

## Osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos: como prevenir e tratar

### Drug-induced osteonecrosis of the jaw: how to prevent and treat

### Osteonecrosis de la mandíbula inducida por fármacos: cómo prevenir y tratar

Recebido: 25/08/2022 | Revisado: 01/09/2022 | Aceito: 03/09/2022 | Publicado: 11/09/2022

#### **Nívia Delamoniky Lima Fernandes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8439-2117>  
Centro Universitário Inta, Brasil  
E-mail: [delamonikynivia@gmail.com](mailto:delamonikynivia@gmail.com)

#### **Geovana Martins Lopes**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8993-3648>  
Centro Universitário do Norte Paulista, Brasil  
E-mail: [gemartinslopes@gmail.com](mailto:gemartinslopes@gmail.com)

#### **Marcelo Costa Rodrigues**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-0538>  
Universidade Federal de Jataí, Brasil  
E-mail: [rodriguesmc17@gmail.com](mailto:rodriguesmc17@gmail.com)

#### **Grace Kelly Martins Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-8930>  
Faculdade Morgana Potrich, Brasil  
E-mail: [carneirogkm.gc@gmail.com](mailto:carneirogkm.gc@gmail.com)

#### **Kaio Henrique da Silva Carneiro**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5949>  
Centro Universitário UniFTC, Brasil  
E-mail: [Sauketrix16@hotmail.com](mailto:Sauketrix16@hotmail.com)

#### **Geraldo Soprani Júnior**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4892-6630>  
Centro Universitário do Espírito Santo, Brasil  
E-mail: [jrsoprani@gmail.com](mailto:jrsoprani@gmail.com)

#### **Flávia Renata de Oliveira**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-9379>  
Centro Universitário Tancredo de Almeida Neves, Brasil  
E-mail: [florenata.oliveira@gmail.com](mailto:florenata.oliveira@gmail.com)

#### **Isabella Pulino Padilha**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1699-4893>  
Universidade Nove de Julho, Brasil  
E-mail: [be.pulino@gmail.com](mailto:be.pulino@gmail.com)

#### **Ingrid Bruna de Menezes Rabelo**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3517-5500>  
Centro Universitário UniCesumar, Brasil  
E-mail: [ingridbrunademenezesrabelo@gmail.com](mailto:ingridbrunademenezesrabelo@gmail.com)

#### **Genilson Campos da Silva**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2538-5918>  
Universidade Cruzeiro do Sul, Brasil  
E-mail: [genilsoncampostx@hotmail.com](mailto:genilsoncampostx@hotmail.com)

### **Resumo**

As drogas ósseas específicas (BSDs) atuam de forma fundamental no tratamento de indivíduos com baixa densidade óssea mineral, fraturas ou metástase óssea. Elas podem ser classificadas como antirreabsorptivos ou anabólicos. O ONJ foi associado pela primeira vez ao tratamento com bisfosfonatos em 2003, e agora é amplamente reconhecido como um efeito adverso do tratamento com bisfosfonatos e outros BSD. Nesse sentido, este estudo objetivou revisar a literatura acerca da osteonecrose dos maxilares induzidas pelo uso de medicamentos, abordando os métodos de diagnóstico, bem como os protocolos de prevenção e tratamento dessa doença. Para a construção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram contemplados entre os anos de 2010 a 2022. A osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos é uma consequência adversa incomum, mas potencialmente muito séria, da terapia medicamentosa para PB. Está principalmente associado ao uso de amino-bisfosfonatos mais potentes por longos períodos de tempo. O evento antecedente mais comum ao desenvolvimento de lesões clínicas é o tratamento odontológico invasivo, sendo, portanto, particularmente importante que os profissionais de saúde bucal tenham uma compreensão de suas causas e manejo. A prevenção continua sendo o aspecto mais importante do manejo e começa no momento da primeira prescrição e deve continuar pelo resto da vida do paciente devido ao efeito duradouro desses medicamentos no osso.

**Palavras-chave:** Drogas antirreabsortivas; Bisfosfonatos; Denozumabe; Osteonecrose dos maxilares relacionada com medicamentos; Osteorradionecrose dos maxilares.

### Abstract

Specific bone structures (BSDs) are critical in treating bone density, bone fractures or metastases. They can be classified as anti-resorptive or anabolic. ONJ was first associated with bisphosphonate treatment in 2003, and is now recognized as an adverse effect of bisphosphonate and other BSD treatment. In this sense, this study aimed to review the literature on drug-induced osteonecrosis of the jaws, addressing diagnostic methods, as well as prevention and treatment protocols for this disease. For the construction of this article, a bibliographic survey was carried out in the databases SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and ScienceDirect, with the help of the Mendeley reference manager. Articles Osteonecrosis between the years 2003 to 2022. Lars to drug-induced maxi-drug therapy, but were too necrosis for a therapy, of adverse drug consequence, but were too necrosis for a PB therapy of adverse effects. It is mainly associated with the use of more potent bisphosphonate amino acids for long periods of time. The most important antecedent event to the development of clinics is invasive dental treatment, therefore, it is important for ordinary oral health professionals to have an understanding of its causes and management. The most important aspect of the treatment starts at the time of the first preparation and must continue for the life-restoring effect of the patient due to the continued effect of the drugs on the bone.

**Keywords:** Antiresorptive drugs; Bisphosphonates; Denozumab; Drug-related osteonecrosis of the jaws; Osteoradionecrosis of the jaws.

### Resumen

Las estructuras óseas específicas (BSD, por sus siglas en inglés) son críticas en el tratamiento de la densidad ósea, las fracturas óseas o las metástasis. Se pueden clasificar en antirresorptivos o anabólicos. La ONM se asoció por primera vez con el tratamiento con bisfosfonatos en 2003 y ahora se reconoce como un efecto adverso de los bisfosfonatos y otros tratamientos con BSD. En este sentido, este estudio tuvo como objetivo revisar la literatura sobre la osteonecrosis de los maxilares inducida por fármacos, abordando los métodos de diagnóstico, así como los protocolos de prevención y tratamiento de esta enfermedad. Para la construcción de este artículo se realizó un levantamiento bibliográfico en las bases de datos SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), EE.UU. Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) y ScienceDirect, con la ayuda del gestor de referencias de Mendeley. Artículos Osteonecrosis entre los años 2003 a 2022. Lars a maxi-farmacoterapia inducida por fármacos, pero eran demasiado necrosis para una terapia, de consecuencia farmacológica adversa, pero eran demasiado necrosis para una terapia PB de efectos adversos. Se asocia principalmente con el uso de aminoácidos bisfosfonatos más potentes durante largos períodos de tiempo. El evento antecedente más importante para el desarrollo de las clínicas es el tratamiento dental invasivo, por lo tanto, es importante que los profesionales de la salud bucal tengan una comprensión de sus causas y manejo. El aspecto más importante del tratamiento comienza en el momento de la primera preparación y debe continuar para lograr el efecto de restauración de la vida del paciente debido al efecto continuado de los medicamentos sobre el hueso.

**Palabras clave:** Fármacos antirresorptivos; Bisfosfonatos; Denozumab; Osteonecrosis de los maxilares relacionada con fármacos; Osteorradionecrosis de los maxilares.

## 1. Introdução

As drogas ósseas específicas (BSDs) atuam de forma fundamental no tratamento de indivíduos com baixa densidade óssea mineral, fraturas ou metástase óssea. Elas podem ser classificadas como antirreabsorptivos, como é o caso de bisfosfonatos, estrogênios, agonistas/antagonista de estrogênio e denosumabe, ou, ainda, anabólicos, como a terparatida (Nordström et al., 2020).

Dentre as drogas descritas, os bisfosfonatos se apresentam como potente antirreabsorptivos, sendo mais frequentemente prescrito para pacientes com complicações ósseas e são a terapia de primeira escolha para osteoporose e prevenção de fraturas em paciente susceptíveis. O uso de bisfosfonatos aumentou na Europa e nos Estados Unidos no início dos anos 2000, mas diminuiu por volta de 2010. Esse fato pode ser justificado pela ocorrência de efeitos colaterais graves, tais como fraturas femorais atípicas e osteonecrose da mandíbula (ONM) (Nordström et al., 2020).

A ONM associada a bisfosfonatos (BP) é definida pela American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) como uma área de osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza dentro de 8 semanas após a identificação por um profissional de saúde, em um paciente que estava recebendo ou foi exposto a um BP e que não recebeu radioterapia na região craniofacial (A. A. Khan et al., 2015).

Em 2014 a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) atualizou sua definição de ONM relacionada a terapia medicamentosa para (1) tratamento atual ou anterior com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos; (2) osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intraoral e/ou extraoral na região maxilofacial que persistiu por mais de 8 semanas; e (3) sem história de radioterapia nos maxilares ou doença metastática óbvia nos maxilares (A. A. Khan et al., 2015; Nordström et al., 2020).

O ONJ foi associado pela primeira vez ao tratamento com bisfosfonatos em 2003, e agora é amplamente reconhecido como um efeito adverso do tratamento com bisfosfonatos e outros BSD. A incidência de ONM é muito maior em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos em altas doses para câncer do que em pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos orais ou em baixas doses para osteoporose (Ghidini et al., 2017; Nordström et al., 2020).

A má saúde oral foi abordada como um fator de risco para ONM, portanto, um efeito de interação entre infecção bacteriana e BSDs poderia explicar por que a mandíbula é afetada. No entanto, poucos estudos investigaram se os BSDs também estão associados à osteonecrose de outros sítios (também conhecida como necrose avascular), e esses estudos mostraram resultados conflitantes. Dado o uso generalizado de BSDs e o fato de que a osteonecrose de outros sítios esqueléticos é muito mais comum (Ghidini et al., 2017; Nordström et al., 2020; Pan & Liu, 2021).

Nesse sentido, este estudo objetivou revisar a literatura acerca da osteonecrose dos maxilares induzidas pelo uso de medicamentos, abordando os métodos de diagnóstico, bem como os protocolos de prevenção e tratamento dessa doença.

## 2. Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A revisão de literatura permite a busca aprofundada dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico, nesse caso, osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos, sua prevenção e tratamento (Pereira et al., 2018).

Para a construção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram contemplados entre os anos de 2010 a 2022.

A estratégia de pesquisa desenvolvida para identificar os artigos incluídos e avaliados para este estudo baseou-se nos descritores contidos na lista dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e suas combinações no idioma português e inglês: [(bisfosfonatos OR Bisphosphonate) AND (odontologia OR dentistry OR cirurgias OR surgeries OR cirurgias dento-alveolares OR dento-alveolar surgeries OR mandíblar OR jaw OR maxila) AND (osteonecrose OR osteonecrosis)]

Considerou-se como critério de inclusão os artigos completos disponíveis na íntegra nas bases de dados citadas, nos idiomas inglês e português e relacionados com o objetivo deste estudo. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, duplicados, resenhas, estudos *in vitro* e resumos.

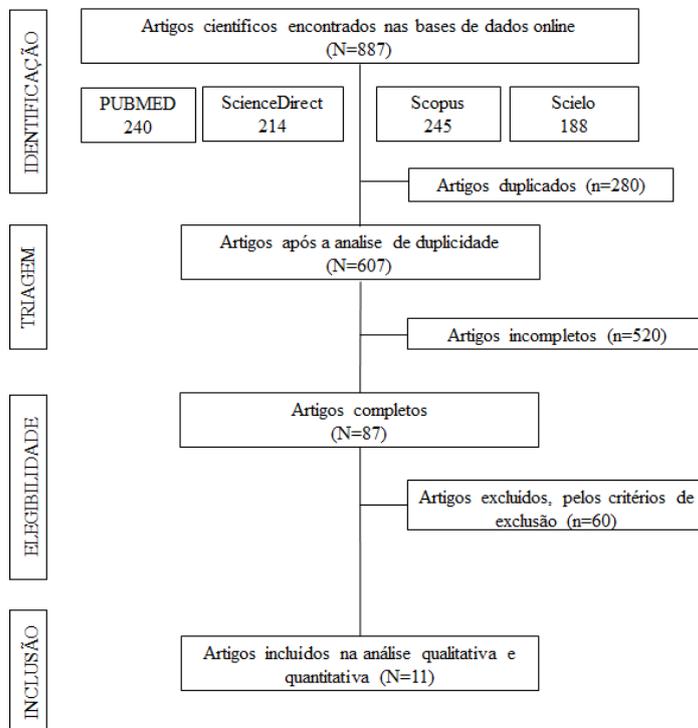
A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura dos títulos para encontrar estudos que investigassem a temática da pesquisa. Caso contemplasse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos eram lidos e, persistindo na inclusão, era feita a leitura do artigo completo. Quando havia dúvida sobre a inclusão, o artigo era lido por outro autor e, a decisão de inclusão ou exclusão era tomada em consenso.

## 3. Resultados e Discussão

Com base na revisão de literatura feita nas bases de dados eletrônicas citadas, foram identificados 877 artigos científicos, dos quais 280 estavam duplicados com dois ou mais índices. Após a leitura e análise do título e resumos dos demais artigos outros 520 foram excluídos. Assim, 87 artigos foram lidos na íntegra e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, apenas 11

artigos foram selecionados para compor este estudo. O fluxograma com detalhamento de todas as etapas de seleção está na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

### 3.1 Diagnóstico

A etiopatogenia da OMRB continua incerta, mas sabe-se que a relação entre o uso de bisfosfonatos e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após manipulação ou trauma tem ficado cada vez mais evidente. Vários fatores de risco estão sendo estudados atualmente e os principais são exodontias prévias, cirurgias periodontais, tratamento endodôntico, tempo de exposição ao fármaco e via de administração (Santos et al., 2008).

Admite-se que todo usuário de terapia antitumorativa ou antiangiogênica apresenta risco para a ocorrência de ONM, entretanto, sabe-se que essa condição é mais comumente apresentada em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos ou denosumabe. Dessa forma, a fim do diagnóstico precoce, esses pacientes devem ser acompanhados de forma sistemática, a partir de exames imagiológico para a detecção de qualquer sinal e/ou sintomas que possam estar relacionados com ONM (J.-D. Kün-Darbois & Fauvel, 2021)

Os pacientes afetados por essa condição normalmente apresentam dor, exposição do osso necrótico, edema, eritema, infecção de tecido mole, halitose, formação de sequestro ósseo, parestesia, mobilidade dentária e avulsão dentária. A dificuldade maior para diagnóstico é encontrada em pacientes que permanecem assintomáticos por semanas, meses ou anos, sem exposição do osso necrótico na cavidade oral, sendo possível observar a desordem apenas em exames de rotina, por meio de sinais imagiológicos (Beth-Tasdogan et al., 2017; J. D. Kün-Darbois & Fauvel, 2021).

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) utiliza, a fim de diagnóstico, a definição de ONM como “Os pacientes podem ser considerados como tendo BONJ se tiverem exposto osso na região maxilofacial por pelo menos 8 semanas, estiverem ou tomaram bisfosfonatos e não tiverem histórico de radioterapia nos maxilares”, mas definições claras não são fornecidas em todas as avaliações dos pacientes (Colella et al., 2009; McLeod et al., 2012).

Com relação a apresentação clínica, a AAOMS define a ONM em quatro estágios, a partir de suas manifestações clínicas (Quadro 1).

**Quadro 1** - Estadiamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Bisfosfonatos. Baseado nas recomendações da American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons.

Estadiamento	Manifestações clínicas
Estágio 0	Nenhum osso aparente exposto/necrótico (mas que apresenta sinais e/ou sintomas sugestivos de doença futura)
Estágio I	Osso exposto/necrótico em paciente assintomático sem evidência de infecção
Estágio II	Osso exposto/necrótico associado a infecção localizada
Estágio III	Osso exposto/necrótico associado a fratura patológica, fístula extra-oral ou extensão para o osso basal circundante

Fonte: Traduzido de McLeod et al. (2012).

### 3.2 Fatores de risco

Os sinais e/ou sintomas clínicos em cada paciente são essenciais para o reconhecimento e diagnóstico da ONM. Porém, conhecer e eliminar os fatores de risco pode ser relevante no processo de desenvolvimento patológico. Os principais fatores de risco que envolvem a Osteonecrose estão diretamente relacionados à terapia com drogas antirreabsortivas como Bisfosfonatos e Denosumab. Os fatores incluem seu tempo de uso, potência e via de administração. Contudo, existem outros tópicos que devem ser levados em consideração, são eles: exodontias, cirurgias para instalação ou presença de implantes dentários, infecções orais, lesões periapicais, próteses, presença de exostose, bem como fatores sistêmicos como idade do paciente acometido, pacientes diabéticos e renais que fazem uso de diálise (Cardona et al., 2009; Gómez et al., 2017; Hillner et al., 2000).

### 3.3 Tratamento da Osteonecrose induzida por medicamentos

As estratégias de tratamento de acordo com cada estágio da ONM são resumidas na Quadro 2. É sempre obrigatório em qualquer fase melhorar a higiene oral e a educação do paciente e tratar doenças dentárias e periodontais ativas. Independentemente do estágio da doença, a remoção cirúrgica de segmentos de sequestro de osso necrótico deve ser considerada, se possível sem expor o osso não envolvido. De fato, o manejo cirúrgico costumava ser desencorajado para o tratamento da ONM devido à falta de evidências. Hoje, com o aumento da experiência nos últimos anos, evidências surgiram apoiando o uso da cirurgia em ONM em qualquer estágio da doença (Cardona et al., 2009; Shah et al., 2010).

**Tabela 2** - Estratégias de tratamento por estágio de MRONJ (classificação AOMS).

<b>Estágio</b>	<b>Estratégias de tratamento</b>
<b>Estágio em risco</b>	Educação paciente Redução de fatores de risco modificáveis
<b>Estágio 0</b>	Todas as medidas acima mencionadas e: Controle da dor ou antibióticos orais, se necessário Acompanhamento trimestral
<b>Estágio 1</b> (Osso exposto assintomático)	Todas as medidas acima mencionadas e: Enxaguante bucal antibacteriano Considere o desbridamento cirúrgico
<b>Estágio 2</b> (Osso exposto sintomático)	Todas as medidas acima mencionadas e: Sintomática tratamento com antibióticos orais Desbridamento cirúrgico para aliviar a irritação dos tecidos moles e Controle de infecção
<b>Complicações do Estágio 3</b>	Educação paciente Redução de fatores de risco modificáveis Controle da dor, se necessário Acompanhamento trimestral Enxaguante bucal antibacteriano Tratamento sintomático com antibióticos orais Desbridamento/ressecção cirúrgica para palição a longo prazo de infecção e dor

Fonte: Traduzido de Campisi et al. (2020).

A antibioticoterapia do grupo da penicilina deve ser utilizada em primeira intenção de tratar qualquer infecção (por exemplo, amoxicilina e ácido clavulânico). Quinolonas, metronidazol, clindamicina, doxiciclina e eritromicina podem ser usadas, em caso de alergia à penicilina [10]. As terapias com antibióticos devem ser tomadas, apenas se necessário e por curtas durações (A. Khan et al., 2016; Svejda et al., 2016).

A oxigenoterapia hiperbárica (OHB) tem mostrado algumas melhoras na cicatrização de feridas, dor e qualidade de vida, e, portanto, pode ser considerado como um possível adjuvante tratamento [97-100]. É importante levar em consideração a carga de tempo e logística associada a um protocolo de tratamento HBO, especialmente o custo emocional do tempo longe da família e a ruptura da vida de uma paciente (A. Khan et al., 2016; Otto et al., 2018).

Muitas terapias adjuvantes foram levantadas, mas sua eficácia, embora promissora, ainda precisa ser comprovada: plasma rico, fibrina rica em plaquetas, plaquetas autólogas concentradas, irradiação com laser de baixa intensidade, paratireoide hormônio, pentoxifilina e proteína morfogênica óssea (Campisi et al., 2020; A. A. Khan et al., 2017).

### 3.4 Prevenção

O risco de desenvolver MRONJ deve ser minimizado ao máximo. Em primeiro lugar, a conscientização da ONM dentro da comunidade médica e odontológica deve ser desenvolvida para evitar a doença. No início, é importante equilibrar o risco da doença contra os potenciais efeitos benéficos de tais tratamentos (usando denosumab ou BPs) na saúde óssea dos pacientes (Akashi et al., 2018; Campisi et al., 2020).

Medidas preventivas são obrigatórias para reduzir a riscos do ONM. É crucial evitar traumas ósseos e prevenir e tratar todas as infecções dentárias antes do denosumab ou Terapia de BP quando possível. Com isso em mente, é obrigatório incluir uma consulta com um dentista adequado avaliação profissional e radiográfica assim que determinou que um paciente se beneficiaria de antirreabsorção drogas ativas ou antiangiogênicas antes de iniciar o tratamento. Cuidados odontológicos preventivos apropriados devem ser realizados, se necessário. É composto por conservadores dentários tratamentos e, claro, extração de dentes, se necessário. É obrigatório prevenir potenciais dento-alveolares cirurgia no futuro. A terapia antirreabsortiva deve ser adiada até que a saúde dental seja obtida. Próteses removíveis devem ser substituídas ou modificadas sempre que

necessário. Monitoramento odontológico é, naturalmente, para ser prosseguido indefinidamente com odontologia semestral check-ups, e uma educação do paciente para a higiene dental e para o risco potencial de ONM deve ser realizado. Este simples procedimento demonstrou reduzir significativamente o risco de ONM (Akashi et al., 2018; Campisi et al., 2020; A. A. Khan et al., 2017).

Durante o tratamento antirreabsortivo, o diagnóstico e a resolução de qualquer infecção dentária devem ser alcançados. A exodontia só pode ser considerada, se a presença do dente está impedindo a resolução da infecção. Para determinar se há indicação de extração de dente em paciente já em tratamento com drogas antirreabsortivas (ou seja, o benefício potencial estimado é maior do que o estimado risco de ONM), o nível de risco deve ser estimado individualmente para cada paciente levando em consideração todos os parâmetros relacionados ao paciente (incluindo o tipo e a duração da terapia antirreabsortiva) e ao próprio procedimento planejado (Akashi et al., 2018; Campisi et al., 2020; A. A. Khan et al., 2017).

#### 4. Considerações Finais

A osteonecrose dos maxilares induzidas por medicamentos é uma consequência adversa incomum, mas potencialmente muito séria, da terapia medicamentosa para PB. Está principalmente associado ao uso de amino-bifosfonatos mais potentes por longos períodos de tempo.

O evento antecedente mais comum ao desenvolvimento de lesões clínicas é o tratamento odontológico invasivo, sendo, portanto, particularmente importante que os profissionais de saúde bucal tenham uma compreensão de suas causas e manejo. A prevenção continua sendo o aspecto mais importante do manejo e começa no momento da primeira prescrição e deve continuar pelo resto da vida do paciente devido ao efeito duradouro desses medicamentos no osso.

#### Referências

- Akashi, M., Wanifuchi, S., Iwata, E., Takeda, D., Kusumoto, J., Furudo, S., & Komori, T. (2018). Differences between osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 22(1), 59–63. <https://doi.org/10.1007/s10006-017-0667-5>
- Beth-Tasdogan, N. H., Mayer, B., Hussein, H., & Zolk, O. (2017). Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(10), CD012432. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012432.pub2>
- Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., Consolo, U., Di Fede, O., Favia, G., Fusco, V., Gabriele, M., Lo Casto, A., Lo Muzio, L., Marciandò, A., Mascitti, M., Meleti, M., Mignogna, M. D., Oteri, G., Panzarella, V., & Bedogni, A. (2020). Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. In *International journal of environmental research and public health* (Vol. 17, Issue 16). <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>
- Cardona, F., Bagán, J. V., Sáinz, E., Figuerido, J., Giner, F., & Vidán, F. J. (2009). [Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. An update]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*, 32(3), 413–421. <https://doi.org/10.23938/ASSN.0138>
- Colella, G., Campisi, G., & Fusco, V. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The Need to Refine the BRONJ Definition. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2698–2699. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.097>
- Ghidini, G., Manfredi, M., Giovannacci, I., Mergoni, G., Sarraj, A., Mureddu, M., Giunta, G., Bonanini, M., Meleti, M., & Vescovi, P. (2017). Medication-related osteonecrosis of the jaw: risk factors in patients under bisphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. *Minerva Stomatologica*, 66(4), 135–140. <https://doi.org/10.23736/S0026-4970.17.04056-0>
- Gómez, G. J. Á., Camacho, R. V. L., Torres, J. E. B., Gómez, S. M. B., Álzate, D. P. C., Ross, P. A. C., & Arévalo, J. E. H. (2017). Alterations found in the mouth of patients treated with head and neck radiotherapy. Medellín, Colombia. *Revista Odontológica Mexicana*, 21(2), e86–e96. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rodex.2017.05.012>
- Hillner, B. E., Ingle, J. N., Berenson, J. R., Janjan, N. A., Albain, K. S., Lipton, A., Yee, G., Biermann, J. S., Chlebowski, R. T., & Pfister, D. G. (2000). American Society of Clinical Oncology guideline on the role of bisphosphonates in breast cancer. American Society of Clinical Oncology Bisphosphonates Expert Panel. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(6), 1378–1391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.6.1378>
- Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., & Compston, J. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>

Khan, A. A., Morrison, A., Kendler, D. L., Rizzoli, R., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., & Compston, J. (2017). Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *Journal of Clinical Densitometry: The Official Journal of the International Society for Clinical Densitometry*, 20(1), 8–24. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2016.09.005>

Khan, A., Morrison, A., Cheung, A., Hashem, W., & Compston, J. (2016). Osteonecrosis of the jaw (ONJ): diagnosis and management in 2015. *Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 27(3), 853–859. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3335-3>

Kün-Darbois, J.-D., & Fauvel, F. (2021). Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*, 105(349), 170–187. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.11.008>

Kün-Darbois, J. D., & Fauvel, F. (2021). Medication-related osteonecrosis and osteoradionecrosis of the jaws: Update and current management. *Morphologie*, 105(349), 170–187. <https://doi.org/10.1016/j.morpho.2020.11.008>

McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L. (2012). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: A historical and contemporary review. *The Surgeon*, 10(1), 36–42. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>

Nordström, P., Bergman, J., Ballin, M., Björk, S., & Nordström, A. (2020). Bone-Specific Drugs and Osteonecrosis of Sites Other Than the Jaw: A Nationwide Cohort Study. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 35(9), 1703–1710. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4040>

Otto, S., Pautke, C., Van den Wyngaert, T., Niepel, D., & Schiødt, M. (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treatment Reviews*, 69, 177–187. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.06.007>

Pan, J., & Liu, J.-Y. (2021). Mechanism, prevention, and treatment for medication-related osteonecrosis of the jaws. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi = Huaxi Kouqiang Yixue Zazhi = West China Journal of Stomatology*, 39(3), 245–254. <https://doi.org/10.7518/hxkq.2021.03.001>

Santos, P. S. S., Gambirazi, L. M., Felix, V. B., & Magalhães, M. H. C. G. (2008). Osteonecrose maxilar em pacientes portadores de doenças neoplásicas sob uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 30(6), 0–3. <https://doi.org/10.1590/s1516-84842008000600016>

Shah, S. A. A., Aslam, A., Mirza, A. I., & Ali, S. (2010). Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 22(3), 214–217.

Svejda, B., Muschitz, C., Gruber, R., Brandtner, C., Svejda, C., Gasser, R. W., Santler, G., & Dimai, H. P. (2016). [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*, 166(1–2), 68–74. <https://doi.org/10.1007/s10354-016-0437-2>