



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA**

**EUGÊNIA LEAL DE FIGUEIREDO**

**Osteonecrose dos maxilares associado ao tratamento com o denosumabe  
pós menopausa. Uma revisão sistemática**

**Recife**

**2025**

EUGÊNIA LEAL DE FIGUEIREDO

Osteonecrose dos maxilares associado ao tratamento com o denosumabe pós menopausa. Uma revisão sistemática

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do grau de Doutora em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Orientador: Prof. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho

Recife

2025

EUGÊNIA LEAL DE FIGUEIREDO

Osteonecrose dos maxilares associado ao tratamento com o desonumab pós menopausa. Uma revisão sistemática

Tese apresentada ao programa de pós-graduação em Odontologia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito para a obtenção do grau de Doutora em Odontologia.

Área de concentração: Clínica Integrada

Banca Examinadora

---

Prof. Dra. Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho  
(Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Arnaldo de França Caldas Jr  
(Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Gustavo Pina Godoy  
(Examinador Interno)  
Universidade Federal de Pernambuco

---

Prof. Dr. Eduardo Seixas Cardoso  
(Examinador Externo)  
Universidade Federal Fluminense

---

Prof. Dr. Pedro Henrique da Hora Sales  
(Examinador Externo)  
Centro Universitário CESMAC

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Figueiredo, Eugênia Leal de.

Osteonecrose dos maxilares associado ao tratamento com o denosumabe pós menopausa. Uma revisão sistemática / Eugênia Leal de Figueiredo. - Recife, 2025.

39f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Odontologia, 2025.

Orientação: Alessandra Albuquerque Tavares Carvalho.

Inclui referências.

1. Osteoporose; 2. Osteonecrose; 3. Conservadores da Densidade Óssea. I. Carvalho, Alessandra Albuquerque Tavares. II. Título.

UFPE-Biblioteca Central

Este trabalho é dedicado primeiramente a Deus, meu Pai celestial e também à minha família, meu alicerce. Meu pai, Caubi Figueiredo, minha grande inspiração na cirurgia maxilofacial e docência; minha mãe, Márcia Leal e minha irmã, Eduarda Leal. A base da minha vida.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que iluminou e guiou os meus passos nesta longa, bonita e prazerosa trajetória da docência, concluindo a finalização com a defesa do Doutorado. Ele me deu as condições necessárias para que eu pudesse trilhar com coragem e perseverança, mesmo em meio à adversidades cotidianas impostas, a realização de um sonho de ser Doutora. Meu Deus, muito obrigada!!! Sem você, nada sou.

Agradeço a minha mãe Santíssima, Maria, que sempre foi minha intercessora e meu colo durante toda minha vida.

Minha família, minha base e meu porto seguro, que está ao meu lado sempre, me incentivando e sendo meu grande apoio emocional neste período. Meu pai, Caubi Figueiredo, minha maior inspiração dentro da cirurgia bucomaxilofacial e também no caminho da docência. Minha mãe, Márcia Leal, ortodontista e também da área, minha maior torcedora e motivadora em todas as minhas escolhas profissionais. Minha irmã, Eduarda Leal, também ortodontista, minha melhor amiga e que sempre acreditou em mim. Agradeço também ao meu cunhado, Matheus Ferraz, que se tornou um irmão e tem feito parte da minha base familiar. Agradeço imensamente à vocês por todo suporte e forças que me deram neste período e por partilharem comigo a alegria das minhas conquistas em toda minha caminhada. Obrigada a vocês pelo amor incondicional!

Agradeço também a minha orientadora, Prof. Alessandra Carvalho PhD por ter me escolhido como sua orientada e por me apoiar na escolha deste tema. A professora sempre me ofereceu liberdade de desenvolver projetos que permitiram meu crescimento não só acadêmico, como também na minha vida. Agradeço também pela compreensão em eu poder me dividir entre o Doutorado, minha carreira profissional e minha vida pessoal, que passei no final da conclusão desta tese.

Agradeço a todos os membros que estão nesta banca por aceitarem participar, com todas as suas críticas construtivas para o crescimento do meu projeto. Professor Arnaldo Caldas, sempre foi uma pessoa que eu tive muita admiração, principalmente pelo seu respeito e amor à docência. E também nunca mediu esforços para me ajudar em orientações de outros projetos meu fora do Doutorado. Muito obrigada, professor!! Uma honra ter você na minha banca. Obrigada ao professor Gustavo Godoy, que eu não conhecia antes, mas muito falado positivamente pela minha amiga Lívia Barbosa e se colocou bastante prestativo e por todas suas colocações no meu projeto. Ao colega

de cirurgia professor Pedro Sales, agradeço demais por sempre tirar minhas dúvidas e por seu apoio na construção da minha tese. Agradeço ao professor Eduardo Cardoso, também colega e amigo da cirurgia maxilofacial e um dos maiores nomes neste tema de osteonecrose dos maxilares. Sempre que eu preciso quando estou com dúvidas sobre o tema, eu posso contar com os seus conhecimentos, muito obrigada por aceitar estar na minha banca. Por fim, agradeço a minha grande amiga, professora Livia Barbosa, que dividiu comigo a residência de cirurgia no Hospital da Restauração, o Mestrado e agora no Doutorado, me ajudou bastante com suas orientações e suporte nesta revisão sistemática. Não tenho palavras para você, minha amiga, gratidão. À todos vocês, um prazer tê-los no meu projeto.

Aos meus professores de pós-graduação, que permitiram com seus ensinamentos, desenvolver o senso crítico de pesquisadora, assim também como a didática como docente e o bom senso para uma futura PhD. Meu muito obrigada!!

Aos meus colegas de Doutorado que estiveram comigo nestes últimos 4 anos. Agradeço por todo suporte e ajuda, principalmente no início com as disciplinas básicas. O auxílio de vocês certamente foi essencial durante esta caminhada.

Por fim, gostaria de agradecer a todos que contribuíram para a minha execução do Doutorado, seja em torcida, mensagens positivas, e que estiveram ao meu lado direta ou indiretamente na concretização deste sonho e conclusão deste ciclo.

Muito obrigada a todos!!!

## Resumo

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, multifatorial, caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, conduzindo à fragilidade e ao aumento do risco de fratura do osso. O uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos (BPs), são utilizados como parte do tratamento e prevenção de osteoporose e osteopenia. O objetivo deste trabalho é sumarizar a evidência científica sobre a avaliação do risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares após a utilização da droga antirreabsortiva denosumabe como tratamento proposto para osteoporose em mulheres pós menopausa. O estudo foi registrado no PROSPERO (CRD42023462413) e as buscas realizadas em 3 bases de dados (PubMed, Web of Science e Embase) por dois pesquisadores individualmente. Os dados agregados foram submetidos a análise estatística descritiva descrevendo as informações de padrões existentes e a avaliação do risco de viés pela ferramenta ROBINS-I. 3091 artigos foram encontrados na busca inicial e 6 deles foram incluídos nessa revisão sistemática. 10.939 participantes da amostra relacionados à 30 eventos de osteonecrose dos maxilares após a utilização do denosumabe para tratamento em mulheres pós menopausa, apresentaram o desfecho correspondente a 0,28%. Dos artigos, 5 demonstraram baixo risco de viés em todos os domínios. Apenas Millet et al. (2016) demonstrou risco moderado no domínio 4 (viés de mensuração). O denosumabe é um agente antirreabsortivo que pode desenvolver osteonecrose dos maxilares para o tratamento de osteoporose. Há a melhora da densidade óssea e menores fraturas dos ossos, em razão de baixas doses, podendo diminuir o risco de ONJ.

Palavras Chave: Osteoporose, Osteonecrose, Conservadores da Densidade Óssea, Pós-menopausa

## Abstract

Osteoporosis is a systemic, multifactorial skeletal disease characterized by decreased bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to fragility and increased risk of bone fracture. The use of antiresorptive drugs, such as bisphosphonates (BPs), are used as part of the treatment and prevention of osteoporosis and osteopenia. The objective of this study is to summarize the scientific evidence on the assessment of the risk of developing osteonecrosis of the jaws after the use of the antiresorptive drug denosumab as a proposed treatment for osteoporosis in postmenopausal women. The study was registered in PROSPERO (CRD42023462413) and searches were performed in 3 databases (PubMed, Web of Science and Embase) by two researchers individually. The aggregated data were subjected to descriptive statistical analysis describing the information on existing patterns and the assessment of the risk of bias by the ROBINS-I tool. 3091 articles were found in the initial search and 6 of them were included in this systematic review. 10,939 participants in the sample related to 30 osteonecrosis of the jaw events after the use of denosumab for treatment in postmenopausal women, presented the outcome corresponding to 0.28%. Of the articles, 5 demonstrated low risk of bias in all domains. Only Millet et al. (2016) demonstrated moderate risk in domain 4 (measurement bias). Denosumab is an antiresorptive agent that can develop osteonecrosis of the jaw for the treatment of osteoporosis. There is an improvement in bone density and fewer bone fractures, due to low doses, which may reduce the risk of ONJ.

Keywords: Osteoporosis, Osteonecrosis, Bone Density Conservation Agents, Postmenopause

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Termos de pesquisa específicos para cada base de dados. Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados e truncamentos.....	20
<b>Tabela 2</b> - Ensaios clínicos incluindo denosumabe.....	25
<b>Tabela 3</b> - Média de tempo antes do primeiro efeito adverso e número de casos diagnosticados com osteonecrose dos maxilares.....	26
<b>Tabela 4</b> - Osteonecrose dos maxilares relacionado ao denosumabe. Tratamento e fatores de risco. Número de casos reportados, número de casos resolvidos e diferentes abordagens de tratamento.....	28
<b>Tabela 5</b> - Tamanho da amostra e número de eventos reportados com osteonecrose dos maxilares .....	28

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> - Fluxograma do processo de seleção dos artigos .....	23
<b>Figura 2</b> - Análise de risco de viés – Rob-I .....	24

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**AAOMS** - Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais

**BONJ** - Osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos

**BP** - Bisfosfonato

**BRONJ** - Bisfosfonatos relacionados a osteonecrose dos maxilares

**DMB** - Denosumabe

**ELF** - Eugênia Leal de Figueiredo

**IV** - Intravenoso

**LMB** - Lívia Mirelle Barbosa

**MeSH** - Medical Subject Heading

**MLOS** - Maria Luisa Oliveira da Silva

**MRONJ** - Osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos

**ONJ** - Osteonecrose dos maxilares

**PICOS** - Pacientes, Intervenção, Comparação, *Outcomes* (Desfecho), *Study Design*  
(Desenho de estudo)

**PROSPERO** - International Prospective Register of Systematic Reviews

**ROBINS I** - *Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions - I*

**RVC** - Rafael Vago Cypriano

## Sumário

<b>1. Introdução</b> .....	<b>15</b>
<b>2. Objetivos</b> .....	<b>18</b>
2.1 Objetivo geral .....	18
2.2 Objetivos específicos .....	18
<b>3. Materiais e métodos</b> .....	<b>18</b>
Registro e protocolo .....	18
Crerios de elegibilidade .....	18
Estratgia de busca .....	19
Processo de coleta de dados .....	20
Extração dos dados e variáveis .....	21
Avaliação do risco de vies .....	21
Análise estatística .....	22
<b>4. Resultados</b> .....	<b>23</b>
4.1 Seleção dos estudos .....	23
4.2 Avaliação do risco de vies .....	24
4.3 Pacientes e intervenções .....	25
4.4 Design dos estudos, follow-up e grupos de comparação .....	26
4.5 Casos reportados de osteonecrose .....	27
4.6 Fatores associados .....	28
<b>5. Discussão</b> .....	<b>29</b>
<b>6. Considerações finais</b> .....	<b>34</b>
<b>Referências</b> .....	<b>35</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, multifatorial, caracterizada por diminuição da massa óssea e deterioração microarquitetural do tecido ósseo, conduzindo à fragilidade e ao aumento do risco de fratura do osso. Após a menopausa, os ovários tornam-se inativos e ocorre mínima ou nenhuma liberação do hormônio estrogênio, coincidindo com a redução da absorção de cálcio pelo intestino, devido à baixa produção de calcitonina, hormônio que inibe a desmineralização óssea (Henry G Bone et. al., 2017). A deficiência de estrogênio aumenta a exposição ao ligante RANK, receptor ativador do fator nuclear kappa B, resultando em aumento da reabsorção e perda ósseas, o que pode levar à osteoporose (Sidney K et. Al., 2023).

O uso de medicamentos antirreabsortivos, como bisfosfonatos (BPs) e denosumabe (DMB), são utilizados como parte do tratamento de metástases ósseas, câncer de pulmão, mieloma múltiplo, doença de Paget, hipercalcemia maligna, câncer de mama, uma vez que não é monoterapia geralmente associada a outras drogas com antigogênicos, corticoide, todos com ação também no tecido ósseo. Seu emprego terapêutico tem aumentado principalmente para tratamento e prevenção de osteoporose e osteopenia. O paciente osteopênico precisa de suporte farmacológico como primeira escolha de tratamento. É um quadro muitas vezes reversível com mudança do padrão de dieta, introdução de atividade física, suplementação de cálcio e Vitamina D, exposição solar (Joyce Tin Wing Li & You Yan Leung, 2024).

Na osteoporose, os BPs são terapia de primeira linha para diminuir a remodelação óssea, aumentar a densidade mineral óssea e diminuir fraturas vertebrais e de ossos longos. Medicamentos antirreabsortivos, incluindo BPs e DMB, têm efeitos diretos na formação, na diferenciação ou na função dos osteoclastos (Benjamin Palla et. al., 2020). BP quando usado na população oncológica (ac. zolendronico - zometa), já apresenta descrição da inibição de recrutamento (quimiotaxia), proliferação e diferenciação da célula mesênquima indiferenciada, o que teria assim uma

repercussão mais lesiva ao tecido ósseo que apenas atividade sobre os osteoclastos.

O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com alta especificidade ao ligante RANK humano, reduzindo assim o número e a atividade dos osteoclastos e resultando em diminuição da reabsorção óssea (Anthony Colella et. al., 2023). Embora o denosumabe só tenha sido aprovado para utilização em 2010, seu uso aumentou significativamente para osteoporose na última década (Salvatore L. Ruggiero et. al., 2022).

O denosumabe é um agente antirreabsortivo usado para tratar osteoporose ou para tratar ou prevenir complicações esqueléticas em malignidade. Foi demonstrado que este medicamento leva a características clínicas comparáveis os os bisfosfonatos relacionados a osteonecrose dos maxilares (BRONJ) (Sarina EC et. al., 2020). Muitos pacientes são tratados com medicamentos antirreabsortivos ou antirremodeladores de diferentes tipos: terapia de reposição hormonal, bisfosfonatos, anticorpos monoclonais. A osteonecrose dos maxilares (ONJ) é produzida por uma redução na renovação óssea produzida por esses medicamentos antirreabsortivos. O denosumabe tem uma capacidade igual ou maior de suprimir a renovação óssea do que outros bisfosfonatos (Ana Boquete-Castro, 2015).

A osteonecrose dos maxilares associada à medicamentos (MRONJ) é definida como osso necrótico persistente, por mais de 8 semanas, em região de maxila e mandíbula após exposição à terapia antirreabsortiva ou antiangiogênica, que não tenham sido irradiados na região de cabeça e pescoço (John Malan et. al., 2012). A fisiopatologia da MRONJ é multifatorial, e a etapa inicial no desenvolvimento da MRONJ pode ser prejudicial ao osso. A exposição deste osso danificado para a cavidade oral leva à necrose e subsequente infecção. A inibição da atividade osteoclástica, causada por bisfosfonatos e denosumabe, impede a remoção de osso necrótico e infectado, retardando o reparo tecidual e levando à exposição contínua do osso subjacente ao ambiente oral e às bactérias (H. Byrne et. al., 2024).

A osteonecrose da mandíbula relacionada a bisfosfonatos (BONJ) é uma condição séria e resistente à terapia que reduz qualidade de vida, incluindo sua capacidade funcional e bem-estar psicológico. A BONJ é definida como osso exposto que persistiu por mais de 8 semanas na região maxilofacial em um indivíduo que foi ou está em tratamento com um bisfosfonato e que não foi exposto à radiação nos maxilares. A potência do medicamento, a administração intravenosa e a dosagem cumulativa são considerados fatores de risco importantes (Tormod B. Kruger, 2013 & H. Byrne, 2024).

Por este motivo, o objetivo desta revisão sistemática foi responder a seguinte pergunta de pesquisa: Qual o risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares utilizando o denosumabe para tratamento de osteoporose em mulheres pós menopausa?

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares após a utilização da droga antirreabsortiva denosumabe como tratamento proposto para osteoporose em mulheres pós menopausa.

### **2.2. Objetivos específicos**

- Risco estimado de desenvolver osteonecrose dos maxilares relacionado à medicamentos
- Comparar os riscos e benefícios do tratamento com o denosumabe e outras drogas antirreabsortivas relacionado à osteonecrose dos maxilares
- Prevenir e realizar estratégias de avaliação para pacientes não desenvolverem osteonecrose dos maxilares associado a drogas antirreabsortivas

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Registro e protocolo**

O protocolo desse estudo foi registrado no International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) com o número de registro CRD42023462413.

### **Critérios de elegibilidade**

Foram adotados os seguintes critérios de inclusão: 1) ensaios clínicos randomizados ou não; 2) estudos realizados em seres humanos sem restrição de idade; 3) estudos que incluíram denosumabe e outras drogas antirreabsortivas para tratamento da menopausa. Não houve restrição quanto ao idioma ou data de publicação. Estudos foram excluídos se eles preenchessem pelo menos um dos seguintes critérios: 1) desenho de estudo inadequado para a presente revisão sistemática (séries/relatos de casos, experimentais, laboratoriais, revisões bibliográficas, carta ao editor, opiniões pessoais de autores, livros/capítulos de livro,

conference abstracts e anais); 2) estudos em duplicata e/ou que não relataram resultado após o término da pesquisa; 3) estudos não revisados por pares ou que ainda não foram oficialmente aceitos em periódicos.

### **Estratégia de busca**

A pesquisa foi realizada nas plataformas eletrônicas Medline via PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Web of Science (<http://webofscience.com>), e Embase (<https://www.embase.com>). Nestes bancos de dados de artigos científicos foi inserida uma estratégia de busca com os seguintes descritores extraídos do MeSH: "Denosumab" e "Osteoporosis" ou "Osteoporosis postmenopausal" e "Osteonecrosis of the jaw" ou "Adverse effects" ou "ONJ" ou "Bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw". Uma estratégia de busca individualizada foi adaptada para cada base de dados (Tabela 1) seguindo seus vocabulários controlados específicos e truncamentos apropriados e combinações de palavras-chave. Para tanto, a estratégia de busca foi desenvolvida de acordo com o acrônimo PICOS, cujas letras representam:

**P** – Pacientes com osteoporose pós-menopausa; **I** – Tratamento com denosumabe; **C** – Outras drogas antirreabsortivas; **O** – Osteonecrose dos maxilares; **S** – Ensaios clínicos randomizados ou não.

Bases de dados	Estratégia de busca utilizada	Artigos encontrados
<b>Descritores</b>	<b>Denosumab, Osteoporosis, Osteoporosis postmenopausal, Osteonecrosis of the jaw, ONJ, Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw</b>	
PubMed	(Denosumab) AND (osteoporosis OR osteoporosis postmenopausal) AND (osteonecrosis of the jaw OR adverse effects OR ONJ OR bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw)	861
Web of Science	(Denosumab) AND (osteoporosis OR osteoporosis postmenopausal) AND (osteonecrosis of the jaw OR adverse effects OR ONJ OR bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw)	436
Embase	#1 denosumab #2 postmenopause osteoporosis #3 osteoporosis #4 #2 OR #3 #5 jaw osteonecrosis #6 adverse event #7 bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw#8 #5 OR #6 OR #7 #9 #1 AND #4 AND #8	
		1794
		Total: 3091

**Tabela 1:** Termos de pesquisa específicos para cada base de dados. Termos de pesquisa específicos para cada banco de dados e truncamentos

## Processo de coleta de dados

A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas. Na primeira, dois revisores independentes (ELF e MLOS) foram submetidos a um exercício de calibração para a seleção dos artigos. O nível de concordância inter examinadores na pré-seleção de artigos baseados em títulos e resumos foi calculado através do teste kappa para cada base de dados ( $k = 0.86$  para PubMed/MEDLINE,  $k = 0.92$  para Embase e  $k = 0.84$  para Web of Science). Posteriormente na segunda etapa, os artigos selecionados foram lidos na íntegra pelos mesmos dois autores (ELF e MLOS) de modo independente, para seleção dos estudos conforme os critérios de elegibilidade. Um terceiro e quarto autor (LMB e RVC) revisaram essa etapa de modo crítico, e possíveis discordâncias foram resolvidas em consenso. A análise estatística foi realizada por

outro pesquisador. Pesquisas manuais dos principais periódicos na área de patologia e oncologia oral também foram realizadas: Journal of Oral Diagnosis, Brazilian Journal of Health Review; Clinical Oral Implants Research; Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology; Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology. Uma busca também foi realizada no google escola. Os dados foram extraídos dos artigos selecionados após leitura do texto completo, e todos os artigos foram avaliados quanto ao risco de viés.

### **Extração dos dados e variáveis**

Um revisor (ELF) extraiu dados relacionados aos desfechos de interesse avaliados na presente revisão sistemática e um segundo revisor (MLOS) verificou todos os dados coletados. Através de consenso, outros revisores (LMB e RVC) resolveram discordâncias existentes.

### **Avaliação do risco de viés**

Para avaliação do risco de viés foi utilizada a ferramenta “Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS I)”. Esta ferramenta avalia de modo específico sete critérios: fatores de confundimento na intervenção; seleção dos participantes; definição dos grupos de estudo; desvios de intenção na intervenção; avaliação dos dados; influencia do avaliador sobre a intervenção e estimativa do efeito. Após a avaliação desses parâmetros os estudos foram classificados em quatro riscos de vieses diferentes: crítico, sério, moderado e baixo. Essa ferramenta avalia o risco de viés através de uma análise individual de cada variável estudada.

### **Análise estatística**

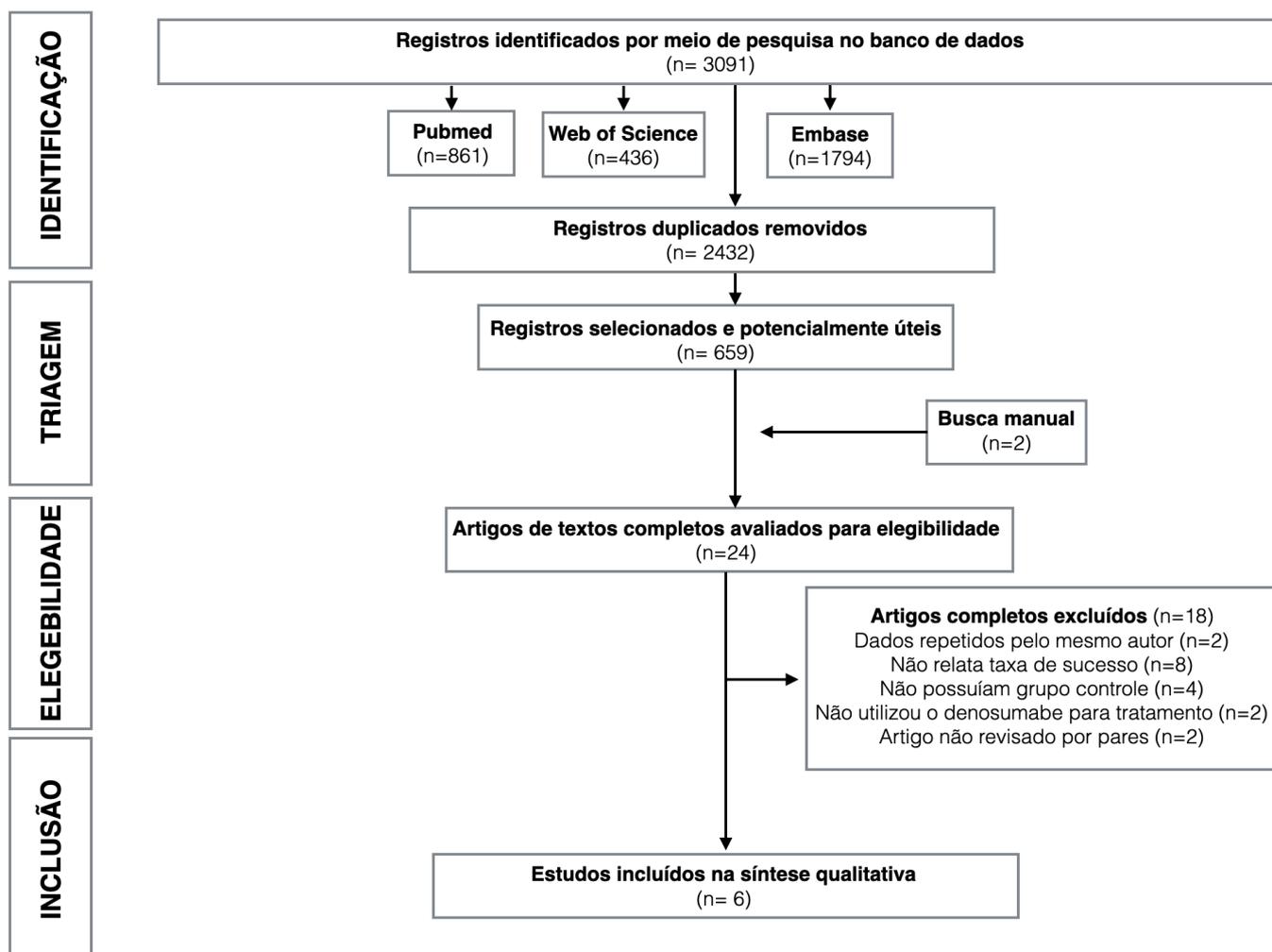
Foi realizado uma análise descritiva descrevendo as informações de padrões existentes. Estatísticas descritivas são uma parte importante da pesquisa que é usada para descrever características básicas dos dados do estudo. Medidas de tendência central e dispersão são usadas para descrever os dados quantitativos.

Dos estudos que dispuseram com desfecho numérico, 10.939 participantes da amostra relacionados à 30 eventos de osteonecrose dos maxilares após a utilização do denosumabe para tratamento em mulheres pós menopausa, apresentaram o desfecho correspondente a 0,28%.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Seleção dos estudos

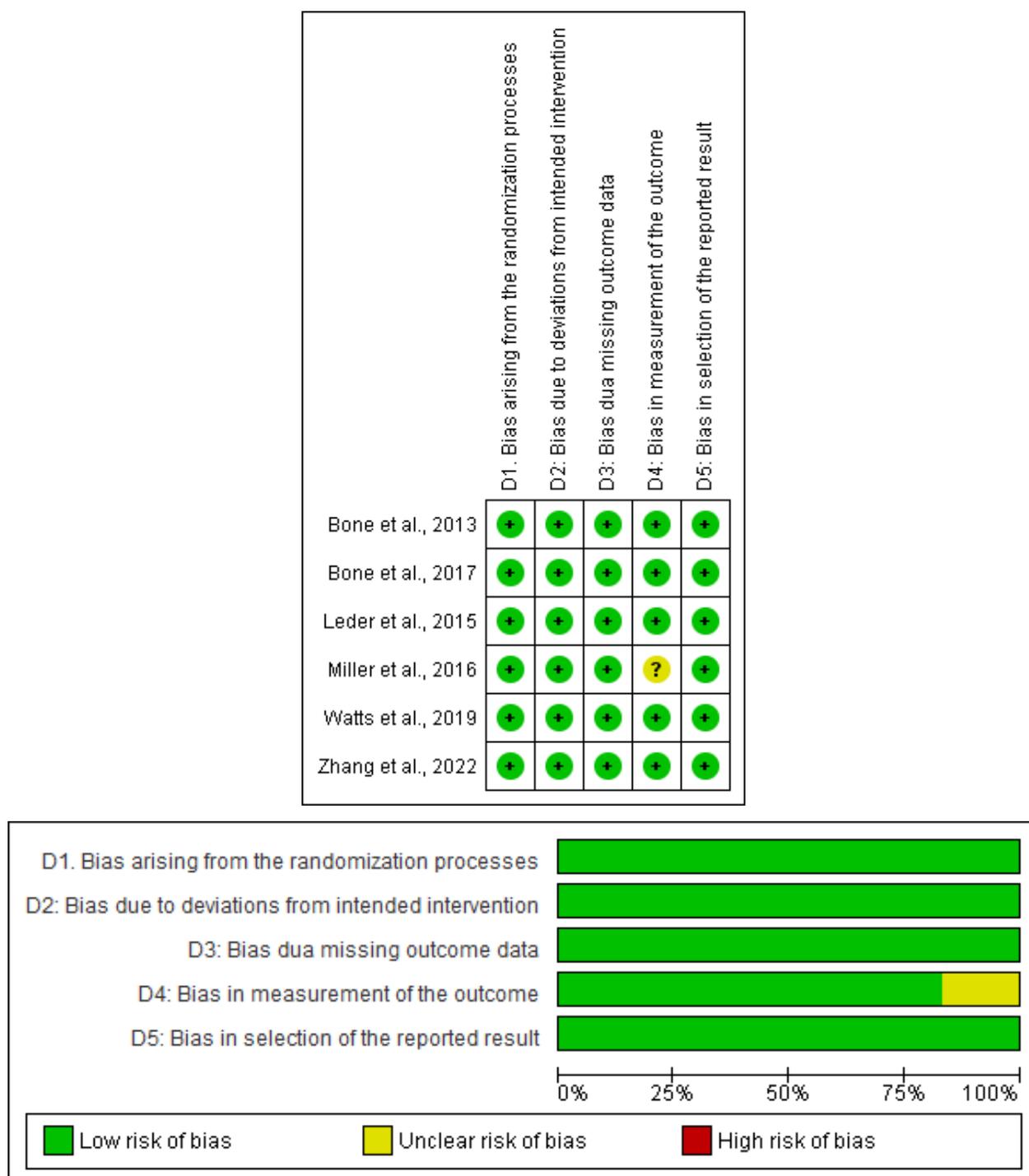
A busca, a seleção e a triagem dos estudos estão descritas na Figura 1 (Fluxograma). Um total de 3091 estudos foram inicialmente identificados, dos quais 861 foram da PubMed, 1794 da Embase e 436 da Web of Science. Após a remoção das duplicatas, foram selecionados 659 registros para seleção dos estudos por título e resumo. Logo após, 24 estudos foram selecionados para leitura completa e aplicação dos critérios de elegibilidade. Destes, 18 artigos foram excluídos. As razões para exclusão dos estudos estão reportadas na Figura 1. Dessa forma, seis estudos foram incluídos para análise qualitativa.



**Figura 1:** Fluxograma do processo de seleção dos artigos

## 4.2 Avaliação do risco de viés

Através da aplicação dos critérios estabelecidos pelo ROBINS-I, observou-se que dentre os estudos incluídos, 5 demonstraram baixo risco de viés em todos os domínios (Figura 2). Apenas Millet et al. (2016) demonstrou risco moderado no domínio 4 (viés de mensuração). Os demais domínios foram todos baixos em todos os estudos.



**Figura 2:** Análise de risco de viés – Rob-I

### 4.3 Pacientes e intervenções

Os estudos reunidos nessa revisão sistemática incluíram pacientes provenientes dos países do América do Norte, Europa, América Latina e China.

Os estudos incluídos totalizaram uma amostra combinada de 10.939 mulheres (Tabela 5), com média de idade variando entre 45 a 90 anos. Todas as participantes utilizaram o denosumabe para tratamento da osteoporose pós menopausa na dosagem de 60mg por via subcutânea numa frequência de administração de 6 meses no tratamento variando entre 12 a 36 meses. Estes dados podem ser observados nas Tabelas 2 e 3.

<b>Autores</b>	<b>Média de idade dos pacientes (anos)</b>	<b>Follo w-up (anos)</b>	<b>Dose de Denosumabe</b>	<b>Dose da medicação de comparação</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Frequência de administração</b>	<b>Duração de tratamento (meses)</b>	<b>Casos reportados de osteonecrose</b>	<b>Severidade da osteonecrose</b>
<b>1 - Bone et. al., 2017</b>	60 a 90 anos	10	60mg	Placebo	Subcutâneo	6 meses	36	13	NR
<b>2 - Leder et. al., 2015</b>	45 anos ou mais	4	60mg	Teriparatida ou Ambos	Subcutâneo	6 meses	24	NR	NR
<b>3 - Watts et. al., 2019</b>	60 a 90 anos	10	60mg	Placebo	Subcutâneo	6 meses	36	13	NR
<b>4 - Bone et. al., 2013</b>	60 a 90 anos	3	60mg	Placebo	Subcutâneo	6 meses	36	4	NR
<b>5 - Zhang et. al., 2022</b>	50 a 85 anos	NR	60mg	Placebo	Subcutâneo	6 meses	12	NR	NR
<b>6 - Miller et. al., 2016</b>	60 a 70 anos	1	60mg	Ácido Zoledrônico	Subcutâneo	6 meses	12	NR	NR

**Tabela 2:** Ensaios clínicos incluindo denosumabe

<b>Autores</b>	<b>Tratamento</b>	<b>Pacientes incluídos</b>	<b>Média de tempo para o primeiro efeito adverso (anos)</b>	<b>Casos de Osteonecrose</b>
<b>1 - Bone et. al., 2017</b>	60mg Denosumabe / Placebo	2.626	2	13
<b>2 - Leder et. al., 2015</b>	60mg Denosumabe / 20µg Teriparatida / Ambos	77	NR	NR
<b>3 - Watts et. al., 2019</b>	60mg Denosumabe / Placebo	3.591	2 meses a 9,6	13
<b>4 - Bone et. al., 2013</b>	60mg Denosumabe / Placebo	3.547	3	4
<b>5 - Zhang et. al., 2022</b>	60mg Denosumabe / Placebo	455	NR	NR
<b>6 - Miller et. al., 2016</b>	60mg Denosumabe / 5mg IV Ácido Zoledrônico	643	NR	NR

**Tabela 3:** Média de tempo antes do primeiro efeito adverso e número de casos diagnosticados com osteonecrose dos maxilares

#### 4.4 Design dos estudos, follow-up e grupos de comparação

As características dos estudos incluídos foram todos ensaios clínicos randomizados. O follow-up de 2 estudos foi de 10 anos, um estudo não demonstrou o tempo de acompanhamento dos pacientes e 3 estudos tiveram follow-up entre 1 a 4 anos.

Em relação aos grupos de comparação, 4 estudos compararam com placebo, 1 estudo comparou o tratamento da utilização do denosumabe com 20µg de teriparatida e 1 estudou comparou com a utilização de 5mg de ácido zoledrônico por via intravenosa.

A média de tempo para o primeiro efeito adverso foi entre 3 a 2 anos em 2 estudos, 2 a 9,6 meses em outro estudo e 3 não tiveram algum efeito adverso ao tratamento com o denosumabe para osteoporose em mulheres pós-menopausa (Tabelas 2 e 3).



Autores	Casos de Osteonecrose	Casos resolvidos	Casos em tratamento	Sem resolução (morte)	Evolução desconhecida	Local da infecção	Tratamentos adjuvantes (antibióticos...)	Tratamento cirúrgico (desbridamento, sequestromia ou curetagem)	Casos de ressecção óssea	Fatores associados (extração, higiene bucal ruim...)
6 - Miller et. al., 2016	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR

**Tabela 4:** Osteonecrose dos maxilares relacionado ao denosumabe. Tratamento e fatores de risco. Número de casos reportados, número de casos resolvidos e diferentes abordagens de tratamento

#### 4.6 Fatores associados

Dentre os fatores associados que desencadearam a osteonecrose dos maxilares relacionada à medicamentos, destacou-se extração dentária, dentaduras, exostoses, histórias dentárias complexas sem evento específico, raspagem/alisamento radicular e implante dentário (Tabela 4).

O desfecho de ONJ ocorreu em 4 estudos. A relação da taxa de eventos foi de 53,84% no grupo a longo prazo e 46,15% no grupo crossover em 2 estudos. O estudo de Bone et. al. 2013, 100% das participantes estavam no grupo a longo prazo. Zhang et. al. 2022 não demonstrou registros em relação à divisão dos grupos. Estes dados estão na Tabela 5.

Autores	Desfecho	Tamanho da amostra	Eventos	Taxa de eventos
1 - Bone et. al., 2017	ONJ	2.626	13	7 - grupo de longo prazo / 6 - grupo crossover
2 - Leder et. al., 2015	Fratura dos ossos	77	NR	NR
3 - Watts et. al., 2019	ONJ	3.591	13	7 - grupo de longo prazo/ 6 - grupo crossover
4 - Bone et. al., 2013	ONJ	3.547	4	4 - grupo de longo prazo
5 - Zhang et. al., 2022	Fratura dos ossos e ONJ	455	NR	NR
6 - Miller et. al., 2016	Mudanças na densidade mineral óssea e marcadores de renovação óssea	643	NR	NR

**Tabela 5:** Tamanho da amostra e número de eventos reportados com osteonecrose dos maxilares

## 5. DISCUSSÃO

Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos é uma doença fascinante que foi inicialmente descrita em 2003 por 2 pesquisadores clínicos. A doença foi notada principalmente em pacientes expostos a dois bisfosfonatos intravenosos, zoledronato e pamidronato. Estas drogas antirreabsortivas eram usadas naquela época no tratamento de câncer de mama metastático e mieloma múltiplo. A AAOMS (Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais), em 2014, emitiu sua atualização deste diagnóstico e ofereceu uma nova nomenclatura, MRONJ, devido ao número crescente de casos de osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos diferente dos bisfosfonatos, incluindo outras drogas antirreabsortivas, como denosumabe (inibidor do ligante do fator nuclear kB do receptor). Assim como também a inclusão de medicamentos antiangiogênicos, como sunitinibe, sorafenibe, bevacizumabe e sirolimus (Benjamin Palla et. al., 2021). O destaque desta revisão é avaliar casos de ONJ com a utilização do denosumabe para o tratamento em mulheres que apresentam osteoporose, com respaldo nesta literatura, uma vez que houveram eventos de osteonecrose dos maxilares.

Medicamentos prescritos para condições odontológicas e médicas têm efeitos colaterais potenciais que justificam uma discussão de risco benefício. As margens terapêuticas são amplas, mas apresentam complicações significativas, e decidir com o tratamento farmacológico se torna mais desafiador. Os medicamentos associados a MRONJ provaram ser seguros e eficazes em ensaios clínicos para a maioria dos pacientes e devem continuar como terapia de base quando indicado, porém é fundamental comunicar os riscos para garantir um bom gerenciamento pelo profissional (Salvatore et. al. 2022). Nesta revisão sistemática o medicamento denosumabe foi o de escolha para o tratamento da osteoporose em mulheres pós-menopausa e corrobora com os dados explicitados pelos autores. Esta droga antirreabsortiva tem uma capacidade igual ou maior de suprimir a renovação óssea

comparado com outros bisfosfonatos, no entanto pode sofrer o risco de desenvolver a osteonecrose dos maxilares. Dos 6 estudos, 4 tiveram o desfecho de ONJ, contudo com uma taxa de eventos muito menor em comparação ao tamanho das amostras.

A osteoporose é definida pela diminuição da massa óssea, levando à fragilidade dos ossos que pode resultar em fratura. Após a menopausa, a deficiência de estrogênio aumenta a exposição do tecido ao ligante RANK, resultando em aumento da reabsorção óssea e perda óssea, podendo levar a osteoporose. O denosumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano que se liga com alta especificidade ao ligante RANK humano, reduzindo o número de osteoclastos e resultando em diminuição da reabsorção óssea. Este medicamento utilizado em mulheres pós-menopausa com osteoporose, reduziu significativamente os marcadores de renovação óssea, aumentando a densidade do osso e reduzindo fraturas ósseas comparados com o placebo (Henry G Bone et. al., 2017). A ênfase desta revisão não foi avaliar a melhora da osteoporose com a utilização do denosumabe, entretanto confirma com o autor e colaboradores que este medicamento apresenta uma segurança e eficácia no tratamento a longo prazo, bem como a tolerabilidade, visto que os estudos tiveram média de tratamento de 1 a 3 anos e poucos eventos de osteonecrose dos maxilares.

Embora a literatura cite uma baixa incidência de ONJ associado ao tratamento com o denosumabe, este efeito pode acontecer, e quando ocorre supõe sérios distúrbios funcionais e mastigatórios, com grande impacto na qualidade de vida do paciente. Por este motivo é essencial estabelecer um conjunto de critérios para identificar pacientes em risco e, assim, limitar a incidência de tais casos, como também estabelecer protocolos para tratamento precoce (Ana Boquete-Castro et. al., 2014). Dos poucos pacientes que desenvolveram osteonecrose dos maxilares nesta revisão sistemática, houve resolução da maior parte dos casos e nenhum precisou de cirurgias mais agressivas, como ressecção óssea, sem comprometer funcionalidade óssea. Em relação a seleção de pacientes para a utilização desta droga antirreabsortiva,

houveram alguns fatores associados, como extrações dentárias, exostoses, implantes dentários e raspagem radicular. Isto reforça a afirmação dos autores o quanto é essencial identificar os pacientes que podem se submeter ao tratamento com o denosumabe, como também avaliar risco e benefício.

No estudo de Benjamin Z Leder et. al., 2015, mostrou que o denosumabe em comparação à terapia com teriparatida, aumenta ainda mais a densidade mineral óssea em todos os locais medidos, como também nenhum efeito adverso de osteonecrose dos maxilares. Nesta revisão, dos pacientes que apresentaram ONJ, nenhum realizou a teriparatida como tratamento. Isto certifica também que o denosumabe pode ser uma excelente escolha para o tratamento de osteoporose em mulheres pós-menopausa, em virtude de apresentar melhores condições ósseas, como também menores casos de osteonecrose comparado à outras drogas antirreabsortivas.

A osteonecrose dos maxilares foi descrita pela primeira vez em pacientes com câncer recebendo altas doses de ácido zoledrônico (4mg IV) mensalmente e subsequentemente observada com denosumabe em altas doses (120mg subcutâneo) uma vez por mês a cada ano. A ONJ é um evento adverso reconhecido associado à terapia medicamentosa antirreabsortiva e foi relatada, com menos frequência, em pacientes recebendo doses mais baixas de ácido zoledrônico (5mg IV) anualmente e denosumabe (60mg subcutâneo) a cada 6 meses. Desta forma acontece também com a utilização de bisfosfonatos orais no cenário da osteoporose (Nelson B. Watts et. al., 2019). Esta afirmação constata com o que foi relatado neste estudo, uma vez que todos os pacientes receberam 60mg de denosumabe subcutâneo a cada 6 meses e apenas Miller et. al., 2016 utilizou também a terapia com o ácido zoledrônico 5mg por via intravenosa. Houveram baixos eventos de osteonecrose em ambos os tratamentos em virtude de doses mais baixas destas medicações para tratar a osteoporose em mulheres pós-menopausa.

Afirma Watts et al., 2016, que foram publicadas diretrizes para o gerenciamento de pacientes sendo tratados com agentes antirreabsortivos para osteoporose no intuito de ajudar os provedores a minimizar o risco de ONJ, tal qual estagiar e cuidar de pacientes que desenvolvem a doença. As principais recomendações incluem triagem odontológica completa e tratamento adequado de problemas dentários existentes antes do início da terapia antirreabsortiva, manutenção de boa higiene oral e cuidados odontológicos contínuos com atenção imediata a quaisquer problemas dentários que surjam durante o tratamento. Os fatores de risco reconhecidos para osteonecrose dos maxilares são extração dentária, dentaduras, doença periodontal, idade avançada, tabagismo e uso de corticosteroides. Estes dados comprovam com esta revisão sistemática, em razão de que houveram alguns fatores associados, como extração dentária, próteses dentárias e histórias dentárias complexas que favoreceram ao desenvolvimento da ONJ. Destes pacientes, a maior parte foram tratados com antibióticos, desbridamento, sequestromia e curetagem. Sendo assim, certifica com os autores que enfatizam os mesmos tratamentos com adição de enxaguatórios bucais antibacterianos como terapia conservadora em casos mais leves.

A AAOMS publicou seu primeiro artigo de posicionamento sobre essa forma de osteonecrose dos maxilares em 2007 e formulou a nomenclatura osteonecrose dos maxilares relacionada a bisfosfonatos. Aplicou uma definição de caso, tal qual estadiamento para esta doença. Em 2009, a AAOMS emitiu suas atualizações e reiterou os critérios e recomendações não cirúrgicas para ONJ em estágio 1 e 2 com desbridamento e ressecção cirúrgica para o estágio 3. O desbridamento foi pensado para representar tratamento paliativo para doença em estágio 2 e aliviar os sintomas de irritação do tecido mole (Benjamin Palla et. al., 2021). Nesta revisão sistemática não relataram o estadiamento da doença, contudo foram realizadas essas modalidades de terapia, melhor qualidade de vida dos pacientes e resolução de grande parte dos casos, sem nenhum óbito. Portanto, os autores reforçam essa forma de tratamento,

uma vez que o paciente apresente a ONJ, bem como identificar os enfermos que podem se submeter à esta terapia, avaliando risco e benefício.

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O denosumabe é um agente antirreabsortivo que pode desenvolver

osteonecrose dos maxilares para o tratamento de osteoporose, principalmente o tempo de duração do tratamento.

Apresenta baixo risco estimado de desenvolver a doença, bem como avaliar os pacientes candidatos à esta terapia.

Na comparação entre riscos e benefícios, há a melhora da densidade óssea e menores fraturas dos ossos, em razão de baixas doses do denosumabe, podendo diminuir o risco de ONJ.

Para prevenção e estratégias que minimizem a doença, os pacientes necessitam passar por uma triagem odontológica antes do início ao tratamento com o denosumabe

## **Referências**

1. Aliya A Khan et. al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. 2015; 30(1); 3-23
2. Ana Boquete-Castro et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. 2015; 367-375
3. Anthony Colella et. al. What is the Risk of Developing Osteonecrosis Following Dental Extractions for Patients on Denosumab for Osteoporosis? 2023; 81; 232-237
4. Ayres C. et. al. Effectiveness and Safety of Treatments to Prevent Fractures in People With Low Bone Mass or Primary Osteoporosis: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians. 2023; 176(2); 182-195
5. Benjamin Palla et. al. Comparing the Surgical Response of Bisphosphonate-Related Versus Denosumab-Related Osteonecrosis of the Jaws. 2021; 79:1045-1052
6. Benjamin Z Leder et. al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial. 2015; 15; 1-9
7. Bridget Boston et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A disease of significant importance for older patients. 2023; 71(8); 2640-2652
8. Camilla Ottesen et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw and successful implant treatment in a patient on high-dose antiresorptive medication: A case report. 2022; 8; 1059-1067
9. Dennis M. Black & Clifford J Rosen. Clinical Practice. Postmenopausal Osteoporosis. 2016; 374(3); 254-62
10. Frederico Mattis et. al. Perda tardia de implante dentário devido a osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos: relato de caso clínico. 2016; 5
11. Giuseppina Campisi et. al. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. 2020; 17(16); 5998

12. Gustavo Boehmer Leite et. al. Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários relato de dois casos. 2015; 771-778
13. H. Byrne et. al. How we manage medication-related osteonecrosis of the jaw. 2024; 29:402; 1-11
14. Hao Zhang et. al. A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the denosumab biosimilar QL1206 in postmenopausal Chinese women with osteoporosis and high fracture risk. 2022; 44; 446-453
15. Handel M. N. et. al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. 2023; 381
16. Haydée S. Lanzillotti et. al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa, cálcio dietético e outros fatores de risco. 2003; 16; 181-193
- S. C. Radominski et. al. Osteoporose em mulheres na pós-menopausa. 2004; 44; 426-434
17. Henry G Bone et. al. The Effect of Three or Six Years of Denosumab Exposure in Women With Postmenopausal Osteoporosis: Results From the FREEDOM Extension. 2013; 98(11); 4483-4492
18. Henry G Bone et. al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomized FREEDOM trial and open-label extension. 2017; 17; 1-11
19. Henry G Bone et. al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. 2011; 96(4); 972-80
20. Jean Massaad & Michèle Magremanne. Is medication related osteonecrosis of the jaw around implants a rare entity? A case series with a focus on etiopathophysiology. 2022; 123; 743-748

21. John Malan et. al. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. 2012; 114; 671-676
22. Joy N. Tsai et. al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. 2013; 382(9886):50-6
23. Joyce Tin Wing Li & You Yan Leung. Effect of Antiresorptive Drugs on Osseointegrated Dental Implants: A Systematic Review. 2024; 13; 1-11
24. J. M. Shaw & K. A. Witzke. Exercise for skeletal health and osteoporosis prevention. In: ACSM'S resource. 1998; 239-288
25. Judd Sher et. al. Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. 2021; 47(3); 249-268
26. Judith Everts-Graber et. al. Risk of Osteonecrosis of the Jaw Under Denosumab Compared to Bisphosphonates in Patients With Osteoporosis. 2022; 37(2); 340-348
27. Jun-Young Kim 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. 2019; 45; 403-407
28. J. L. Aguirre et. al. Preclinical models of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). 2021; 153:116184
29. Mampei Kawahara et. al. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. 2021; 7(1); 47
30. Marco Nisi et. al. Surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw patients related to dental implants. 2020; 31; 1037-1041
31. Marit D Moen & Susan J Keam. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. 2011; 28(1); 63-82
32. M. A. Brozoski et. al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. 2012; 52; 265-270

33. M. F. Escobedo et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw. Implant presence-triggered osteonecrosis: Case series and literature review. 2020; 121; 40-48
34. M. L. O da Silva & E. L. Figueiredo et. al. Reabilitação oral com implantes dentários como fator de risco para osteonecrose medicamentosa dos maxilares. 2024; 6; 4121-4136
35. Michael R McClung et. al. Effects of 24 Months of Treatment With Romosozumab Followed by 12 Months of Denosumab or Placebo in Postmenopausal Women With Low Bone Mineral Density: A Randomized, Double-Blind, Phase 2, Parallel Group Study. 2028; 33(8); 1397-1406
36. Natalie H. Beth-Tasdogan et. al. Interventions for managing medication-related osteonecrosis of the jaw. 2022; 7(7)
37. Nelson B Watts et. al. Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. 2019; 104 (6); 2443-2452
38. Olga Di Fede et. al. The Dental Management of Patients at Risk of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: New Paradigm of Primary Prevention. 2018; 2684924
39. Ourania Nicolatou-Galitis et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. 2019; 127(2) 117-135
40. PD Miller et. al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. 2016; 1-9
41. PD Miller et. al. Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. 2020; 31 (1): 181-191
42. Rafaela F. Rigo et. al. Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura. 2017; 6

43. Roberta T. Stramandinoli-Zanicotti et. al. Implantes dentários em pacientes usuários de bisfosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? 2018; 15: 50-59
44. Sanne Werner Moller Andersen et. al., Outcome of healing after dental implant placement in patients with cancer on high-dose antiresorptive medications: A prospective feasibility study. 2023; 27; 89-100
45. Salvatore L. Ruggiero et. al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. 2022; 80; 920-943
46. Sarina E. C. et. al. Evaluation of a surgical treatment of denosumab-related osteonecrosis of the jaws. 2016; 122; 272-278
47. Sarina E. C. et. al. A comparison of the cone beam computed tomography findings in medication-related osteonecrosis of the jaws related to denosumab versus bisphosphonates: an observational pilot study. 2020; 411-417
48. S. E. C. Pichardo et. al. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). 2020; 58; 771-776
49. Shinichiro Kuroshima et. al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review and update. 2022; 60; (8-9)
50. Steven R. Cummings et. al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. 2009; 361(8); 756-65
51. Sven Otto et. al. Clinical and radiographic outcomes of dental implants in patients treated with antiresorptive drugs: a consecutive case series. 2023; 49; 39-45
52. Sydney Kuehn et. al. Medication-Related Osteonecrosis: Why the Jawbone? 2023; 109; 1-15
53. Thomas Mucke et. al. Bisphosphonate and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. 2016; 20(3); 305-314

54. Tomonori Kobayakawa et. al. Denosumab versus romosozumab for postmenopausal osteoporosis treatment. 2021; 11(1); 11801
55. Tomonori Kobayakawa et. al. Verification of efficacy and safety of ibandronate or denosumab for postmenopausal osteoporosis after 12-month treatment with romosozumab as sequential therapy: The prospective VICTOR study. 2022; 162: 116480
56. Tormod B. Kruger et. al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in four Nordic countries and an indication of under-reporting. 2013;1-5. DOI: 10.3109/00016357.2013.764007
57. W-Y Wang et. al. Drug efficacy and safety of denosumab, teriparatide, zoledronic acid, and ibandronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. 2023; 27(17); 8253-8268
58. Young-Dae Kwon et. al. A clinical retrospective study of implant as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw: surgery vs loading? 2023; 45; 31