascularização da mandíbula quando comparada a maxila e também a dificuldade de higienização da região, devido as próprias características anatômicas, o que facilita a instalação de infecções (Otto *et al.*, 2021). Áreas com mucosas mais delgadas e osso proeminente, como tórus, exostoses e linha milo-hióidea são as mais prevalentes (Yarom *et al.*, 2019).

A prevalência da ONMM é de difícil definição, uma vez que pode ocorrer a subnotificação dos casos pelo não diagnóstico dessa complicação, principalmente nos casos em que não há evidência de necrose óssea (Schiodt, Reibel, Oturai & Kofod, 2014). Além disso, muitos pacientes que utilizam as medicações que podem levar ao desenvolvimento da Osteonecrose, apresentam outras comorbidades, as quais podem atuar como fatores contribuintes para o aparecimento da mesma. Em virtude disso, essas variáveis podem dificultar a estimativa da prevalência e incidência da ONMM (Ruggiero *et al.*, 2022).

O risco de desenvolvimento da ONMM é maior em pacientes oncológicos (<5%) quando comparada ao grupo de pacientes com osteoporose (<0,05%) (Ruggiero *et al.*, 2022).

A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), em 2014, classificou os estágios da ONMM tendo como base o histórico de utilização de drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas e considerando também a sintomatologia apresentada, os achados clínicos e radiográficos (Ruggiero *et al.*, 2014). Esse sistema de classificação foi mantido sem alterações na última reunião realizada por Ruggiero *et al.*, (2022).

Os pacientes classificados como “Em risco” são aqueles que fazem uso da terapia antirreabsortiva e são assintomáticos e não possuem exposição óssea. O “Estágio 0” engloba pacientes que apresentam sintomatologia ou achados radiográficos inespecíficos, e que não possuem evidência de necrose óssea. No “Estágio 1”, há presença de osso exposto e necrótico ou identificado por meio de fístula em pacientes assintomáticos e sem infecção ativa, associados ou não a achados radiográficos inespecíficos. Além disso, os achados radiográficos do “estágio 0” também podem estar presentes e localizados no osso alveolar. No “Estágio 2” a infecção ativa já está presente e o osso necrótico pode estar exposto ou ser identificado por meio de uma fístula. Esses pacientes também podem apresentar achados radiográficos semelhantes ao “estágio 0” e são sintomáticos. O “Estágio 3” também é classificado quanto a presença de osso necrótico e infecção ativa, podendo estar exposto ou também identificado por meio de uma fístula, sendo associado a pelo menos uma das seguintes características: osso necrótico que se estende além do osso alveolar, presença de fratura patológica, fístula extraoral, comunicação bucossinusal ou buconasal e osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou até o seio maxilar (Ruggiero *et al.*, 2022).

O tratamento da ONMM é desafiador e deve ser planejado de acordo com o seu estadiamento. As abordagens podem ser medicamentosas ou não, tendo como objetivo o controle da infecção e a remoção do osso necrótico por meio do debridamento ou por meio da remoção do sequestro ósseo, objetivando a completa cicatrização. Estudos recentes relatam que o tratamento cirúrgico vem sendo empregado mesmo nos estágios iniciais e com bons resultados (Brandão *et al.*, 2021). Terapias como laserterapia de baixa potência, terapia fotodinâmica antimicrobiana (aPDT), oxigenação hiperbárica, ozonioterapia, plasma rico em plaquetas, paratormônio, pentoxifilina e tocoferol e antibioticoterapia convencional também são utilizadas (Eduardo *et al.*, 2019).

### 3.2 Drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas

Os Bisfosfonatos (BF'S) e o Denosumabe são drogas antirreabsortivas que podem causar a ONMM por inibirem a remodelação óssea. Por essa característica, essas medicações são indicadas para o tratamento e controle de doenças ósseas, como osteoporose, Doença de Paget e lesões líticas causadas por mieloma múltiplo, metástases ósseas de tumores sólidos, como neoplasias de mama, pulmão e próstata e em casos de hipercalcemia maligna (Hillner *et al.*, 2003).

Os bisfosfonatos são moléculas análogas estáveis do pirofosfato inorgânico (PPI), substância naturalmente produzida pelo corpo humano e que possui característica de sofrer rápida hidrólise e atuar na inibição da remodelação óssea, mecanismo esse que mantém a homeostase fisiológica do processo de neoformação óssea. Devido sua falta de estabilidade, seu uso não é possível de forma terapêutica. Os bisfosfonatos, por sua vez, tem sua fórmula alterada, tornando-os resistentes a degradação de enzimas, viabilizando seu uso para o controle do processo de formação e reabsorção óssea (Otto *et al.*, 2021).

Os bisfosfonatos inibem as sinalizações celulares necessárias que ativam os osteoclastos, uma vez que essas moléculas se ancoram em sítios de ligação de hidroxiapatita nas superfícies ósseas e são reabsorvidos pelos osteoclastos juntamente com osso durante a remodelação óssea. Dentro dos osteoclastos, os bisfosfonatos se ligam a farnesil pirofosfato sintase, fazendo com que essas células entrem em apoptose. Com isso, os osteoblastos também são inibidos de se diferenciar, migrar e secretar levando a consequente inibição da aposição óssea (Eduardo *et al.*, 2019).

Além disso, os bisfosfonatos também atuam no processo de diferenciação das células precursoras dos osteoclastos e possuem efeitos antiangiogênicos e efeitos no sistema imunológico (Brandão *et al.*, 2021).



Os bisfosfonatos podem ser administrados por via intravenosa (IV) ou por via oral (VO). Cada uma dessas formas de utilização possui indicações específicas e interfere de forma distinta no risco de desenvolvimento da ONMM (Ruggiero *et al.*, 2014; Yarom *et al.*, 2019). Esse fármaco tem capacidade de incorporação ao osso e possui atração por regiões onde há alta atividade de reabsorção óssea, tendo efeitos cumulativos e podendo permanecer em média por 10 anos incorporado ao osso (Ruggiero & Woo, 2008). A forma de utilização por IV confere maior biodisponibilidade do fármaco para a incorporação nas estruturas ósseas, fazendo com que seja um fator de risco maior quando comparada ao uso de bisfosfonatos orais. Aliado a isso, devido a característica de ser cumulativo, a duração do tratamento com a utilização dos bisfosfonatos também se constitui como fator de risco para o desenvolvimento dessa complicação e deve ser considerado (Ruggiero *et al.*, 2014).

O Denosumabe, apesar de também ser um agente antirreabsortivo, atua de forma diferente. É um anticorpo monoclonal que nos osteoclastos impede a ligação do RANKL com seu receptor RANK, inibindo assim a função celular, por meio da diminuição da sua diferenciação, da sua atividade e da sua sobrevivência. Essa droga antirreabsortiva possui uma meia vida mais curta quando comparada aos bisfosfonatos por não ser incorporado ao tecido ósseo, sendo observado a diminuição da atuação na remodelação óssea após 6 meses do tratamento empregado (Eduardo *et al.*, 2019). Quando administrado de 6 em 6 meses é uma medicação eficaz para a prevenção de fraturas ósseas em pacientes com osteoporose e quando administrado mensalmente, é capaz de reduzir fraturas patológicas em função das metástases ósseas (Ruggiero *et al.*, 2022).

Com a eficácia dos antirreabsortivos no controle de doenças ósseas, novas medicações estão surgindo e sendo continuamente empregadas. Um novo anticorpo monoclonal utilizado é Romosozumabe, indicado para prevenção de fraturas em mulheres com osteoporose (Ruggiero *et al.*, 2022).

As drogas antiangiogênicas, como os inibidores de tirosina quinase, os anticorpos monoclonais direcionados ao fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e drogas imunomoduladoras são utilizadas no tratamento de tumores gastrointestinais, tumores neuroendócrinos, carcinoma de células renais, entre outros. Destacam-se as drogas bevacizumabe e sunitinibe. Sua principal função é interromper a cascata de sinalização da angiogênese, impedindo a formação de novos vasos sanguíneos que influencia no processo de crescimento tumoral e na metástase (Ruggiero *et al.*, 2014). Além disso, essas drogas afetam a cicatrização de feridas, tendo seus efeitos mais pronunciados principalmente na região mandibular, devido à alta taxa de renovação óssea dessa região (Wan *et al.*, 2020). Em pacientes que utilizam essas medicações, a incidência da ONMM é menor quando comparada a pacientes que utilizam medicamentos antirreabsortivos (Ruggiero *et al.*, 2022).

### 3.3 Redução do risco da Osteonecrose

Apesar de pouco incidente, a ONMM é uma condição que afeta a qualidade de vida do paciente, por influenciar negativamente no seu âmbito psicológico e social e aumentar sua morbidade (de Cassia Tornier *et al.*, 2021). Além disso, o manejo dessa condição é desafiador e, muitas vezes, complexo. Adotar medidas preventivas, portanto, é essencial para o manejo da Osteonecrose, principalmente em pacientes oncológicos que utilizam antirreabsortivos por longo prazo (Otto *et al.*, 2021).

As medidas para a redução do risco de desenvolvimento da ONMM baseiam-se na adequação da cavidade oral e redução dos focos infecciosos antes do início do tratamento com os fármacos antirreabsortivos e antiangiogênicos (Otto *et al.*, 2021). Além disso, destaca-se a higienização oral adequada, o acompanhamento odontológico clínico e radiográfico regular, o ajuste das próteses dentárias para evitar traumatismos, a profilaxia antibiótica nos pacientes em risco, a interrupção do tabagismo e controle de distúrbios gerais, como a diabetes, por exemplo (Poxleitner *et al.*, 2017; Ruggiero *et al.*, 2022). Apesar do uso dessas estratégias não eliminarem todo o risco de desenvolvimento da ONMM, essas medidas podem reduzir a necessidade de tratamentos agressivos e invasivos (Kim *et al.*, 2016; Ruggiero *et al.*, 2022).

A educação em saúde é essencial para amenizar os fatores de risco modificáveis para o aparecimento da ONMM (García-Martínez *et al.*, 2017). A educação do paciente sobre a importância da manutenção dos cuidados orais aparece como uma das principais formas de redução do risco da Osteonecrose, independente do risco que o paciente apresenta para seu desenvolvimento. Em pacientes de alto risco, a orientação para o reconhecimento dos possíveis sinais e sintomas aparece como medida essencial para a redução do risco (Nicolatou-Galitis *et al.*, 2019; Yarom *et al.*, 2019; Al Abdullateef & Alhareky, 2020).

O cirurgião-dentista desempenha um papel primordial na redução do risco, no diagnóstico e no tratamento da ONMM. No entanto, o paciente deve ser conscientizado sobre os riscos desde o planejamento de uso das drogas e orientado a procurar o profissional dentista antes do uso da mesma. Para isso, os médicos prescritores e outros profissionais ligados ao cuidado desse paciente, devem também estar orientados quanto a ONMM e sobre a importância da adequação oral prévia (Miranda-Silva *et al.*, 2020).

O estudo de García-Martínez *et al.* (2017) desenvolveu uma intervenção educativa com o objetivo de conscientizar os pacientes sobre as medidas de redução do risco da ONMM. A intervenção baseou-se em recomendações verbais e por escrito e foi feita de forma individual para cada paciente, antes do início do tratamento. Para avaliação da efetividade, foi realizado um questionário antes e após 4 meses do início do tratamento. Como resultado, foi observado que houve um aumento da frequência e também do tempo de escovação, adesão ao uso de pasta dental fluoretada, fio dental e melhora com relação ao reconhecimento das medidas de diagnóstico precoce. Além disso, também foi observado que todos os pacientes que receberam as orientações pretendiam informar seus respectivos dentistas sobre o uso da medicação (García-Martínez *et al.*, 2017).

A manutenção do cuidado oral pelo paciente é imprescindível para a redução do risco da ONMM, uma vez que mesmo finalizando o tratamento com as medicações, os fármacos permanecem incorporados a estrutura óssea por longos anos, como no caso dos bisfosfonatos, por exemplo. Em virtude disso, esclarecer, educar e envolver o paciente no manejo de sua saúde é essencial para a diminuição do risco de desenvolvimento dessa complicação (Ruggiero & Woo, 2008; Ruggiero *et al.*, 2014).

### **3.4 Conhecimento dos profissionais sobre a ONMM e sua redução do risco**

Com o sucesso do emprego das medicações antirreabsortivas no controle e tratamento de diversas condições, as prescrições dessas medicações estão cada vez mais frequentes, assim, aumenta a quantidade de pessoas com risco de desenvolvimento da Osteonecrose (de Cassia Tornier *et al.*, 2021). Esse aumento também é esperado devido ao envelhecimento da população e conseqüentemente necessidade de controle de doenças osteometabólicas, como a osteoporose, por exemplo (Sturrock, Preshaw, Hayes & Wilkes, 2017). Espera-se, portanto, que mais profissionais estejam envolvidos no processo de cuidado desses pacientes e seus conhecimentos refletem na eficiência do manejo e na redução do risco da ONMM (Patil *et al.*, 2020).

O manejo do paciente que utiliza drogas antirreabsortivas e antiangiogênicas deve ser multiprofissional e essa abordagem é fundamental para o sucesso do tratamento da ONMM (Senturk *et al.*, 2016).

A redução do risco da ONMM se inicia com a conscientização dos pacientes por parte dos profissionais envolvidos, como relatado por Al Abdullateef & Alhareky (2020). Ainda de acordo com esse estudo, os pacientes confiam principalmente nos médicos para obter as informações sobre as medicações, mesmo com a facilidade de acesso encontrada atualmente para a obtenção das mesmas (Al Abdullateef & Alhareky, 2020). O médico é o profissional que irá iniciar e conduzir o tratamento com antirreabsortivos e antiangiogênicos tendo, portanto, o papel de iniciar as orientações e pode ser o primeiro a desencadear essa complicação (Vinitzky-Brener *et al.*, 2021).



Os médicos devem entender sobre as complicações das drogas na região maxilofacial e encaminhar esses pacientes ao cirurgião-dentista (Ozkan *et al.*, 2021). O estudo realizado por Vinitzky-Brener *et al.* (2021), evidenciou que os médicos oncologistas estão entre os que mais encaminham os pacientes para o acompanhamento odontológico antes do início das drogas e os que estão mais familiarizados com a identificação da ONMM. Junto a isso, o estudo aborda que 37% dos médicos entrevistados, não só oncologistas, prescrevem bisfosfonatos e não consideram necessário o encaminhamento do paciente para o dentista (Vinitzky-Brener *et al.*, 2021). Outro trabalho apresentou resultado semelhante, onde foi observado que apenas 39,6% dos entrevistados encaminham os pacientes para avaliação odontológica (Senturk *et al.*, 2016). A justificativa para o não encaminhamento do paciente, segundo o estudo de Kim *et al.* (2016), seria por entenderem que o tratamento sistêmico é mais urgente quando comparado ao tratamento odontológico.

De forma geral, observa-se que o conhecimento dos médicos sobre essa complicação ainda é considerado baixo e a comunicação entre esses profissionais e os dentistas nem sempre é claramente estabelecida (Kim *et al.*, 2016; Senturk *et al.*, 2016; Vinitzky-Brener *et al.*, 2021). Essa comunicação falha, aliada ao conhecimento também insuficiente dos profissionais dentistas, pode levar ao aumento dos casos de ONMM (Vinitzky-Brener *et al.*, 2021).

Os cirurgiões-dentistas devem conhecer as drogas que podem levar ao desenvolvimento da ONMM, seus respectivos mecanismos de ação e analisar os fatores de risco de cada paciente para o planejamento do caso (de Lima *et al.*, 2015; Tanna, Steel, Stagnell & Bailey, 2017; Patil *et al.*, 2020). Para isso, os profissionais devem realizar uma minuciosa anamnese, incluindo e documentando o histórico médico e medicamentoso dos pacientes (Han, 2021). De acordo com o estudo realizado por de Lima *et al.* (2015), que teve o objetivo avaliar o nível de conhecimento dos dentistas e dos graduandos em odontologia, a maioria dos entrevistados não identificou nenhum fármaco da classe dos bisfosfonatos e também não reconheceu nenhum dos seus nomes comerciais. Esse fator é importante e deve ser considerado, uma vez que o conhecimento sobre as drogas é fundamental para a identificação dos pacientes em risco e, em geral, os pacientes conhecem e mencionam apenas o nome comercial da droga (de Lima *et al.*, 2015; Rosella *et al.*, 2017).

Tendo em vista o aumento das prescrições desses fármacos, mais pacientes serão atendidos por dentistas clínicos gerais, até mesmo na atenção básica. Em virtude disso, a educação e a conscientização desses profissionais tornam-se mais evidente e necessária, uma vez que a grande maioria dos dentistas são generalistas (Ozkan *et al.*, 2021). Esse conhecimento, portanto, é fundamental para o gerenciamento ou mesmo para o encaminhamento desse paciente para profissionais especializados (Tanna *et al.*, 2017).

O estudo realizado por Patil *et al.* (2020) aponta que o melhor nível de conhecimento entre os dentistas é encontrado entre profissionais especialistas e geralmente, com maior tempo de formados. Essa informação corrobora com o trabalho de Al-Samman e Al-Ani (2019), no qual foi observado um melhor nível de conhecimento entre os dentistas especialistas em cirurgia oral maxilofacial, enquanto que menores níveis foram obtidos entre profissionais clínicos gerais. Também foi observado que profissionais que já atenderam algum caso de Osteonecrose possuíam maior esclarecimento sobre essa complicação (Patil *et al.*, 2020; Kim *et al.*, 2016). Outros apontam a falta de conhecimento dos estudantes de odontologia sobre o tema, identificando a necessidade de implementação do assunto na grade curricular para elevar os níveis de conhecimento dos futuros profissionais (de Lima *et al.*, 2015; Rosella *et al.*, 2017).

Profissionais farmacêuticos e enfermeiros também foram público alvo de estudos sobre o tema e apresentaram conhecimento limitado sobre a ONMM. Sendo explicado pela baixa incidência dessa complicação e pela falta de experiência desses profissionais com o manejo desses pacientes (Sturrock *et al.*, 2017; Miranda-Silva *et al.*, 2020). De acordo com o estudo de Miranda-Silva *et al.* (2020), profissionais de saúde com mais experiência e também aqueles que atuam na assistência oncológica percebem melhor a importância do cirurgião-dentista no manejo do paciente que faz uso de medicações que podem levar a essa complicação (Miranda-Silva *et al.*, 2020).

As principais intervenções apontadas para aumentar o conhecimento dos profissionais sobre a ONMM são por meio da implementação de programas educacionais continuados para clínicos gerais e especialistas médicos e dentistas, assim como a divulgação do tema entre as classes, intermediada pelas respectivas associações e conselhos (Patil *et al.*, 2020; Han, 2021). Além disso, é apontado a necessidade de abordar o assunto na grade curricular das graduações de medicina e odontologia, por meio de iniciativas teóricas e práticas, refletindo assim no conhecimento dos futuros profissionais independente da área de atuação e consequentemente na incidência dessa complicação (Rosella *et al.*, 2017; Franchi *et al.*, 2020). Como estratégias, pode-se utilizar de palestras e workshops gratuitos e panfletos sobre o tema (de Lima *et al.*, 2015).

#### 4. Discussão

A base da redução do risco da ONMM está na conscientização do paciente e as informações devem ser dadas pelos profissionais de saúde envolvidos (Al Abdullateef & Alhareky, 2020). No entanto, percebe-se uma falta de conhecimento dos profissionais sobre essa complicação, refletindo na falha de comunicação entre o profissional e o paciente, aumentando assim o risco de desenvolvimento da Osteonecrose (Sturrock *et al.*, 2017; Patil *et al.*, 2020).

É dever do médico prescritor da droga e / ou dentista reforçar as informações referentes as medicações para melhor adesão ao tratamento e menores complicações das terapias (Al Abdullateef & Alhareky, 2020). No entanto, diversos estudos apontam um baixo nível de conhecimento desses profissionais sobre a ONMM e mostram a importância de promover a conscientização, devido ao aumento na prescrição das drogas para a população e para controle da incidência dessa complicação (Senturk *et al.*, 2016; Patil *et al.*, 2020; Ozkan *et al.*, 2021; Vinitzky-Brener *et al.*, 2021).

A falta de orientação dada ao paciente pelos prescritores médicos pode ser explicada pela grande quantidade de informações que devem ser passadas durante uma consulta e o pouco tempo destinado a isso, principalmente em serviços públicos. O estudo de Sturrock *et al.* (2017) aponta que a carga horária pesada de trabalho pode contribuir para priorizar algumas informações em detrimento de outras (Sturrock *et al.*, 2017).

Os pacientes, no geral, não associam a importância do cuidado oral com a redução do risco de doenças. Junto a isso, o custo do tratamento dentário, os traumas em relação ao tratamento odontológico e a falta de informação geral sobre a saúde oral são apontadas como barreiras que dificultam a busca pelo acompanhamento juntamente ao cirurgião-dentista. Diante disso, a orientação clara sobre a relação do cuidado oral com o desenvolvimento da Osteonecrose é de extrema importância e se faz necessário ainda, reforçar constantemente as informações ao longo do tratamento (Sturrock *et al.*, 2017).

Devido ao impacto na qualidade de vida e ao tratamento muitas vezes complexo, a redução do risco da ONMM é a melhor abordagem e deve ser priorizada. O paciente deve ser envolvido no manejo de sua própria saúde. Essa cooperação só será possível quando houver entendimento sobre as drogas utilizadas e seus possíveis efeitos e complicações. Para isso, é essencial que os profissionais envolvidos estejam corretamente alinhados e orientados para a condução dos casos (Sturrock *et al.*, 2017; Poxleitner *et al.*, 2017).

#### 5. Conclusão

A comunicação adequada entre profissionais médicos e dentistas se faz necessária para o manejo do paciente que utiliza drogas que podem levar ao desenvolvimento da ONMM. A correta conscientização do paciente sobre as drogas, a avaliação odontológica prévia ao uso das medicações, o acompanhamento odontológico regular, assim como a implementação e manutenção dos cuidados orais diários por parte dos pacientes, aliado ao reconhecimento precoce dos sinais e sintomas leva a diminuição do risco de desenvolvimento dessa complicação e ao tratamento menos agressivo.

A percepção sobre a importância do conhecimento e da comunicação entre os profissionais de saúde sobre a ONMM é fundamental. A implementação de medidas de intervenção deve visar a melhora desse conhecimento entre os profissionais de saúde envolvidos no processo de cuidado do paciente. Aliado a isso, é importante que o tema seja abordado e conhecido por todos os profissionais de saúde principalmente médicos e dentistas, para que haja o encaminhamento do paciente para profissionais especializados e capacitados. Assim, os pacientes serão corretamente orientados e manejados, refletindo na diminuição da incidência dessa complicação e no tratamento com melhor prognóstico e com menos impacto na qualidade de vida.

Sugerimos que mais trabalhos a respeito do tema sejam realizados para conhecimento e orientação de pacientes e profissionais em relação aos fatores de risco e os cuidados necessários para prevenção ao desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares.

## Referências

- Aghaloo, T. L., Felsenfeld, A. L., & Tetradis, S. (2010). Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 68(5), 959–963. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>
- Al Abdullateef, A., & Alhareky, M. S. (2020). Awareness among patient at risk of developing Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) - A primary prevention strategy. *Saudi pharmaceutical journal: SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 28(6), 771–778. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2020.05.004>
- Al-Samman, A. A., & Al-Ani, R. S. (2019). Across-sectional survey on medication-related osteonecrosis of the jaws' knowledge and awareness in a sample of dental society. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 47(6), 926–931. <https://doi.org/10.1016/j.jcfs.2019.02.006>
- Brandão, T.B., Migliorati, C.A., Santos Silva, A.R., Filho Vechiato, A.J., Querido de Oliveira, M.A. (2021). Diagnóstico e tratamento odontológico para pacientes oncológicos. 1.ed. Rio de Janeiro, RJ: GEN/ Grupo Editorial Nacional A.A. Publicado pelo selo Editora Guanabara Koogan Ltda.
- Cordeiro, A. M., Oliveira, G. M. D., Rentería, J. M. & Guimarães, C. A. (2007). Revisão sistemática: uma revisão narrativa. *Revista do colégio brasileiro de cirurgiões*, 34 (6), s. 428–431. <https://doi.org/10.1590/s0100-69912007000600012>
- de Cassia Tornier, S., Macedo, F. J., Sassi, L. M., & Schussel, J. L. (2021). Quality of life in cancer patients with or without medication-related osteonecrosis of the jaw. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 29(11), 6713–6719. <https://doi.org/10.1007/s00520-021-06275-w>
- de Lima, P. B., Brasil, V. L., de Castro, J. F., de Moraes Ramos-Perez, F. M., Alves, F. A., dos Anjos Pontual, M. L., & da Cruz Perez, D. E. (2015). Knowledge and attitudes of Brazilian dental students and dentists regarding bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(12), 3421–3426. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2689-6>
- Eduardo, F, de P., Bezinelli, L.M., Corrêa, L. (2019). Odontologia na Oncologia. 1.ed. Rio de Janeiro, RJ: Atheneu.
- Franchi, S., Brucoli, M., Boffano, P., Dosio, C., & Benech, A. (2020). Medical students' knowledge of medication related osteonecrosis of the jaw. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*, 121(4), 344–346. <https://doi.org/10.1016/j.jormas.2019.10.005>
- García-Martínez, L., Martín-Payo, R., Pelaz-García, A., Sierra-Vega, M., & Junquera-Gutiérrez, L. M. (2017). Intervention to improve awareness of the risk factors for osteonecrosis of the jaw in patients under treatment with bisphosphonates. Randomised clinical trial. Intervención para la mejora del conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes a tratamiento con bisfosfonatos. Ensayo clínico aleatorizado. *Enfermería clínica*, 27(6), 352–360. <https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2017.04.001>
- Green, B. N., Johnson, C. D., & Adams, A. (2006). Writing narrative literature reviews for peer-reviewed journals: secrets of the trade. *Journal of chiropractic medicine*, 5(3), 101–117. [https://doi.org/10.1016/S0899-3467\(07\)60142-6](https://doi.org/10.1016/S0899-3467(07)60142-6)
- Han A. L. (2021). The awareness and practice of dentists regarding medication-related osteonecrosis of the jaw and its prevention: a cross-sectional survey. *BMC oral health*, 21(1), 155. <https://doi.org/10.1186/s12903-021-01475-6>
- Hillner, B. E., Ingle, J. N., Chlebowski, R. T., Gralow, J., Yee, G. C., Janjan, N. A., Cauley, J. A., Blumenstein, B. A., Albain, K. S., Lipton, A., Brown, S., & American Society of Clinical Oncology (2003). American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 21(21), 4042–4057. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.08.017>
- Kim, J. W., Jeong, S. R., Kim, S. J., & Kim, Y. (2016). Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC oral health*, 16(1), 92. <https://doi.org/10.1186/s12903-016-0290-0>
- Marx R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 61(9), 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/s0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/s0278-2391(03)00720-1)

- Miranda-Silva, W., Montezuma, M. A., Benites, B. M., Bruno, J. S., Fonseca, F. P., & Fregnani, E. R. (2020). Current knowledge regarding medication-related osteonecrosis of the jaw among different health professionals. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 28(11), 5397–5404. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05374-4>
- Nicolatou-Galitis, O., Schiødt, M., Mendes, R. A., Ripamonti, C., Hope, S., Drudge-Coates, L., Niepel, D., & 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. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.09.008>
- Otto, S., Aljohani, S., Fliefel, R., Ecke, S., Ristow, O., Burian, E., Troeltzsch, M., Pautke, C., & Ehrenfeld, M. (2021). Infection as an Important Factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), 463. <https://doi.org/10.3390/medicina57050463>
- Ozkan, E., Bereket, M. C., & Ozkan, N. (2021). Knowledge and attitude regarding bisphosphonates and related osteonecrosis among Turkish dentist: A cross sectional study. *Nigerian journal of clinical practice*, 24(10), 1485–1491. [https://doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_684\\_20](https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_684_20)
- Patil, V., Acharya, S., Vineetha, R., & Nikhil, K. (2020). Awareness About Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Among Dental Professionals: A Multicentre Study. *Oral health & preventive dentistry*, 18(1), 505–509. <https://doi.org/10.3290/j.ohpd.a43361>
- Poxleitner, P., Engelhardt, M., Schmelzeisen, R., & Voss, P. (2017). The Prevention of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Deutsches Arzteblatt international*, 114(5), 63–69. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0063>
- Rosella, D., Papi, P., Pompa, G., Capogreco, M., De Angelis, F., & Di Carlo, S. (2017). Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *European journal of dentistry*, 11(4), 461–468. [https://doi.org/10.4103/ejd.ejd\\_27\\_17](https://doi.org/10.4103/ejd.ejd_27_17)
- Ruggiero, S. L., & Woo, S. B. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental clinics of North America*, 52(1), 111–ix. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.09.002>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O'Ryan, F., & American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
- Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D. (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws-2022 Update. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
- Schiødt, M., Reibel, J., Oturai, P., & Kofod, T. (2014). Comparison of nonexposed and exposed bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a retrospective analysis from the Copenhagen cohort and a proposal for an updated classification system. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 117(2), 204–213. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2013.10.010>
- Senturk, M. F., Cimen, E., Tuzuner Oncul, A. M., & Cambazoglu, M. (2016). Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(7), 880–883.
- Sturrock, A., Preshaw, P. M., Hayes, C., & Wilkes, S. (2017). Attitudes and perceptions of GPs and community pharmacists towards their role in the prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a qualitative study in the North East of England. *BMJ open*, 7(9), e016047. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016047>
- Tanna, N., Steel, C., Stagnell, S., & Bailey, E. (2017). Awareness of medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) amongst general dental practitioners. *British dental journal*, 222(2), 121–125. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.79>
- Vinitzky-Brener, I., Ibáñez-Mancera, N.G., Álvarez, J.A.P., Serra-Rico, L.J., Carrasco, R.C.A., Fernández, P.R., Briseño, D.M. (2021). Conocimiento y conciencia de los médicos sobre la osteonecrosis relacionada con bifosfonatos. *Rev ADM*. 2021; 78 (1): 28-32. <https://dx.doi.org/10.35366/98384>
- 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, 14. <https://doi.org/10.1038/s41413-020-0088-1>
- Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., & Saunders, D. P. (2019). Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(25), 2270–2290. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186>