CAPÍTULO 72

OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

DOI 10.4322/978-65-995353-2-1.c72

Thalita Oliveira da Silva Borba¹, Anne Caroline Silva Freire de Sá², Letícia Rafaella Marinho Honorato³, Jadson da Silva Santana⁴, Erick Lúcio Souza Santos⁵, Alícia Lima de Lira⁶, Fernanda Maria Matos Aragão de Souza⁷, Arthur Mendes Lima⁸, André Almeida Antunes⁹, Cláudia Cristina Brainer de Oliveira Mota¹⁰

¹Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, (thalita.borba00@gmail.com)

²Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA,
(annecarolinefreiree@gmail.com)

³Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, (leticiamarinoh@hotmail.com)

⁴Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, (jadsonufpe@gmail.com)

⁵Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, (ErickLucioEL@gmail.com)

⁶Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA, (alicialimadl@gmail.com)

⁷Graduada em Odontologia, pelo Centro Universitário Tabosa de Almeida - ASCES- UNITA,
(aragaofernanda22@gmail.com)

⁸Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF (arthurmlima_@hotmail.com)

⁹Centro Universitário de Belo Horizonte – UniBH (andredemu@yahoo.com.br)

¹⁰Professora orientadora do Centro Universitário Tabosa de Almeida – ASCES-UNITA
(claudiamota@asc.es.edu.br)

RESUMO

Objetivo: O presente estudo tem por objeto revisar a literatura acerca dos medicamentos causadores da osteonecrose dos maxilares, bem como relatar os principais riscos para desencadear a condição necrótica. **Método:** Realizou-se uma revisão de literatura, a partir de estudos publicados no PubMed e no SciELO nos últimos cinco anos. Os artigos foram filtrados através dos descritores ‘Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw’, ‘Osteonecrosis’, ‘Antineoplastic Agents’, ‘Bone Density Conservation Agents’, ‘Angiogenesis Inhibitors’ e seus correspondentes em português, seguido pela leitura dos títulos, dos resumos e dos conteúdos na íntegra. **Resultados:** Os bisfosfonatos, os antirreabsortivos e os antiangiogênicos são usados para reduzir a perda de tecido ósseo em várias condições malignas

e metástases de carcinoma, além de serem indicados no tratamento de alguns tumores, pois impedem o crescimento de novos vasos sanguíneos, controlando o crescimento do tumor. No entanto, há diversos registros na literatura de casos de osteonecrose dos maxilares desencadeados após o uso dessas classes farmacológicas, combinado com procedimentos cirúrgicos odontológicos ou por causas aparentemente espontâneas. **Conclusões:** Os cirurgiões-dentistas têm um papel importante na prevenção e descobrimento dessa condição, tornando-se imprescindível o conhecimento sobre os fatores que poderão levar ao estágio de necrose, bem como a minimização das chances de desenvolvimento da osteonecrose.

Palavras-chave: Osteonecrose Associada a Bifosfonatos; Inibidores da angiogênese; Conservadores da densidade óssea.

Área Temática: Ciências da Saúde

E-mail do autor principal: thalita.borba00@gmail.com

1 INTRODUÇÃO

O termo “osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos” designa uma condição patológica relativamente conhecida, definida como uma necrose avascular dos ossos gnáticos em pacientes que não tenham sido submetidos a doses de radioterapia e que fizeram uso de algum fármaco com potencial para seu desenvolvimento (JARDIM, 2019). Manifesta-se como uma ou mais lesões ósseas necróticas, geralmente expostas na cavidade oral e que persistem por pelo menos oito semanas, podendo ser acompanhada de dor, inflamação, perda de dentes, eritema e supuração (EGUIA; BAGAN; CARDONA, 2020).

Inicialmente, esses medicamentos eram chamados de bisfosfonatos (BP) e tornaram-se eficazes na prevenção e tratamento de doenças metabólicas ósseas como osteoporose, neoplasias metastáticas ósseas, doença de Paget e mieloma múltiplo (MARLIÉRE et al., 2019). No entanto, tais fármacos são derivados de pirofosfato inorgânico, uma substância conhecida por sua natureza biológica em interferir na atividade, dissolução e precipitação de fosfato de cálcio, o principal componente do osso mineralizado (LOMMEN et al., 2018).

O termo osteonecrose dos maxilares induzido por bisfosfonatos foi estabelecido para denominar esse efeito adverso potencial. No entanto, outros estudos mostraram a descoberta que outros medicamentos não bisfosfonatos, como os antirreabsortivos (denosumabe) ou os agentes antiangiogênicos (bevacizumabe), também podem estar relacionados a osteonecrose dos maxilares (BETH-DOSDOGAN et al., 2017; MARLIÉRE et al., 2019; CAMINHA et al., 2019; KUROSHIMA; SASAKI; SAWASE, 2019). Assim, o termo osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos foi progressivamente substituído por osteonecrose dos maxilares induzido por medicamentos (OMAM), recomendado pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (EGUIA; BAGAN; CORDONA, 2020).

Há três classes principais de medicamentos capazes de induzir a OMAM, independente de bisfosfonatos: anticorpos monoclonais (bevacizumabe e denosumabe); tirosina inibidores da quinase (sunitinib, sorafenib e cabozantinib); e inibidores de mTOR (temsirolimus e everolimus) (JOHNSTON, 2016). O denosumabe reduz a formação e a atividade dos osteoclastos e as células do corpo que estão envolvidos na quebra do tecido ósseo (BETH-TASDOGAN et al., 2017). Em relação aos antiangiogênicos, eles podem comprometer a integridade de microvasos por dificultar a ação do VEGF (fator de crescimento do endotélio vascular), gerando efeitos potenciais sobre a diferenciação celular e a função óssea e, dessa forma, induzir a OMAM (Paiva et al., 2021).

A epidemiologia e patogênese da OMAM ainda não são claras. No entanto, nos últimos anos, um progressivo número de estudos foi feito em relação às principais causas desencadeantes de OMAM (DI FEDE et al., 2018). Kuroshima; Sasaki; Sawase (2019) relataram situações potencialmente causadoras, incluindo extração dentária (61,7%), ocorrência espontânea (14,8%), cirurgia oral (7,2%), trauma protético (7,4%), periodontite (5,0%) e terapia com implantes dentários (3,9%). Em reconhecimento a isso, alguns estudos demonstraram como, antes de iniciar o tratamento com medicamentos relacionados à osteonecrose, a triagem odontológica e os tratamentos de doenças bucais podem reduzir significativamente a ocorrência deste evento adverso (DI FEDE et al., 2018).

O presente estudo tem por objeto revisar a literatura sobre os medicamentos causadores da osteonecrose, bem como relatar os principais riscos para desencadear tal condição. Com base nesses conhecimentos, o cirurgião-dentista poderá melhorar a qualidade de vida de seus pacientes.

2 MÉTODO

Foi realizada uma busca na literatura nas bases de dados SciELO e PubMed entre 2016 e 2021, através do cruzamento dos descritores ‘Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw’, ‘Osteonecrosis’, ‘Antineoplastic Agents’, ‘Bone Density Conservation Agents’, ‘Angiogenesis Inhibitors’ e os seus correspondentes em português, combinados entre si, através dos operadores booleanos ‘AND’ ou ‘OR’. Obteve 262 estudos relacionados ao tema nas bases de dados utilizadas, sendo incluídos 23. Os estudos foram selecionados, seguido pela leitura dos títulos, dos resumos e, por fim, dos artigos na íntegra. Foram incluídos ensaios clínicos, relatos de casos, revisões de literatura e meta-análises, nas quais os pacientes foram tratados com bisfosfonatos, antiangiogênicos e antirreabsortivos. Foram excluídos os estudos realizados com animais, estudos que envolviam radiação em região de cabeça e pescoço e

resumos publicados em anais de congresso. A maioria dos estudos selecionados para compor o estudo foi na língua inglesa, de ordem qualitativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma síntese dos resultados é apresentada no Quadro 1.

Quadro 1. Descrição dos dados encontrados em relação aos fármacos relacionados à osteonecrose dos maxilares e os fatores desencadeantes.

AUTOR / ANO	TIPO DE ESTUDO	MEDICAMENTO/ VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE/ TEMPO DE USO	FATOR DESENCADEANTE
KIM et al., 2019	Relato de caso e revisão de literatura	Risedronato - Via oral	35mg, durante 4 anos	Implante dentário
YAMAMOTO et al., 2016	Relato de caso	Everolimus - Via oral	10 mg/dia, durante 2 meses	Causa espontânea
AKKACH; SHUKLA; MORGAN, 2019	Relato de caso	Everolimus - Via oral	10 mg 2x ao dia, durante 18 meses	Causa espontânea
MAUCERI et al., 2019	Relato de caso	Lenvatinib - Via oral	24 mg por via oral, uma vez por dia durante 12 meses	Exodontia
MANZIE; VUJICICH; CHAN, 2019	Relato de caso	Trastuzumabe em combinação com Pertuzumabe - via oral	Durante 1 ano. Dosagem não identificada	Causa espontânea
OZ et al., 2020	Relato de caso	Ranibizumabe - Injeção intravítrea	23 injeções consecutivas, durante 3 anos	Exodontia

Fonte: (Elaborada pelos próprios autores, 2021)

Embora a osteonecrose dos maxilares seja uma condição rara, é comprovado que existe

a associação de alguns medicamentos que costumam ser usados para tratar pacientes com neoplasias avançadas (YAMAMOTO et al., 2016). Para ser diagnosticado com OMAM, o paciente deve apresentar características como tratamento prévio/atual com bisfosfonatos, antirreabsortivos ou agentes antiangiogênicos (CAMINHA et al., 2019). Os bisfosfonatos se ligam à hidroxiapatita óssea e inibe especificamente a atividade dos osteoclastos, as células de reabsorção óssea. A renovação óssea é, portanto, reduzida, o que resulta em um aumento na densidade mineral do osso e redução no cálcio sérico (BETH-TASDOGAN et al., 2017).

O principal representante dos antirreabsortivos não-bisfosfonatos é o denosumabe, um anticorpo monoclonal que foi projetado para se ligar a um antígeno chamado ligante, RANK. Ao ligar e bloquear o RANKL, a osteoclastogênese é consequentemente afetada, alterando então o processo de reabsorção óssea (BETH-TASDOGAN et al., 2017; FERNANDES DA SILVA, 2018). Em relação aos antiangiogênicos, eles desencadeiam atividade mitogênica específica para células endoteliais, e é desprovido desta para outros tipos de células como células tumorais, macrófagos, plaquetas e queratinócitos. A sua atividade não é limitada apenas ao sistema vascular, mas também tem um papel funcional importante na hematopoiese, remodelação óssea, cicatrização e desenvolvimento (FERNANDES DA SILVA, 2018).

O everolimus é um inibidor de mTOR que intervém em vias de sinalização celular de fatores de crescimento e transcrição de proteínas, e é indicado para o tratamento de vários tipos de tumores malignos e para prevenção da rejeição de órgãos sólidos (LANE et al., 2009). Yamamoto et al., (2016) relataram o caso de uma paciente que usou 10 mg de everolimus por dia para tratar um câncer de mama e, após 2 meses, o lado esquerdo de seu rosto tornou-se edematoso, com lesões localizadas, havendo calor e sensibilidade na região mandibular esquerda, com 3 mm de exposição óssea. Na anamnese, a paciente negou o uso de bisfosfonato em todos os momentos de sua vida e não relatou ter histórico dentário relevante. O exame microscópico revelou inflamação crônica inespecífica, sem evidência de malignidade, apontando a causa para o uso do everolimus.

De maneira semelhante, Akkach, Shukla e Morgan (2019) analisaram um paciente para avaliação de uma possível osteonecrose na maxila em região palatal. O paciente tinha histórico de transplante renal, por isso precisava fazer o uso de 10 mg de everolimus 2x ao dia e nunca usou bisfosfonatos. Ele foi internado no hospital, e o everolimus foi interrompido (após 18 meses de tratamento). Duas semanas depois, ele teve desbridamento radical do palato e houve uma melhora considerável em sua dor. A associação do everolimus com a osteonecrose pode ser explicada aos fatores de crescimento endotelial vascular, que desempenham um papel essencial na cicatrização óssea e, consequentemente, qualquer atividade anti-crescimento

endotelial poderia teoricamente causar OMAM (FUSCO et al., 2016).

O papel dos medicamentos antiangiogênicos que causam a osteonecrose dos maxilares já foi bem descrito (MANZIE; VUJCICH; CHAN, 2019). No entanto, para Oz et al., (2020), a complicação da OMAM associada à injeção intravítrea de agentes antiangiogênicos raramente foi relatada na literatura, ocasionando uma frequência real imprecisa ou desconhecida, que pode ser maior do que o número refletido de casos relatados.

Em relação aos antirreabsortivos, são medicamentos altamente eficazes usados com sucesso no tratamento da osteoporose e eventos esqueléticos de metástases de câncer. No entanto, a osteonecrose dos maxilares é uma das principais complicações dessa classe (AKINTOYE; HERSH, 2016). Ao contrário dos bifosfonatos, o denosumabe não se liga permanentemente à matriz óssea e, portanto, o efeito residual no osso remodelado pode ser um pouco menor, quando comparado de 12-24 meses após a interrupção do tratamento (EGUIA; BAGA; CARDONA, 2019). Além disso, alguns estudos mostram que os dentistas frequentemente solicitam aos médicos que suspendam a terapia antirreabsortiva antes de grandes procedimentos odontológicos (SAMIEIRAD et al., 2021; AKINTOYE; HERSH, 2016).

Mauceri et al., (2019) relataram o caso de um paciente que fazia uso de um antirreabsortivo de 24 mg (Lenvatinib) por via oral, uma vez ao dia, há 12 meses para tratar o desenvolvimento de artralgia severa e câibras musculares com dificuldades de locomoção. A sintomatologia local começou quatro semanas após o início deste tratamento, quando um elemento dentário foi removido da cavidade oral e o alvéolo não cicatrizou. Os resultados foram consistentes com um diagnóstico de OMAM: osso exposto ou osso que poderia ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial que persistiu por mais de oito semanas, sem histórico de terapia com radiação da mandíbula ou doença metastática nos maxilares.

Procedimentos cirúrgicos orais, incluindo extrações dentárias, posicionamento de implantes e cirurgia periodontal, quando associados a medicamentos potenciais, favorecem o desenvolvimento de OMAM. Segundo Paiva et al., (2021) os pacientes que receberam cuidados odontológicos preventivos antes de iniciar a terapia com drogas antiangiogênicas e antirreabsortivas tiveram uma diminuição de 50% no risco de desenvolver a OMAM. No entanto, alguns estudos observaram que mesmo os pacientes não apresentando fatores odontológicos predisponentes, apenas o uso de fármacos potenciais poderia desencadear a osteonecrose dos maxilares na ausência de estímulos cirúrgicos (YAMAMOTO et al., 2016; AKKACH; SHUKLA; MORGAN, 2019; MANZIE; VUJCICH; CHAN, 2019).

Dessa forma, a osteonecrose ainda permanece como uma entidade de difícil prevenção e manejo, não tendo ainda nenhum protocolo terapêutico consensualmente aceito. As estratégias de tratamento no âmbito odontológico devem ser voltadas para a prevenção e o controle local (JARDIM, 2019). A literatura apresenta muitos relatos sobre osteonecroses tratadas com cirurgias agressivas, pois esta terapia já provou resultar em alta taxa de sucesso, particularmente para lesões em estágios mais avançados. Porém, toda cirurgia agressiva é acompanhada de uma série de consequências e estas podem não ser bem toleradas pelos pacientes (ALMEIDA et al., 2021).

4 CONCLUSÃO

Apesar da osteonecrose ser uma condição rara, diante das medicações que a literatura relata como fontes potenciais, como é o caso dos bisfosfonatos, antirreabsortivos e antiangiogênicos, os procedimentos cirúrgicos orais são de grande relevância para o desencadeamento das lesões. Os cirurgiões-dentistas possuem papel importante na prevenção, devendo realizar uma anamnese detalhada sobre as medicações antecedentes e atuais dos pacientes, previamente à realização de procedimentos invasivos. No entanto, existem na literatura relatos nos quais não houve intervenção odontológica anteriormente ao surgimento da lesão. É necessária a realização de mais estudos sobre esta temática, com o intuito de melhor elucidar a etiologia das lesões necróticas que surgem sem estímulo prévio.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, A et al. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos - revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, ed. 2, p. 1-14, 3 fev. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i2.12168>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12168>. Acesso em: 9 ago. 2021.
- AKKACH, S; SHUKLA, L; MORGAN, D. Everolimus-induced osteonecrosis of the jaw in the absence of bisphosphonates: a case report. **British Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 57, p. 688-690, 12 jun. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.05.017>. Disponível em: [https://www.bjoms.com/article/S0266-4356\(19\)30213-X/pdf](https://www.bjoms.com/article/S0266-4356(19)30213-X/pdf). Acesso em: 5 ago. 2021.
- BETH-TASDOGAN, M et al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) (Protocol). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 6, p. 1-12, 11 nov. 2016. DOI 10.1002/14651858.CD012432.pub2. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983908/>. Acesso em: 29 ago. 2021.

CAMINHA, R et al. Perfil de risco para osteonecrose dos maxilares associada a agentes antiangiogênicos. **Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein**, v. 17, n. 3, 12 mar. 2019. DOI doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RW4628. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/eins/a/xMzRHDB3K9CtwH3K3QhWck/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 2 ago. 2021.

DI FEDE, O et al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. **BioMed Research International**, v. 16, 2 set. 2018. DOI 10.1155/2018/2684924. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306086/>. Acesso em: 2 ago. 2021

EGUIA, A; BAGAN, L; CARDONA, F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. **Oral Medicine and Pathology**, v. 25, n. 1, p. 71-83, 24 dez. 2020. DOI 10.4317/medoral.23191. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6982985/>. Acesso em: 2 ago. 2021.

FERNANDES DA SILVA, J. Osteonecrose dos maxilares associada a medicamentos : além dos bifosfonatos. **Instituto Universitário Egas Moniz**, p. 1-75, 8 ago. 2018. DOI hdl.handle.net/10400.26/25602. Disponível em: <https://1library.org/document/q5e105wq-osteonecrose-dos-maxilares-associada-medicamentos-alem-dos-bifosfonatos.html>. Acesso em: 2 ago. 2021.

FUSCO, V et al. Osteonecrosis of the Jaw After Zoledronic Acid and Denosumab Treatment. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, p. 521–522, 5 abr. 2016. DOI 10.1200/JCO.2011.35.1551. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537047/>. Acesso em: 2 ago. 2021.

JOHNSTON, R. Enhancing Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: Cotargeting Signaling Pathways. **Journal National of Cancer**, v. 10, ed. 07, 6 ago. 2016. DOI 10.1093/jnci/djv212. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251289/>. Acesso em: 2 ago. 2021.

JARDIM, J F. Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos. **Revista Expressão Católica de Saúde**, v. 4, ed. 1, p. 1-3, 5 maio 2019. DOI: [org/10.25191/recs.v4i1.3270](https://doi.org/10.25191/recs.v4i1.3270). Disponível em: <http://publicacoesacademicas.unicatolicaquixada.edu.br/index.php/recsaude/article/view/3270>. Acesso em: 2 ago. 2021.

KIM, Y et al. Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around the Dental Implant With a Once-Weekly Teriparatide: A Case Report and Literature Review. **Journal of Oral Implantology**, v. 45, ed. 5, 23 set. 2019. DOI 10.1563/aaid-joi-D-19-00040. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31429640/>. Acesso em: 2 ago. 2021.

KUROSHIMA, S; SASAKI, M; SAWASE, T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. **Journal Of Oral Biosciences**, v. 61, ed. 2, p. 99-104, 9 jun. 2019. DOI

10.1016/j.job.2019.03.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109863/>. Acesso em: 2 mar. 2021.

KHAN , A et al. 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 Clinical Densitom**, p. 8-24, 4 abr. 2017. DOI 10.1016/j.jocd.2016.09.005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27956123/>. Acesso em: 3 ago. 2021.

LANE, A et al. MTOR inhibitor RAD001 (everolimus) has antiangiogenic/vascular properties distinct from a VEGFR tyrosine kinase inhibitor. **Clinical Cancer**, p. 1612-1622, 12 mar. 2009. DOI 10.1158/1078-0432.CCR-08-2057. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19223496/> Acesso em: 2 set. 2021.

MANZIE, T; VUJCICH, N; CHAN, A. Osteonecrosis of the jaw in an anti-resorptive naïve patient taking trastuzumab and pertuzumab: case report. **Australian Dental Journal**, v. 65, ed. 4, p. 305-307, 2 fev. 2020. DOI 10.1111/adj.12723. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31580483/>. Acesso em: 2 ago. 2021.

MAUCERI, R et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw in a cancer patient receiving lenvatinib. **International Journal of Oral Maxillofacial Surgery**, v. 48, ed. 12, p. 1530-1532, 1 dez. 2019. DOI 10.1016/j.ijom.2019.07.010. Disponível em: [https://www.ijoms.com/article/S0901-5027\(19\)31239-1/fulltext](https://www.ijoms.com/article/S0901-5027(19)31239-1/fulltext). Acesso em: 3 ago. 2021

MARLIÉRE, D et al. Knowledge and clinical behavior on antiresorptive medications and osteonecrosis of the jaws: a cross-sectional study. **Revista Gaúcha de Odontologia**, v. 67, 2 fev. 2019. DOI: 10.1590/1981-863720190005820190018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rgo/a/jDL6xm78XxLsJHBDBKRCbQk/abstract/?lang=en>. Acesso em: 4 ago. 2021.

NICOLATOU-GALITIS , O. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology And Oral Radiology**, v. 127, p. 117-135, 3 set. 2019. DOI 10.1016/j.oooo.2018.09.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30393090/>. Acesso em: 4 ago. 2021.

OZ, L et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws associated with intravitreal administration of ranibizumab. **International Journal of Oral & Maxillofacial Surgery**, v. 49, ed. 12, p. 117-135, 2 jul. 2020. DOI 10.1016/j.oooo.2018.09.008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30393090/> Acesso em: 5 ago. 2021.

PAIVA, C et al. Osteonecrosis of the jaws related to medicinal use: Systematic review. **Research, Society and Development**, v. 10, ed. 5, 3 mar. 2021. DOI 10.33448/rsd-

v10i5.14740. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/14740>. Acesso em: 4 ago. 2021.

NISI, M. Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients Related to Dental Implants. **Craniofacial Surgery**, v. 31, n. 4, p. 1037-1041, 8 maio 2020. DOI 10.1097/SCS.00000000000006283. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102027/>. Acesso em: 5 ago. 2021.

RIBEIRO, B et al. Antirreabsortivos ósseos em pacientes odontológicos: noções de conduta para o cirurgião-dentista: uma revisão integrativa. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, ed. 2, 24 maio 2021. DOI 10.34119/bjhrv4n2- 387. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/28457>. Acesso em: 4 ago. 2021.

YAMAMOTO, D. et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. **Molecular and Clinical Oncology**, v. 6, n. 2, p. 255–257, 5 dez. 2016. DOI 10.3892/mco.2016.1100. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351763/>. Acesso em: 3 ago. 2021.