

Revisión de tema

Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, treatment and prevention

Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención

Lidia Nunes Vilela-Carvalho¹ ✉, Nathália Tuany-Duarte² ✉, Marília Andrade-Figueiredo³ ✉
Karem López-Ortega⁴ ✉

1. Cirurgiã-dentista especialista em Odontologia para Pacientes Especiais pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

2. Mestre em Ciências da Saúde pelo Hospital A. C. Camargo Cancer Center; Doutoranda em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes com Necessidades Especiais pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

3. Mestre em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes com Necessidades Especiais pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; Doutoranda em Patologia Oral e Maxilofacial e Pacientes com Necessidades Especiais pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

4. Mestre e doutora em Patologia Bucal pela Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo; Professora da Disciplina de Patologia Bucal da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Fecha correspondencia:

Recibido: marzo de 2018.

Aceptado: diciembre de 2018.

Forma de citar:

Vilela-Carvalho LN, Tuany-Duarte N, Andrade-Figueiredo M, López-Ortega k. Osteonecrosis de los maxilares relacionados con el uso de medicamentos: Diagnóstico, tratamiento y prevención. Rev. CES Odont 2018; 31(2): 48-63.

Open access

© Derecho de autor

Licencia creative commons

Ética de publicaciones

Revisión por pares

Gestión por Open Journal System

DOI: [http://dx.doi.org/10.21615/](http://dx.doi.org/10.21615/cesodon.31.2.5)

cesodon.31.2.5

ISSN 0120-971X

e-ISSN 2215-9185

Resumo

A osteonecrose dos maxilares é uma alteração óssea que pode ser induzida pelo uso de drogas indicadas para o tratamento de pacientes com osteoporose e tumores malignos. Inicialmente acreditava-se estar associada apenas ao uso de bisfosfonatos, atualmente sabe-se que também está vinculada ao uso de outro antirresorptivo (denosumabe) e de antiangiogênico (bevacizumabe). Não se sabe ao certo qual é o mecanismo de desenvolvimento e ainda não existe um protocolo único de tratamento definido, mas existem diversos trabalhos sendo publicados sobre o tema. Com a crescente quantidade de casos relatados é de suma importância que o profissional de saúde saiba diagnosticar, identificar os riscos e tratar essa condição.

Palavras-chave: Osteonecrose dos maxilares, Bisfosfonatos, Denosumabe, Bevacizumabe.

Abstract

Osteonecrosis of the jaws is a bone alteration that can be induced using drugs indicated for the treatment of patients with osteoporosis and malignant tumors. Initially it was believed to be associated only with the use of bisphosphonates, currently it is known that it is also linked to the use of other antiresorptive (denosumab) and antiangiogenic (bevacizumab). It is not known what the development mechanism is and there is still no single defined treatment protocol, but there are several papers being published

on the topic. With the increasing number of cases reported, it is extremely important that the health professional can diagnose, identify the risks and treat this condition.

Keywords: Osteonecrosis of the jaws, Bisphosphonates, Denosumab, Bevacizumab.

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares es una alteración ósea que puede ser inducida por el uso de drogas indicadas para el tratamiento de pacientes con osteoporosis y tumores malignos. Inicialmente se creía estar asociada sólo al uso de bisfosfonatos, actualmente se sabe que también está vinculada al uso de otro antirresorptivo (denosumab) y de antiangiogénico (bevacizumab). No se sabe con certeza cuál es el mecanismo de desarrollo y aún no existe un protocolo único de tratamiento definido, pero existen diversos trabajos siendo publicados sobre el tema. Con la creciente cantidad de casos reportados es de suma importancia que el profesional de salud pueda diagnosticar, identificar los riesgos y tratar esa condición.

Palabras clave: Osteonecrosis de los maxilares, Bisfosfonatos, Denosumab, Bevacizumab.

Introdução

O termo "osteonecrose dos maxilares" (do inglês "osteonecrosis of the jaws" ou ONJ) ficou mais conhecido na última década, ao ser associado ao uso de medicações sistêmicas, vinculadas ao tratamento da osteoporose ou de neoplasias malignas; os bisfosfonatos (1). Ainda que essa classe de medicação estivesse no mercado desde 1977 foi Marx, em 2003, que fez a primeira descrição da ONJ relatando 36 casos de exposições ósseas dolorosas, em mandíbula e/ou maxila, que não respondiam ao tratamento médico ou cirúrgico, em pacientes que faziam uso de pamidronato e ácido zolendronico (2,3). Nesse mesmo trabalho, Marx também já apontava diferenças entre os bisfosfonatos (BPs) que contêm nitrogênio (pamidronato e ácido zolendronico, alendronato, risedronato, ibandronato) e os que não contêm (etidronato, tiludronato, clodronato), associando ao primeiro tipo um risco maior, por possuírem uma metabolização difícil, resultando em uma ação prolongada, o que levaria ao acúmulo nos ossos (3,4). Além disso, Ebetino e colaboradores em 2011 relataram que a localização específica do nitrogênio na composição dos bifosfonatos nitrogenados é capaz de influenciar a potência que o fármaco tem em inibir a reabsorção óssea (4).

Revisão da literatura

Histórico, Definição e epidemiologia

Em 2004, após a publicação de Marx e de mais 63 casos descritos por Ruggiero, a Novartis, empresa farmacêutica produtora do Aredia® (pamidronato) e do Zometa® (ácido zolendronico), divulgou uma carta incluindo a osteonecrose como efeito adverso do uso dessas medicações (3,5,6). Com o aumento crescente da publicação de diversos relatos e séries de casos, o termo "Biphosphonate-Associated ou Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ)" estabeleceu-se entre os profissionais de saúde.

A identificação de outros agentes antirresorptivos, como o denosumabe, e outras classes de medicamentos, os antiangiogénicos, como responsáveis pelo aumento significativo do risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares, levou a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) a sugerir que o termo "BRONJ"

fosse substituído por "Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)" (7-10). A AAOMS definiu MRONJ como "osso exposto (ou que possa ser sondado através de uma fístula intra-oral ou extra-oral) na região maxilo-facial que persiste por mais de 8 semanas, em paciente sob tratamento atual ou anterior com agentes antirresorptivos ou antiangiogênicos e sem histórico de radioterapia ou doença metastática evidente nos maxilares (10).

Os estudos diferem quanto a incidência e a prevalência dessa condição. Na última revisão sistemática publicada até o momento, verifica-se que a incidência é maior em pacientes oncológicos (que utilizam altas doses de medicação endovenosa em intervalos frequentes) variando de 1% a 15%. Em pacientes com osteoporose, esse valor cairia para uma faixa compreendida entre 0,001% a 0,01%, o que representa uma taxa muito mais alta do que a da população geral (<0,001%) (11). Ainda em 2015 foi publicada uma extensa série que analisou os casos de MRONJ no sistema de relato de eventos adversos da Food and Drug Administration dos Estados Unidos (FAERS). No período entre 2010 e 2014 foram identificados 3.310.419 eventos adversos causados por medicações, dos quais 17.119 eram casos de MRONJ. 69,7% dos casos de MRONJ eram em mulheres e 41% usavam medicamentos para prevenir a osteoporose. A maioria dos casos identificados relacionava-se ao uso de bisfosfonatos (67,1% com ácido zolendronico, 42,7% com alendronato e 30,7% com pamidronato), 6,9% com denosumabe, 7% com agentes antiangiogênicos (4,1% bevacizumab, 2,4% sunitinib, 0,5% soranfenib) e 112 casos foram associados com inibidores da m-TOR (everolimus e temsirolimus). Dentre os pacientes que utilizavam drogas endovenosas para prevenção de eventos no esqueleto 24% tinham câncer de mama, 20% mieloma múltiplo, 9% câncer de próstata, 3,7% câncer de rim, 1,3% câncer de pulmão e 3% tinham metástases ósseas relacionadas a outros tipos de câncer (12).

Etiologia, patogenia e fatores de risco

A etiologia e patogenia dos MRONJ não foram totalmente elucidados, entretanto, os mecanismos de ação das drogas podem explicar grande parte do desenvolvimento desta condição.

Os BPs inibem a reabsorção óssea por interferir nas vias de sinalização dos osteoclastos ou por induzir a apoptose destes. Os BPs nitrogenados atuam dentro dos osteoclastos somente após serem absorvidos a partir dos cristais de hidroxiapatita. O osteoclasto é então desativado intracelularmente através da via dos isoprenoides. Já os BPs sem nitrogênio agem de forma diferente e não são tão potentes pois não se unem tão avidamente aos cristais de hidroxiapatita. A meia vida longa, especialmente dos BPs que contém nitrogênio, é devido ao seu acúmulo dentro da rede de cristais de hidroxiapatita do osso. O processo para remover esses BPs dessa rede é através da ação osteoclástica mas esta ação resulta no acúmulo intracelular de BPs. O turnover aumenta expressivamente e a ação desses BPs pode continuar por muitos anos sendo a meia vida de alguns estimada em 10 anos ou mais (13). Como os osteoclastos da mandíbula e seus precursores internalizam uma grande quantidade de BPs comparados a outros ossos do corpo e a inibição dos osteoclastos é dose dependente, a remodelação óssea está mais reduzida na mandíbula do que em outros sítios. Outro efeito dos BPs é promover senescência prematura dos queratinócitos da mucosa oral, dificultando a cicatrização de feridas. Além disso os BPs também possuem atividade antiangiogênica, associada a redução de células endoteliais circulantes e diminuição dos níveis séricos de fator de crescimento vascular endotelial (VEGF) (14).

O denosumabe é um anticorpo monoclonal humano que bloqueia o RANKL, um membro da superfamília de fator de necrose tumoral (TNF) que tem um papel chave na regulação da reabsorção. O RANKL é secretado por osteoblastos ativados em resposta a citocinas circulantes (interleucinas) e hormônios (glicocorticoides) e desencadeia uma cascata de sinalização intracelular que resulta na maturação e proliferação de osteoclastos. Ao contrário dos BPs, que tem a tendência de se acumular e persistir no osso por vários anos depois de descontinuada a terapia, o denosumabe pode permanecer no corpo por um período de tempo limitado devido à falta de afinidade pela hidroxiapatita. A desativação irreversível dos osteoclastos que o denosumabe promove persiste somente até a morte celular. Como novos osteoclastos são formados diariamente, se um novo osteoclasto é formado após uma administração da droga e antes da próxima administração, este osteoclasto será completamente funcional. Assim, espera-se que seus efeitos se dissipem após 6 meses (13,15).

As drogas antiangiogênicas são muito utilizadas no tratamento de neoplasias malignas já que a angiogênese é uma etapa crítica para a progressão dos tumores. O receptor de superfície VEGF desempenha um papel importante na progressão do câncer e pode ser alvo de drogas inibitórias. As drogas anti-VEGF podem ser classificadas em duas categorias: anticorpos monoclonais que se ligam ao VEGF e assim neutralizam sua atividade biológica e inibidores de tirosina quinase (TKI), que bloqueiam o receptor de VEGF e sua via de sinalização. Os TKIs têm como alvo os macrófagos, que, através de fatores de estimulação de colônias, tem efeito nos monócitos para inibir os osteoclastos dentro do circuito de retroalimentação de desenvolvimento osteoclástico. Os inibidores de VEGF atuam de forma mais direta na inibição de osteoclastos através da sua ação nos monócitos dentro do circuito de retroalimentação de desenvolvimento osteoclástico (8,13-15).

Além do conhecimento da ação das medicações a avaliação da etiologia da MRONJ engloba pelo menos três fatores de risco: fatores relacionados às drogas, fatores locais e fatores sistêmicos.¹⁰ Quanto aos fatores relacionados às drogas utilizadas, a avaliação recai, em grande parte, sobre o uso dos bisfosfonatos. Essa classe de drogas, além de responder pela grande maioria dos casos de MRONJ, é a que tem suas características melhor conhecidas. A potência e a via de administração dos BPs são identificadas como grandes fatores de risco (10,16).

Assim, pacientes com câncer que recebem bisfosfonato endovenoso têm um risco de desenvolver MRONJ 2.7 a 4.2 vezes maior do que pacientes com câncer que não utilizam BFs. Dentre as medicações endovenosas o ácido zolendrônico, por ser uma droga mais potente, representaria um risco maior do que o uso de pamidronato (15). Alguns autores também acreditam que a duração da terapia se associa ao aumento do risco. Em pacientes com câncer que utilizaram ácido zolendrônico ou denosumabe a incidência de desenvolvimento de MRONJ foi, respectivamente, 0.6% e 0.5% no primeiro ano, 0.9% e 1.1% no segundo ano e 1.3% e 1.1% no terceiro ano.¹⁰ Segundo Palaska e colaboradores o tempo de tratamento em pacientes que desenvolveram MRONJ foi, em média, de 1,8 anos com o uso de ácido zolendrônico, 2,8 anos com pamidronato e de 4,6 anos com o uso de alendronato via oral (17). A tabela 1 retrata as características clínicas e comerciais das medicações mais associadas ao desenvolvimento de MRONJ.

Tabela 1. Características clínicas e comerciais das drogas associadas a osteonecrose dos maxilares

Classe farmacológica	Ano de aprovação pela FDA (2; 35)	Comercializados no Brasil	Potência antirresorptiva (Hamadeh et al, 2015)	Nomes comerciais (laboratório)	Via de administração	Indicações
Bisfosfonatos que não contém nitrogênio						
Etidronato	1977	Não	1	Didronel (Procter & Gamble)	Oral	Osteoporose Doença de Paget
Clodronato	Não aprovada pela FDA Canadá (1992), Europa (1985)	Sim	10	Bonefós (Bayer) Ostac (Asta)	Intravenoso	Hipercalcemia vinculada a malignidade Mieloma múltiplo
Tiludronato	1997	Não	10	Skelid (Aventis)	Oral	Doença de Paget
Alquilamino bisfosfonatos						
Pamidronato	1991	Sim	100	Aredia (Novartis),	Intravenoso	Hipercalcemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Doença de Paget
Alendronato	1995	Sim	100-1000	Fosamax (Msd), Alendronato de sódio (Legrand, Biosintética, Sandoz, Germed, Nova Química, Brainfarma, Biolan Sanus), Bonalen (União Química), Minusorb (UCI Farma), Cleveron (Trb Pharma), Ostenan (Marjan), Bonagran (Legrand), Ostra T (Teuto), Ossomax (Globo), Alenost (Wyeth), Endrostan (Delta), Ostelox (Melcon), Boneprev (Sandoz), Osteoral (Aché), Osteoform (EMS), Alendil (Farmoquímica), Alendrus (Brainfarma), Alendósseo (EMS), Endronax (Solvay Farm), Terost (Bio Ativus)	Oral	Osteoporose Doença de Paget Osteogenese imperfeita da infância

Classe farmacológica	Ano de aprovação pela FDA (2, 35)	Comercializados no Brasil	Potência antirresorptiva (Hamadeh et al, 2015)	Nomes comerciais (laboratório)	Via de administração	Indicações
Ibandronato	2005	Sim	1000–10000	Boniva/Bonviva (Roche), Ibandronato de sódio (Aché)	Oral	Osteoporose
Bifosfonatos que contem nitrogênio						
Risendronato	1998	Sim	1000–10000	Actonel (Aventis), Osteotrat (Aché), Risedronato sódico (Prati, Donaduzzi, Biossintética, EMS, Sigma Pharma, Germed Legrand)	Via oral	Osteoporose Doença de Paget
Zoledronato	2001	Sim	>10000	Zometa (Novartis), Ácido Zoledrônico (Eurofarma, TKS), Zolibbs (Libbs), Zobone (TKS), Blaztere (Dr. Reddy's), Aclasta (Novartis), Reclast (Novartis)	Intravenoso	Hipercalcemia vinculada a malignidade Prevenção de metástases ósseas a partir da mama, próstata e câncer do pulmão Controle de mieloma múltiplo Osteoporose Doença de Paget
Outros antirresorptivos						
Denosumab	2010	Sim	Similar ao zoledronato	Prolia (GlaxoSmithKline), Xgeva (Amgen)	Subcutâneo	Osteoporose Para aumentar a massa óssea nos tratamentos de câncer de próstata ou de mama Prevenção de metástase óssea de tumores sólidos Tumor ósseo de células gigantes.
Antiangiogênicos						
Bevacizumab	2004	Sim		Avastin (Roche)	Intravenoso	Câncer colo-retal, pulmão, mama e rins metastático Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal.
Sunitinib	2006	Sim		Sutent (Pfiser)	Oral	Carcinoma de células renais avançado Tumores estromais gastrointestinais Tumores neuroendócrinos do pâncreas avançado.

Classe farmacológica	Ano de aprovação pela FDA (2, 35)	Comercializados no Brasil	Potência antirresorptiva (Hamadeh et al, 2015)	Nomes comerciais (laboratório)	Via de administração	Indicações
Lenalidomida	2005	Sim		Revlimid (Celgene)	Oral	Mieloma múltiplo Síndrome mielodisplásica Tratamento da reação hansênica do tipo eritematosa nodoso ou tipo II Úlcera aftosa – associada a imunodeficiência Doença do enxerto contra hospedeiro

Os fatores locais incluem: cirurgias dentoalveolares (risco de 5,3 a 21 vezes maior de desenvolver MRONJ do que pacientes que não fazem cirurgias); anatomia local (zonas com maior densidade mineral óssea representariam maior risco - a mandíbula é duas vezes mais afetada que a maxila); presença de doença inflamatória na mucosa oral (zonas de abscessos periodontais e dentoalveolares apresentam um risco 7 vezes maior). O uso de próteses removíveis (totais ou parciais) também aparece como um fator de risco duas vezes maior em pacientes que utilizam BPs endovenosos. Dentre os fatores sistêmicos incluem-se a idade (maior), condições sistêmicas que possam diminuir o aporte de oxigênio tecidual (diálise, deficiência de hemoglobina, obesidade, diabetes), exposição a agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, eritropoietina, esteroides) e hábitos como o tabagismo (10,16).

Alguns estudos começam a investigar a possibilidade de polimorfismos genéticos em diferentes genes estarem envolvidos com um risco maior de MRONJ (18,19). Também foi relatado que fatores indutores da MRONJ são geneticamente associados e a MRONJ ocorre devido ao mau funcionamento da modificação pós-translacional em osteoclastos levando ao comprometimento da morfologia celular e aderência (20).

Classificação e tratamento

Os principais objetivos do tratamento da MRONJ são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão da necrose óssea. A literatura possui diversos relatos de tratamentos exitosos em todos os estágios de MRONJ, quer sejam eles conservadores ou invasivos. Mas, nas principais diretrizes publicadas, a eleição do tipo de tratamento está vinculada ao estadiamento clínico do paciente. A comissão especial reunida pela AAOMS em setembro de 2013, propôs a utilização de um sistema de estadiamento revisado para melhor orientar as diretrizes de tratamento e coletar dados para avaliar o prognóstico em pacientes que foram expostos a terapias antirresorptivas (IV ou oral) ou antiangiogênicas (Tabela 2) (10).

Tabela 2. Estadiamento e estratégias de tratamento da MRONJ (adaptado de Ruggiero et al, 2014; Khan et al, 2015; Fleisher et al, 2010; Bodem et al, 2015; Rupel et al, 2014)

Estágios da MRONJ	Tratamento *
Em risco Pacientes assintomáticos, sem osso necrótico aparente, que foram tratados com antirresorptivos (IV ou oral) ou antiangiogênicos	Nenhum tratamento indicado Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos)
Estágio 0 Pacientes sem evidencia de exposição óssea; sintomas inespecíficos; alterações radiográficas Sintomas: Odontalgia sem causa dentária aparente, dor óssea no maxilar que pode irradiar para a região da articulação temporomandibular (ATM), dor do seio maxilar (que pode ser associado com inflamação e espessamento da parede do seio maxilar), função neurossensorial alterada. Achados clínicos: alterações do trabeculado ósseo padrão e sem osso em cavidades de extração, na radiografia é observado regiões de osteonecrose envolvendo o osso circundante, espessamento do ligamento periodontal (espessamento da lâmina dura, esclerose e diminuição de espaço do ligamento periodontal) Estes achados inespecíficos podem ocorrer em pacientes com história de MRONJ nas fases 1, 2, 3 ou que tenham se curado, não tendo nenhuma evidência de osso exposto.	Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Manejo sistêmico, incluindo uso de analgésicos e antibióticos Antibióticos a base de penicilina: - Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilina-V®) – 500 mg, 6/6 hrs - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxicilina®) – 500 mg, 8/8 hrs
Estágio 1 Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, em pacientes que são assintomáticos e sem evidencia de infecção. Estes pacientes podem apresentar resultados radiográficos como relatado no estágio 0.	Orientar a higiene Educação do paciente (esclarecer riscos) Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: - Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) – 2 ou 3 vezes ao dia. Acompanhamento clínico trimestral Proteção do osso exposto ao trauma mastigatório (splints, próteses devem ser revistas e redesenhadas) Analgésicos Revisão das indicações da terapia continuada com BPs
Estágio 2 Osso necrótico e exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso, associados com infecção, evidenciada por dor e eritema na região do osso exposto, com ou sem drenagem purulenta. Mobilidade dental (sem relação com problema periodontal crônico), fístulas periapicais ou periodontais sem associação com necrose pulpar, cárie, traumas ou restaurações. Na radiografia é observado perda óssea ou reabsorção sem relação com doença periodontal crônica. Podem também ter o aspecto radiográfico relatado no estágio 0.	Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana: - Gluconato de Clorexidina 0,12% (Periogard®) – 3 vezes ao dia Analgésicos Irrigar local com - Clorexidina a cada 72 horas por 4 semanas - Ou PVPI Antibióticos a base de penicilina: - Fenoximetilpenicilina potássica (Meracilina®, Pen-Ve-Oral®, Penicilin-V®) – 500 mg, 6/6 hrs - Amoxicilina (Amoxil®, Amoxicilina®) – 500 mg, 8/8 hrs - Amoxicilina+ácido clavulânico (Clavulin®) - 500mg+125mg, 8/8 hrs - Clindamicina (Clindacin®, Dalacin C®) – 300mg, 12/12 hrs - Associação com Metronidazol (Flagyl®) – 500mg, 8/8 hrs Debridamento para aliviar a irritação dos tecidos moles e para controlar a infecção

<i>Estágios da MRONJ</i>	<i>Tratamento *</i>
Estágio 3	Enxaguatórios bucais de ação antibacteriana Antibióticos a base de penicilina Analgésicos Debridamento cirúrgico ou ressecção
Osso necrótico exposto ou fístulas que podem ser sondadas até o osso em pacientes com infecção e dor, e com pelo menos um dos achados clínicos seguintes: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigomático na maxila), resultando em fraturas patológicas, fístula extraoral, oroantral ou comunicação nasal ou osteólise estendendo-se até a borda inferior da mandíbula ou o assoalho do seio	

*Independente do estágio da doença, segmentos móveis de sequestros ósseos devem ser removidos sem expor o osso que não está envolvido. Exodontias de dentes sintomáticos envolvidos por osso necrótico exposto devem ser consideradas já que é pouco provável que a extração exacerbe o processo necrótico estabelecido.

Manejo conservador

As terapias conservadoras incluem manter a higiene oral ótima, eliminação de doenças dentais e periodontais ativas, uso tópico de enxaguatórios bucais antimicrobianos e uso de terapia antibiótica sistêmica, quando requerido. A terapia conservadora é a base do tratamento e, embora possa não necessariamente levar à completa resolução das lesões, pode proporcionar alívio sintomático a longo prazo (10,11).

Um total de 3 trabalhos foram publicados, relatando o uso bem-sucedido da teriparatida no manejo da MRONJ. Cabe ressaltar que 2 das publicações referiam-se a casos clínicos e uma das publicações a uma série pequena de casos. As publicações revelam que essa alternativa é viável apenas para pacientes que estão sendo tratados com agentes antirresorptivos para osteoporose e desenvolvem MRONJ. Nesses casos clínicos a teriparatida foi utilizada na dose de 20 µg ao dia até a cura completa da lesão, que variou entre 4 semanas e 6 meses (21-23). Pode ser que esta medicação se torne uma alternativa aos tratamentos conservadores de eleição já descritos, entretanto, sua utilização ainda requer evidências mais robustas, que somente serão possíveis com o desenvolvimento de estudos metodologicamente desenhados para avaliar esse desfecho.

Outros tratamentos, como a aplicação tópica de ozônio, o transplante intralesional de células tronco hematopoiéticas e a adição de pentoxifilina e tocoferol ao tratamento antibiótico padrão, ainda são experimentais e requerem mais estudos. A associação de terapias convencionais à utilização de lasers de baixa intensidade tem apresentado resultados favoráveis. A terapia conservadora deve ser descontinuada caso exista progressão óbvia da doença, dor não controlada pelos meios conservadores ou se o paciente tiver sua terapia antirresorptiva descontinuada pelo seu oncologista em decorrência da MRONJ (11).

Manejo invasivo (cirúrgico)

Inicialmente acreditava-se que o melhor manejo para a MRONJ seria o conservador, evitando-se procedimentos invasivos. Diversos relatos têm demonstrado a eficiência da manipulação cirúrgica dessas lesões. As técnicas cirúrgicas podem ser divididas em intervenções locais ou intervenções radicais, dependendo da extensão do osso a ser manipulado. As intervenções locais referem-se ao osso alveolar e podem ser executadas em ambulatório e são utilizadas nos estágios 2 e 3 enquanto intervenções radicais são executadas em pacientes com amplos segmentos de osso necrótico que atinjam estruturas ósseas além do processo alveolar e normalmente são executadas em centros cirúrgicos por profissionais especializados (estágio 3). Alguns cuidados são necessários na implementação de técnicas cirúrgicas. Essas

técnicas requerem além da remoção do osso afetado, a remodelação de arestas para impedir que traumatizem a mucosa posteriormente. O paciente deve ser medicado com amoxicilina (2 gr/dia) e metronidazol (1gr/dia), iniciando 3 dias antes da cirurgia e terminando, pelo menos, 2 semanas após a cirurgia. A incisão deve ser ampla, incluindo toda a área de necrose e revelando as margens do osso sadio. Todo o osso necrótico deve ser removido até que seja visível um osso sadio, sangrante. Após a remoção do osso necrótico pode ser executada irrigação com solução antibacteriana como, por exemplo, PVPI 10% ou clorexidina 0,12%. A sutura deve provocar a coaptação total das bordas cirúrgicas, mas deve ser livre de tensão e executada, de preferência, com fio reabsorvível. O paciente deve ser instruído a utilizar enxaguatório antimicrobiano a base de clorexidina, 3 vezes ao dia, até a cura completa da ferida cirúrgica. As avaliações pós-operatórias devem ser periódicas e ao final dos 6 primeiros meses a avaliação radiológica deve ser realizada. Caso seja necessária reintervenção cirúrgica deve ser executada após 3 meses (10,11,24-29). Além de ser executada convencionalmente, a fase cirúrgica propriamente dita (excisão do osso necrótico), também pode ser executada com o auxílio de aparelho ultrassônico (piezelétrico) com potência de 72 W (30) e com laser Er:YAG (200 mJ, 20 Hz) fibra 1.3 mm de diâmetro e 12 mm de comprimento (31). No transoperatório (antes da remoção do osso necrótico) e no pós-operatório imediato, também pode ser utilizada a terapia fotodinâmica, com o objetivo de reduzir a carga bacteriana, com a aplicação de azul de metileno (50 mg/5 ml), e laser de diodo, com comprimento de onda de 680 nm, distância de 2 mm por 90 segundos (densidade de potência: 1.25 W/cm²; fluência: 112.5 J/cm²; energia total: 6.75 J), duas vezes por semana (32).

Alguns tratamentos adjuvantes tem sido descritos em combinação com o tratamento cirúrgico, como a utilização intraoperatória de lâmpada fluorescente para detectar as margens da necrose (VELscope; LED Dental, White Rock, British Columbia, Canadá) ou a aplicação do laser de baixa potência (Nd:YAG laser, 1064 nm; potência: 1.25 W; frequência: 15 Hz; diâmetro da fibra: 320 mm) que poderia ser utilizado intraoperatoriamente (repetindo a aplicação por 5 vezes) e posteriormente, em aplicações semanais, nas 6 primeiras semanas ou até a cura da ferida cirúrgica (28,29,33).

Resultados promissores foram encontrados com a aplicação local do plasma rico em plaquetas (PRP), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e da proteína morfogenética óssea 2 (BMP2) (11,22,34).

O pós-operatório também parece beneficiar-se da oxigenoterapia hiperbárica na utilização de 40 tratamentos compostos de 2 ATM, por duas horas, duas vezes ao dia e da ozonoterapia aplicada após a remoção de sequestros ósseos, em sessões de 3 minutos, duas vezes por semana, ambas associadas à terapia convencional cirúrgica e com antibióticos (35,36).

Prevenção

A prevenção é uma questão fundamental para reduzir a incidência de MRONJ. Sabe-se que pacientes que receberam tratamento odontológico preventivo, antes de iniciar o esquema terapêutico com drogas antirresorptivas e antiangiogênicas, tiveram uma redução de 50% no risco de desenvolver MRONJ. Sendo assim, todos os pacientes recém diagnosticados com mieloma múltiplo ou doenças oncológicas que apresentem metástase devem ser referenciados a um cirurgião dentista para que sejam submetidos a avaliação odontológica completa e para que o tratamento odontológico seja instituído antes do início da terapia oncológica. O plano de tratamento deve ser agressivo e deve objetivar a eliminação completa de infecções agudas e

áreas de potencial infecção e a implementação de um protocolo preventivo e eficiente de higiene oral. Todos os restos radiculares e dentes não restauráveis devem ser extraídos, incluindo aqueles com mobilidade, envolvimento de furca, grandes cáries, e patologias periapicais. Todos os terceiros molares parcialmente irrompidos e os impactados associados com cistos odontogênicos devem ser considerados para a extração. A cirurgia oral deve ser realizada executando-se alveoloplastia, para a remoção de espículas ósseas e arredondamento de protuberâncias, evitando, assim que o tecido mole possa ser traumatizado. Torus e exostoses também devem ser considerados para remoção cirúrgica, já que a mucosa sobrejacente usualmente é mais fina e conseqüentemente existe um alto risco de trauma e de osteonecrose. Preferencialmente, os procedimentos cirúrgicos devem ser feitos cerca de 3 semanas antes do início da terapia com antirresorptivos ou antiangiogênicos, para permitir a completa epitelização do leito cirúrgico. Caso o paciente utilize próteses totais ou parciais removíveis, estas devem ser reavaliadas quanto a sua estabilidade e adaptação, para evitar traumatismos à mucosa. Devem ser consideradas as hipóteses tanto de reembasamento como de execução de nova peça protética (37).

Para pacientes que já iniciaram a terapia antirresorptiva ou antiangiogênica e necessitam de procedimentos odontológicos, estes devem ser executados com o mínimo de trauma possível. As intervenções cirúrgicas devem ser evitadas, mas caso sejam necessárias devem ser executadas sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a potentes antimicrobianos locais, que devem ser ministrados até a completa epitelização da região operada (27).

Há controvérsias quanto a suspensão do tratamento com bisfosfonatos orais ou denosumabe em pacientes que necessitam de extrações dentárias. Em 2011 o Conselho da Associação Dental Americana sobre assuntos científicos sugeriu que pacientes expostos a bisfosfonatos orais (por menos de 2 anos) ou a denosumabe, poderiam continuar a terapia durante o tratamento odontológico (38). Em pacientes utilizando BPs por mais de 4 anos e que tenham outros fatores de risco sistêmico para MRONJ (diabetes, fumo, artrite reumatoide, terapia adicional com glicocorticoides) é recomendada a suspensão da droga até a reparação completa da ferida cirúrgica (9,10,11). Ainda que não existam dados substanciais disponíveis para orientar as decisões relativas ao início ou a duração da suspensão das medicações, com base na fisiologia óssea e na farmacocinética das drogas, Damm e Jones propõe que estas sejam suspensas 2 meses antes do procedimento cirúrgico (39). A explicação reside no fato de que como 50% dos BPs séricos sofrem excreção renal, o maior reservatório dos BPs é o osteoclasto, cujo tempo de vida é de 2 semanas. Assim, a quantidade de BPs livres no soro seria extremamente baixa dois meses após a última dose de BPs orais, fazendo com que um período de suspensão de 2 meses fosse adequado antes de um procedimento odontológico invasivo (38). Já a AAOMS sugere que o intervalo de interrupção dos BPs seja de 3 meses antes e 3 meses após o procedimento cirúrgico (10,16). A decisão de descontinuar a terapia com agentes antirresorptivos também deve considerar o risco de fratura e implicações para a saúde esquelética (11).

É importante salientar que a suspensão da medicação antirresorptiva está condicionada tanto ao risco do paciente desenvolver MRONJ como ao risco do comprometimento da condição sistêmica que originou a prescrição da medicação. Segundo a *International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw* "Não existe atualmente qualquer evidência de que a interrupção da terapia medicamentosa em doentes que necessitam de procedimentos dentários reduza o risco de MRONJ ou a progressão da

doença.” Por outro lado, também afirmam que “Em indivíduos com fatores de risco significativos para MRONJ, incluindo pacientes oncológicos em terapia antirresorptiva de doses elevadas, bem como aqueles indivíduos com múltiplos fatores de risco para MRONJ, pode ser benéfico suspender o tratamento com BP ou denosumab após cirurgia oral até a cicatrização dos tecidos moles.” Concluem dizendo que o plano de tratamento deve ser individualizado de acordo com o risco de cada paciente. Assim se, por exemplo, um paciente com osteoporose apresenta um risco extremamente elevado de fratura óssea (fratura vertebral), o antirresorptivo não deve ser suspenso (40).

Conclusões

No Brasil, somente em 2013 foi lançado um “alerta terapêutico de farmacovigilância sobre o uso de bifosfonatos associado ao risco de osteonecrose de mandíbula” pelo Centro de Vigilância Sanitária da Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo (41). Apesar disso a Anvisa ressalta que não havia sido gerado sinal de risco sanitário no banco de dados do sistema de notificação da Agência e solicitava aos profissionais de saúde que notificassem, as suspeitas de reações adversas graves, relacionadas ao uso de bifosfonatos, pelo sistema NOTIVISA (<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>). Trabalhos executados na Europa ressaltam que um quarto dos pacientes com MRONJ permanecem sem diagnóstico (42).

Nesse contexto também cabe ressaltar que os profissionais de saúde além de relatarem os efeitos adversos de drogas conhecidas, como os bisfosfonatos, também devem estar atentos a novos casos de MRONJ vinculados a outras medicações antirresorptivas (denosumabe) e a medicações antiangiogênicas. A cada dia novas drogas são apontadas como possuidoras de potencial farmacodinâmico para desencadear essa condição. Um exemplo recente são os inibidores do alvo da rapamicina de mamíferos (mTor) (43).

A MRONJ é uma condição de instalação rápida e que pode progredir ao ponto de comprometer sobremaneira a qualidade de vida do paciente. O conhecimento aprofundado dos mecanismos de desenvolvimento dessa condição e de suas características clínicas leva o profissional a executar um diagnóstico preciso e a instituir protocolos de prevenção adequados. Seu manejo ainda é avaliado pela comunidade científica como extremamente dificultoso, mas os inúmeros trabalhos publicados confirmam a tendência de deixar para trás uma opção mais conservadora de tratamento. Diversos protocolos de tratamento foram publicados e, hoje em dia, a maioria dos profissionais prefere optar por um tratamento que inclua a remoção do osso necrótico associando-a ao controle microbiano extenso.

Conclui-se que, para prevenir e executar um diagnóstico precoce, diminuindo a morbidade para o paciente, todos os pacientes que tenham o diagnóstico de uma doença que necessite terapias antirresorptivas ou antiangiogênicas devem ser encaminhados para avaliação odontológica logo após o diagnóstico (para que haja tempo suficiente de executar o tratamento odontológico antes do início da terapia medicamentosa) e devem ser seguidos rotineiramente, em intervalos curtos, enquanto perdurarem os efeitos sistêmicos das drogas.

Referências

1. Almazrooa SA, Woo SB. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. J Am Dent Assoc 2009;140(7):864-75.

2. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(4):1555-1565.
3. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9):1115-1157.
4. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, Tsoumpra MK, Duan X, Triffitt JT, Kwaasi AA, Dunford JE, Barnett BL, Oppermann U, Lundy MW, Boyde A, Kashemirov BA, McKenna CE, Russell RG. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone*. 2011 Jul;49(1):20-33.
5. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-534.
6. Hohnecker JA. Dear Doctor. Precautions Added to the Label of Aredia and Zometa. Novartis Oncology, East Hanover, NJ; 2004:2. Available from: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_02_10-Novartis-Zometa-App-9.pdf
7. Estilo CI, Fornier M, Farooki A, Carrlson D, Bohle G, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26(24):4037-4038.
8. Sivoilella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 2013;33(5):1793-1797.
9. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic Acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg* 2013;71(9):1532-1540.
10. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B *et al*. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-1956.
11. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F *et al*. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015;30(1):3-23.
12. Zhang X, Hamadeh IS, Song S, Lesko LJ, Gong Y. Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration’s Adverse Event Reporting System (FAERS). *J Bone Miner Res* 2015 Aug 19. doi: 10.1002/jbmr.2693. [Epub ahead of print].
13. Hellstein J. Osteochemonecrosis: an overview. *Head Neck Pathol* 2014;8(4):482-490.
14. Mondello P, Pitini V, Arrigo C, Mondello S, Mian M, Altavilla G. Necrotizing fasciitis as a rare complication of osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma

- treated with lenalidomide: case report and review of the literature. Springerplus 2014;5:3:123. doi: 10.1186/2193-1801-3-123. eCollection 2014
15. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev* 2015;41(5):455-464.
 16. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrota B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5suppl): 2-12.
 17. Palaska PK, Cartsos V, Zavras AI. Bisphosphonates and time to osteonecrosis development. *Oncologist* 2009;14(11):1154-1166.
 18. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P *et al.* Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011;40(6):605-611.
 19. Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012;17(2):279-287.
 20. Kim JH, Ko YJ, Kim JY, Oh Y, Hwang J, Hab S *et al.* Genetic investigation of bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) via whole exome sequencing and bioinformatics. *PLoS One* 2015;10:e0118084. doi: 10.1371/journal.pone.0118084. eCollection 2015
 21. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010;363(25):2473-2474.
 22. Pelaz A, Junquera L, Gallego L, García-Consuegra L, Junquera S, Gómez C. Alternative treatments for oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a pilot study comparing fibrin rich in growth factors and teriparatide. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2014;19(4):e320-6.
 23. Ohbayashi Y, Miyake M, Sawai F, Minami Y, Iwasaki A, Matsui Y. Adjunct teriparatide therapy with monitoring of bone turnover markers and bone scintigraphy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e31-7.
 24. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D, Glickman RS. Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(4):509-516.
 25. Bodem JP, Kargus S, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2015;43(7):1139-1143.
 26. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P *et al.* A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol* 2014;50(11):1049-1057.

27. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C *et al.* Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg* 2015;26(3):696-699.
28. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R *et al.* Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2013;18(4):e680-685.
29. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 2012;41(3):214-221.
30. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, Denotti G, Orrù G. Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *Open Dent J* 2013;7:94-101.
31. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aybar B, Issever H, Mandel NM *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 2011;26(6):815-823.
32. Rugani P, Truschnegg A, Acham S, Kirn-bauer B, Jakse N. Use of photodynamic therapy in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review and case series. *J Anal Bioanal Tech* 2013;S1:006. doi: 10.4172/2155-9872.S1-006.
33. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J *et al.* Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011;69(1):84-91.
34. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2015;44(5):568-585.
35. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW *et al.* What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(7):1573-1583.
36. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C *et al.* Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16(12):1741-1747.
37. Hinchy NV, Jayaprakash V, Rossitto RA, Anders PL, Korff KC, Canallatos P *et al.* Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncol* 2013;49(9):878-886.

38. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Kokas S *et al.* Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011;142(11):1243-1251.
39. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013;61(5):33-38.
40. Khan AA, Morrison A, Kendler DL, Rizzoli R, Hanley DA, Felsenberg D, et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017 Jan - Mar;20(1):8-24.
41. ANVISA. Informe SNVS/Anvisa/Nuvig/GFARM nº 07, de 09 de outubro de 2013. Associação entre uso de bifosfonatos e ocorrência de osteonecrose mandibular. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/31613e0041657bc98cddacf92fe288f3/Informe+n%C2%BA+072013+Bifosfonatos+08102013.pdf?MOD=AJPERES>. Acessado em 20/08/2015.
42. Fedele S, Bedogni G, Scoletta M, Favia G, Colella G, Agrillo A *et al.* Up to a quarter of patients with osteonecrosis of the jaw associated with antiresorptive agents remain undiagnosed. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2015;53(1):13-17.
43. Kim DW, Jung YS, Park HS, Jung HD. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51(8):e302-304.