

**RAIZA QUERRER SOARES**

**CLINICAL AND IMAGING ASPECTS IN ANTIRESORPTIVE TREATMENT-  
ASSOCIATED ONJ: A SCOPING REVIEW**

**BRASÍLIA**

**2018**

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**RAIZA QUERRER SOARES**

**CLINICAL AND IMAGING ASPECTS IN ANTIRESORPTIVE TREATMENT-  
ASSOCIATED ONJ: A SCOPING REVIEW**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo

**BRASÍLIA  
2018**

RAIZA QUERRER SOARES

CLINICAL AND IMAGING ASPECTS IN ANTIRESORPTIVE TREATMENT-  
ASSOCIATED ONJ: A SCOPING REVIEW

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em 31 de julho de 2018

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo (Presidente)

Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>. Dra. Cristine Miron Stenfani

Universidade de Brasília

Prof<sup>a</sup>. Dra. Paula Elaine Diniz dos Reis

Universidade de Brasília

Prof. Dr. André Ferreira Leite

Universidade de Brasília

*Dedico este trabalho à Deus, grandioso em seus feitos. Aos meus pais, Paula e Edson, exemplos de vida, perseverança e amor. Ao meu irmão, Rafael, fonte de inspiração. Ao meu querido noivo, Ramhon Peixoto, grande companheiro e amigo.*

## AGRADECIMENTOS

À Deus, que é Majestoso e Poderoso em Seus feitos. A ele devo toda a minha gratidão e o meu louvor por me sustentar e me guiar por caminhos seguros. Ele é o maior tesouro que carrego em minha vida e o meu melhor amigo.

À minha amada família, que representa a minha base, por todo amor e apoio durante toda a minha vida. Por contribuir, cada um do seu jeito, para que eu alcançasse os meus sonhos. Em especial à minha mãe, Vicença Paula, que é guerreira, fonte de inspiração e determinação, que mesmo enferma, sempre lutou por todos nós. Muito obrigada por me incentivar a estudar e por sempre acompanhar de perto cada etapa da minha vida. Sou grata ao meu querido irmão Rafael, por sempre acreditar em mim e por ser um exemplo em todas as esferas dessa vida. Ao meu pai, Edson, por sempre querer o meu bem e por se alegrar com as minhas conquistas.

Ao meu noivo, Ramhon, pela cumplicidade, pelo amor, pelo cuidado e por todo incentivo ao longo dessa trajetória. Sou grata por embarcar comigo nessa vida e por sempre se fazer presente. Muito obrigada pela leitura do trabalho e por me auxiliar na formatação. Você é fonte de inspiração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Tadeu de Souza Figueiredo, que tive a oportunidade de conhecer ainda no início da minha graduação, pela perfeita orientação e também pelo apoio e confiança na elaboração desse trabalho. Muito obrigada pela dedicação e por sempre se fazer presente nesse processo. Agradeço por contribuir de forma extraordinária na minha formação ao longo dos anos.

À Profa. Dra. Nilce de Mello Santos, que sempre contribuiu para a evolução desse trabalho. Sou grata pela paciência e por sempre incentivar não só o meu desenvolvimento na área da pesquisa, mas de todos os seus alunos, e por ter desempenhado um papel importante na minha vida acadêmica desde a minha graduação.

À Prof. Dra. Cristine Miron Stefani, sempre solícita e disposta a me auxiliar. Muito obrigada por me apresentar um novo universo e por, muitas vezes, ter adequado a sua rotina para me instruir e transmitir conhecimentos valiosos. Agradeço pela paciência e por todo empenho dedicado a mim.

Ao Prof. Dr. André Ferreira Leite, por ter auxiliado e se empenhado no desenvolvimento desse trabalho. Muito obrigada pela paciência, pelo convívio e por

todo conhecimento transmitido ao longo dos anos. Sou grata por toda a contribuição em minha formação.

À Nathália, pela dedicação e companheirismo na construção desse trabalho. Por sempre se mostrar presente e pelas contribuições enriquecedoras nesse trabalho.

À minha querida amiga Andréia, pela amizade e pelo apoio desde a graduação. Sou grata por estarmos trilhando esse caminho juntas e por compartilharmos as nossas alegrias ao longo de todos esses anos.

Agradeço também aos demais colegas da pós-graduação: Josy, Danielle, Túlio, Camila e Ana Gabriela pelo bom convívio e companheirismo nesta trajetória

Aos meus amigos Vanessa, Davi, Paula e Janio por todo apoio e carinho nesse momento tão especial. Sou grata por essas amizades tão especiais em minha vida.

Aos queridos irmãos da Igreja Cristã Maranata, que tanto oraram e torceram por mim. Sou grata por essa família e por estarmos sempre juntos louvando ao nome do Senhor.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida, que permitiu a minha dedicação ao mestrado.

À Universidade de Brasília, por me receber sempre de braços abertos desde a minha graduação. Sou grata pelas maravilhosas experiências que experimento desde 2011 nessa instituição.

*“Grandes coisas fez o Senhor por nós, e, por isso,  
estamos alegres”.*

*Salmos 126:3*

## RESUMO

Medicações antirreabsortivas, como os bifosfonatos (BF) e o denosumab (DMAb), são indicadas para uso em casos de osteoporose, metástases ósseas, entre outras doenças que acometem a estrutura óssea, deixando-a enfraquecida e suscetível à fratura. Entretanto, apesar dessas medicações promoverem benefícios para o osso, podem trazer como efeito adverso a osteonecrose do complexo maxilomandibular associadas a agentes antirreabsortivos (MRONJ). A hipótese nula deste trabalho foi que a MRONJ relacionada ao uso de BF possui diferenças na apresentação clínica e imagiológica da MRONJ associada ao DMAb. Para aceitar ou refutar a hipótese nula de trabalho foi realizada esta *Scoping review*, que teve como objetivo examinar, mapear e comparar as apresentações clínicas e por imagem de MRONJ em pacientes tratados com ambas as medicações. Em suma, esta *Scoping Review* busca verificar se a MRONJ associada a estas duas classes de medicamentos pode ser considerada como uma condição nosológica diferente. Este trabalho foi realizado utilizando a metodologia da *Scoping Review*, segundo o Manual de Revisores do Instituto Joanna Briggs. As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, BVS, ProQuest, Open Grey e Google Scholar. Este trabalho foi feito em duas fases, com dois revisores de forma independente. Foram selecionados cinco estudos, sendo eles três transversais e dois estudos clínicos randomizados. Em relação aos resultados, as características clínicas da MRONJ foram semelhantes nos pacientes que faziam uso das medicações citadas, o mesmo foi observado nas características imagiológicas, porém de forma mais intensa. Embora exista uma escassez na literatura de estudos que comparassem as características da MRONJ associada aos BF e ao DMAb, esta revisão sugere se tratar de uma única doença. No entanto, mais estudos são necessários para verificar se a MRONJ associada ao DMAb é mais agressiva e também analisar a predisposição individual para o desenvolvimento da doença.

**Palavras chaves:** Osteonecrose, Bifosfonatos, Denosumab, Revisão.



## ABSTRACT

Anti-resorptive medications, such as bisphosphonates (BF) and denosumab (DMAb), are indicated for use in cases of osteoporosis, bone metastases, among other diseases that affect the bone structure, leaving it weakened and susceptible to fracture. However, although these medications promote bone benefits, they may have as an adverse effect osteonecrosis of the maxillomandibular complex associated with anti-resorptive agents (MRONJ). The null hypothesis of this study was that MRONJ related to the use of BF has differences in the clinical and imaging presentation of MRONJ associated with DMAb. In order to accept or refute the null hypothesis of work, this Scoping review was carried out, whose objective was to examine, map and compare the clinical and MRONJ imaging presentations in patients treated with both medications. In summary, this Scoping Review seeks to verify whether the MRONJ associated with these two classes of drugs can be considered as a different nosological condition. This work was carried out using the Scoping Review methodology, according to the Manual of Reviewers of the Joanna Briggs Institute. The searches were carried out in the following electronic databases: PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, BVS, ProQuest, Open Gray and Google Scholar. This work was done in two phases, with two reviewers independently. Five studies were selected, being three transverse and two randomized clinical studies. Regarding the results, the clinical characteristics of MRONJ were similar in the patients who used the mentioned medications, the same was observed in the imaging characteristics, but in a more intense way. Although there is a shortage in the literature of studies comparing MRONJ characteristics associated with BF and DMAb, this review suggests that it is a single disease. However, more studies are needed to verify whether MRONJ associated with DMAb is more aggressive and also to analyze individual predisposition for the development of the disease.

**Keywords:** Osteonecrosis, Bisphosphonates, Denosumab, Review.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura dos BF nitrogenados e não-nitrogenados e suas potências relativas. ....	16
Figura 2 - Mecanismo de ação dos BF.....	17
Figura 3 - Mecanismo de ação do DMAb. ....	18
Figura 4 - Diferenças entre os mecanismos de ação do BF e do DMAb. ....	19
Figura 5 - Diagrama de fluxo de busca de literatura e critérios de seleção PRISMA. ....	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Resumo das características descritivas dos artigos incluídos.....	28
--	----

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BF	Bifosfonatos
BP	Bisphosphonates
DMAb	Denosumab
MAStARI	Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument
MRONJ	Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicações
NF	Nathália Ferrare
OPG	Osteoprotegerina
PT	Paulo Tadeu
RANKL	Sistema receptor ativador do fator nuclear kappa $\hat{I}^2$ ligante
RQ	Raiza Querrer
TNF	Membro da superfamília dos fatores de necrose tumoral

## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	METODOLOGIA .....	20
2.1.	PERGUNTA ( <i>RESEARCH QUESTION</i> ) .....	20
2.2.	INFORMAÇÕES SOBRE A ESTRATÉGIA DE BUSCA .....	21
2.3.	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO-EXCLUSÃO .....	21
2.4.	ORGANIZAÇÃO DOS DADOS .....	22
3	RESULTADOS.....	24
3.1.	SELEÇÃO DE ESTUDOS.....	24
3.2.	CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS.....	26
3.3.	RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS .....	33
3.4.	SÍNTESE DOS RESULTADOS.....	33
3.5.	ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS .....	34
4	DISCUSSÃO.....	35
5	CONCLUSÃO .....	38
	REFERÊNCIAS .....	39
	APÊNDICE .....	43
	Apêndice 1 - Estratégia de busca em cada base de dado. ....	43
	Apêndice 2 - Artigos excluídos e razão para exclusão.....	53
	Apêndice 3 - Risco de viés avaliado por ferramentas de avaliação crítica Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI).....	60
	Estudos Transversais.....	60
	Estudos Randomizados. ....	61

## 1 INTRODUÇÃO

Medicações antirreabsortivas, como os bifosfonatos (BF) e o denosumab (DMAb), são indicadas para uso em casos de osteoporose, metástases ósseas, entre outras doenças que acometem a estrutura óssea, deixando-a enfraquecida e suscetível à fratura (1-4). Tanto os BF como o DMAb atuam no intuito de reduzir a reabsorção óssea, que se encontra exacerbada nessas doenças, para que o osso se torne mais denso e resistente a possíveis fraturas. Entretanto, apesar dessas medicações promoverem benefícios para o paciente, podem trazer como efeito adverso a osteonecrose associada a agentes antirreabsortivos que acomete o complexo maxilomandibular (5-7). A nomenclatura desta doença vem sofrendo alterações ao longo dos anos, sendo que o nome mais utilizado atualmente é osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicações. Sua sigla MRONJ é comumente usada para referência da doença (5).

O diagnóstico da MRONJ depende da constatação de alguns fatores como: tratamento prévio ou atual com drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas; osso exposto na cavidade oral; fístula (intra ou extraoral) persistente por mais de 8 semanas e que possibilita a sondagem do osso adjacente; ausência de radioterapia prévia ou inexistência de doença metastática no complexo maxilomandibular. A ferramenta mais precisa para o diagnóstico de MRONJ é o exame clínico associado à história médica do paciente (8).

As características clínicas foram agrupadas em estádios para classificação da gravidade da doença, assim, os estádios variam do 0 ao 3, sendo que o estágio 0 é caracterizado por ausência de osso necrótico exposto. Entretanto, nesse estágio é possível observar alterações radiográficas e o paciente pode apresentar dor como sintomatologia. No estágio 1 há osso necrótico exposto ou fístulas que permitem a sondagem do osso necrótico em pacientes assintomáticos sem infecção. O que difere o estágio 1 do 2 é a presença de infecção e o paciente já apresenta queixa de dor. É possível observar eritema na região ao redor do osso necrótico exposto e pode haver drenagem purulenta. O estágio mais avançado da MRONJ é o 3. Além das características apresentadas nos demais estádios, outras características ocorrem, tais como: osso necrótico exposto estendendo-se além da região do osso alveolar (ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar, e zigoma na maxila) resultando em fratura patológica, fístula e comunicações buccossinusais (8).

O exame imagenológico também pode auxiliar no estadiamento da MRONJ, inclusive quando o osso necrótico ainda não se encontra exposto na cavidade oral. No estágio 0, por exemplo, pode ser observada perda ou reabsorção do osso alveolar, que não está associada à doença periodontal crônica; aumento na densidade do osso e ausência de reparo nos sítios de extração e regiões de esclerose envolvendo o osso alveolar ou osso basilar circundante (9). Os mesmos aspectos radiográficos podem ser vistos também no estágio 1 e 2. No estágio 3 também é possível detectar fraturas, erosão do osso cortical e sequestro ósseo (10).

Tanto os BF quanto o DMAb, têm como mecanismo primário a inibição da atividade dos osteoclastos, seja reduzindo a função ou promovendo a apoptose dessa célula, atuando por diferentes mecanismos de ação. Apesar disso, apresentam finalidades e desfechos similares sobre o osso, tornando a estrutura óssea mais densa ou necrótica (11). Os osteoclastos atuam no processo conhecido como remodelação óssea, sendo responsáveis pela reabsorção, que é, em processos normais, seguida de aposição de material mineralizado. Os osteoclastos são, assim, fundamentais para a manutenção da estrutura óssea. A homeostasia desse processo pode ser alterada por patologias que exercem um estímulo excessivo sobre os osteoclastos, tornando a reabsorção óssea exacerbada. As medicações antirreabsortivas atuam com o objetivo de reverter essa condição ao reduzirem a atividade dos osteoclastos (12).

Os BF são análogos dos pirofosfatos, diferem devido a presença de carbono ao invés de oxigênio em sua composição, tornando essa estrutura resistente à degradação biológica (11). A via de administração pode ser oral ou intravenosa, variando de acordo com a sua indicação (13-15).

Os BF podem ser classificados como não-nitrogenados e nitrogenados, sendo que este último grupo está mais associado à MRONJ, pois são mais potentes e não são metabolizados (3, 16). Os BF nitrogenados apresentam afinidade pela hidroxiapatita que compõe a matriz óssea, e dessa forma ficam retidos no osso. Diante disso, quando os osteoclastos dão início a sua função, após se aderirem a superfície óssea, liberam enzimas que tornam o ambiente ácido para a degradação do osso. Em seguida, o osso degradado e os BF são absorvidos pelos osteoclastos durante o processo de fagocitose. Uma vez que os BF se encontram dentro dos osteoclastos, a atividade celular é reduzida ou a apoptose é promovida (12).

O zoledronato é um exemplo de bisfosfonato nitrogenado, o tipo mais potente, que possui maior afinidade com o tecido ósseo e atividade antirreabsortiva

aumentada. O zoledronato é administrado geralmente por via intravenosa em pacientes com metástases ósseas (3, 16). A figura 1 apresenta a estrutura dos bifosfonatos, bem como exemplos de não-nitrogenados e nitrogenados e suas respectivas potências relativas (17).

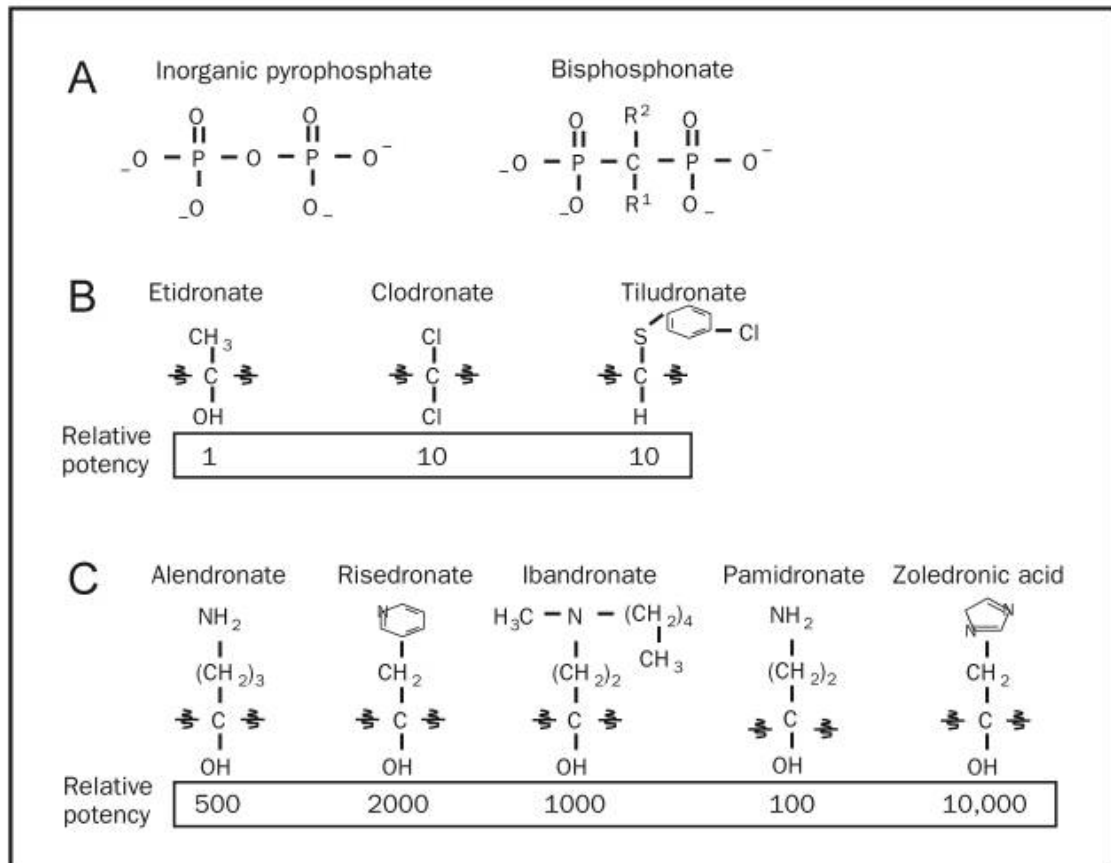


Figura 1 - Estrutura dos BF. (A) Estrutura do pirofostato inorgânico e do BF. (B) BF não-nitrogenados e as suas respectivas potências relativas. (C) BF nitrogenados e suas respectivas potências. Fonte: Drake, 2008 (18).

O mecanismo de ação dos BF está demonstrado na Figura 2 (18).



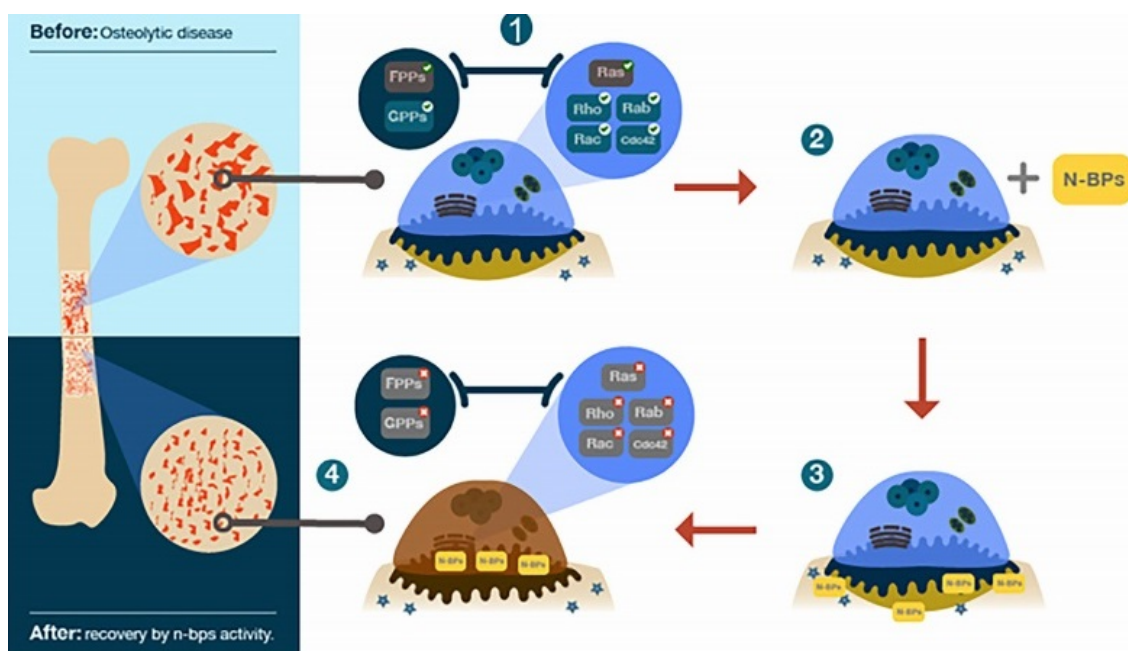


Figura 2 - Mecanismo de ação dos BF. (1) Esteróides e GTPases, necessárias para a função dos osteoclastos. (2) BF nitrogenados antes de se aderirem ao osso e o osteoclasto sobre a superfície óssea. (3) Os BF nitrogenados aderidos ao osso e o osteoclasto sobre a superfície óssea iniciando o processo de fagocitose. (4) BF nitrogenados localizados dentro do osteoclasto, após o processo de fagocitose, inibindo os esteróides e consequentemente a ativação das GTPases. Dessa forma, ocorre a indução da apoptose dos osteoclastos. Fonte: Vargas-Franco, 2018 (18).

O DMAb é um anticorpo monoclonal humanizado que consiste em uma imunoglobulina natural IgG2 com importante atividade antirreabsortiva que mimetiza a osteoprotegerina (OPG) ligando-se ao RANKL. O RANKL é uma citocina produzida e liberada pelos osteoblastos para ativar a função dos osteoclastos através da sua ligação ao RANK, que é um receptor transmembrana, membro da superfamília dos fatores de necrose tumoral (TNF), que está expresso na superfície dos osteoclastos. Logo, o DMAb atua na diferenciação, ativação e sobrevivência osteoclástica, interferindo ativamente no processo de reabsorção óssea (7,12). Esta medicação foi empregada como tratamento adicional em casos de falha na resposta ao tratamento com BF ou nos casos de intolerância ao BF (6).

Diferente dos BF, o DMAb não apresenta afinidade pela hidroxiapatita e consequentemente não fica retido no osso (12, 19, 20). O mecanismo de ação do DMAb está demonstrado na figura 3 (21).

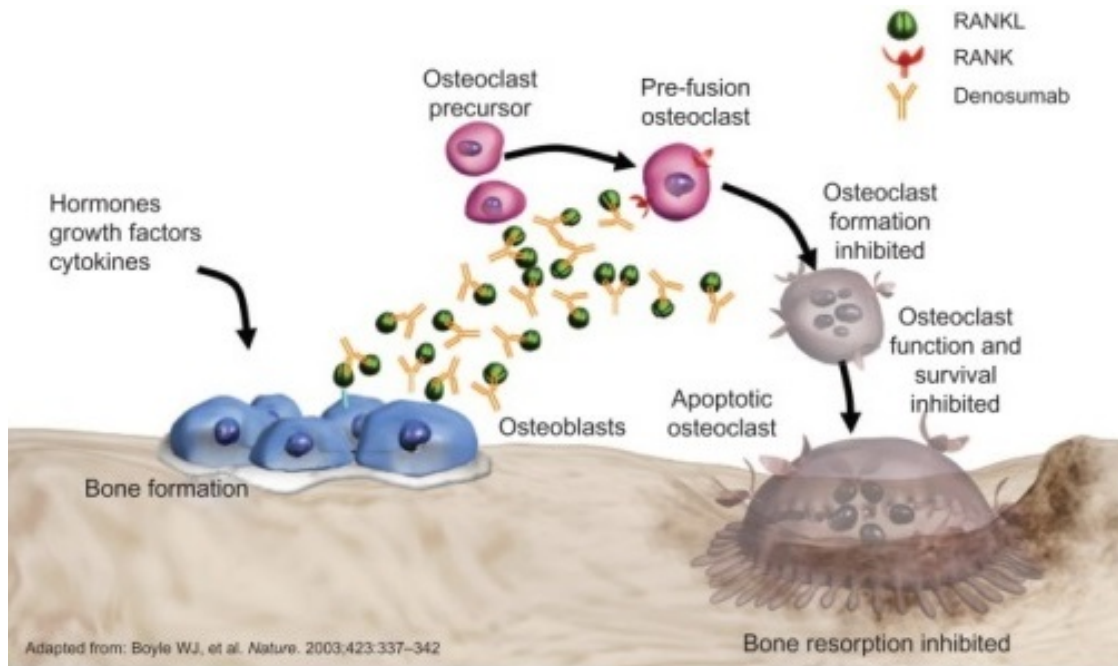


Figura 3 - Mecanismo de ação do DMAb. Denosumab se ligando ao RANKL, citocina produzida e liberada pelos osteoblastos, impedindo a ligação RANK-RANKL e consequentemente impossibilitando a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos. Fonte: Lipton, 2012 (21).

Diferente dos BF, o DMAb não provoca a apoptose dessas células, pois não se liga ao ligante indutor de apoptose relacionado ao TNF. Além disso, possuem meia-vida de um ano, o que sugere que seus efeitos sejam reversíveis. Apesar dos BF e do DMAb apresentarem diferentes mecanismos de ação, ambos acabam por interferir na reabsorção óssea, além de aumentar a densidade do osso (12, 22). A figura 4 demonstra as diferenças no mecanismo de ação do BF e do DMAb.

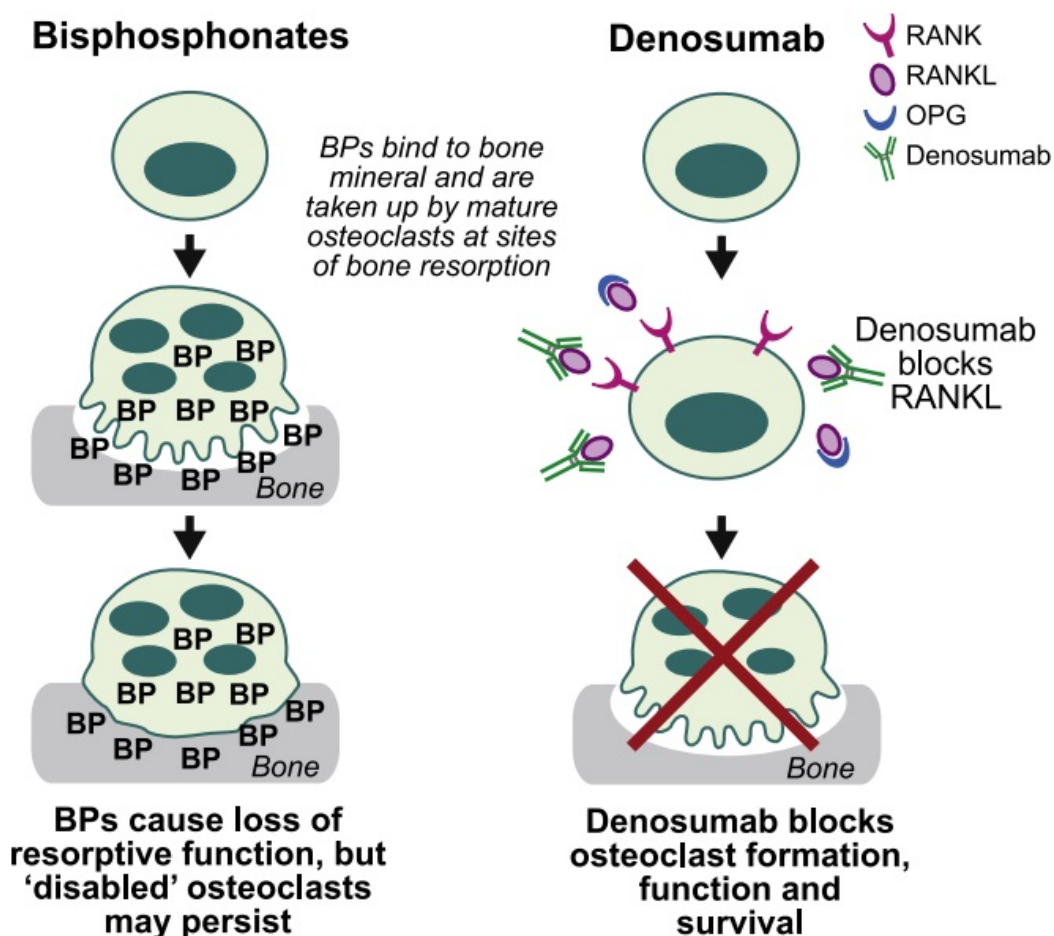


Figura 4 - Diferenças entre os mecanismos de ação do BF e do DMAb. Fonte: Baron, 2011 (12).

Ainda que sejam duas medicações antirreabsortivas, os mecanismos de ação são muito diferentes como visto na figura 4. Assim, a hipótese nula deste trabalho é que a MRONJ relacionada ao uso de BF possui diferenças na apresentação clínica e imagiológica da MRONJ associada ao DMAb. A hipótese alternativa é que a MRONJ associada ao BF e DMAb pode ser considerada como uma única doença, independente da classe de medicamentos envolvida. Ambas as hipóteses consideram que os medicamentos citados, embora por vias diferentes, agem inibindo a ação osteoclástica, por conseguinte, agem na remodelação óssea. Para aceitar ou refutar a hipótese nula de trabalho foi realizada esta *scoping review*, que teve como objetivo examinar, mapear e comparar as apresentações clínicas e por imagem de MRONJ em pacientes tratados com BF ou DMAb. Em suma, esta *scoping review* busca verificar se a MRONJ associada a estas duas classes de medicamentos pode ser considerada como uma condição nosológica diferente.

## 2 METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado utilizando a metodologia da *Scoping Review*, descrita no Manual de Revisores do Instituto Joanna Briggs (23). Este tipo de revisão consiste em mapear conceitos significativos que sustentam uma pesquisa. É um tipo de estudo mais abrangente, que fornece uma visão geral do tópico a ser estudado. Apesar de ser sistematizada em relação à busca, a pergunta que guia o estudo pode ser mais ampla que uma revisão sistemática (23).

### 2.1. PERGUNTA (*RESEARCH QUESTION*)

A pergunta da *Scoping Review* foi baseada no mnemônico PCC, sendo que P representa a população ou participantes, o segundo C relaciona-se ao conceito e o terceiro C representa o contexto. O conceito é a questão que se deseja estudar/investigar e deve ter uma ligação direta com o objetivo e pode ser representado pela intervenção ou desfecho. As significações do mnemônico PCC no presente estudo foram:

- P (população) foi representada por pacientes adultos com MRONJ associada ao BF ou ao DMAb;
- C (conceito) foi representado pelas características clínicas e imagiológicas da MRONJ associada ao BF ou ao DMAb;
- C (contexto) foi representado pelo uso das drogas antirreabsortivas (BF e DMAb) em pacientes.

Na construção de P (população) não houve distinção de gênero e nem de etnia. A pergunta estruturada que norteou este trabalho foi: “Considerando que os BF e o DMAb têm diferentes mecanismos de ação que resultam na inibição osteoclástica, alterando a remodelação óssea, existe diferença na MRONJ associada às duas medicações?”

## 2.2. INFORMAÇÕES SOBRE A ESTRATÉGIA DE BUSCA

Para a execução da *scoping review*, palavras-chave foram selecionadas para posterior busca nas bases de dados. As palavras-chaves selecionadas foram adequadas para cada base de dados, obedecendo o limite de palavras e estruturação da busca. As palavras-chaves que nortearam a busca foram: *Osteonecrosis, Diagnostic imaging, Drug therapy, epidemiology, etiology, metabolism, pathology, physiopathology, Osteonecroses, Bone Necrosis, Bone Necroses, Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw, Denosumab, prolia, xgeva, AMG 162, anti-rankl, anti-rankl antibody, Diphosphonates, Fosamax, mk217, mk-217, mk 217, risedronate sodium, Risedronate Sodium/adverse effects, risedronate, risedronic acid, Actonel, atelvia, Jaw/diagnostic imaging, Jaw/drug effects, Jaw/pathology, Maxillas, Maxillary Bone, Maxillary Bones, Maxillae, jaw, jaws, mandible, maxilla*

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, BVS, ProQuest, Open Grey e Google Scholar, sendo que as 3 últimas são consideradas literatura cinzenta. A busca final foi realizada no dia 03 de janeiro de 2018. No apêndice 1 estão demonstradas as estratégias de busca para cada base de dados utilizada neste estudo.

## 2.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO-EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram:

- Estudos clínicos com pacientes adultos que desenvolveram MRONJ associada aos BF e DMAb.
- Estudos epidemiológicos (transversais, casos-controle, longitudinais).
- Ensaio clínicos (randomizados e não randomizados).
- Estudos em alfabeto latino.

Foram definidos como critérios de exclusão:

- Estudos com necrose óssea em outras partes do esqueleto.
- Estudos com pacientes com doenças genéticas.
- Estudos que abordam o tratamento da MRONJ.

- Estudos que não relatam características clínicas e imagenológicas da MRONJ associada aos BF e ao DMAb.
- Estudos que relatam apenas MRONJ associada apenas aos BF ou apenas ao DMAb.
- Estudos in vitro.
- Estudos experimentais com modelo animal.
- Estudos que a MRONJ não foi desenvolvida.
- Estudos que não comparam MRONJ induzida por BF com a MRONJ induzida por DMAb.
- Estudos sem autor e sem acesso.
- Estudos sem acesso.
- Cartas ao Editor.
- Revisões, incluindo revisões sistemáticas
- Artigos de opinião.

#### 2.4. ORGANIZAÇÃO DOS DADOS

Após a finalização do levantamento bibliográfico completo, o programa EndNote 7 foi utilizado para auxiliar a organização dos artigos encontrados em cada base de dados, com exceção dos artigos do Google Scholar e do Open Grey que foram avaliados separadamente.

Os estudos foram inicialmente importados para o EndNote7 e organizados em pastas de acordo com a base de dados de origem e ordenadas numericamente (1 a 6). Em seguida, procedeu-se à identificação e remoção de artigos duplicados com o auxílio do programa. Ainda assim, após esse processo, foi realizada uma inspeção manual para confirmar a exatidão do processo de remoção de duplicatas. A identificação e remoção de estudos duplicados oriundos do ProQuest foi realizada separadamente também com o auxílio do programa EndNote7. Os artigos do Google Scholar e Open Grey também passaram pelo processo de identificação e remoção de duplicados, porém sem auxílio do programa.

Na etapa seguinte, o trabalho foi dividido em 2 duas fases e os estudos foram transferidos para o aplicativo gratuito Rayyan para prosseguir com o desenvolvimento

do trabalho. A fase 1 consistiu na leitura dos títulos e resumos dos artigos por 2 revisores (RQ, NF) e um terceiro revisor (PT) foi convocado para esclarecer conflitos ou divergências geradas durante o processo de seleção dos artigos pelos dois revisores. Todos os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão foram identificados e removidos.

Na fase 2 os mesmos critérios de inclusão foram aplicados. Nessa etapa os artigos foram lidos na íntegra, pelos mesmos 2 revisores, e também foram excluídos os estudos que não atenderam aos critérios de inclusão pré-definidos. Nessa fase um terceiro revisor (PT) também foi convocado para esclarecer conflitos ou divergências geradas durante o processo de seleção dos artigos pelos dois revisores.

Em seguida, uma tabela com a identificação dos artigos excluídos e a justificativa de exclusão foi estruturada (Apêndice 2).

Por último, os dados dos artigos que permaneceram no estudo foram extraídos e as informações sobre o autor, ano de publicação, país de origem, tipo de estudo, objetivo, amostra, amostra de interesse, metodologia, conclusão e desfecho de interesse da pesquisa foram coletados e foi confeccionada uma tabela síntese com todos esses dados (Tabela 1). A avaliação de risco de viés foi realizada através de ferramentas de avaliação crítica *Meta Analysis of Statistics Assessment e Review Instrument* (MAStARI), individualmente em todos os estudos incluídos no estudo. O risco de viés foi categorizado como elevado quando o estudo atinge até 49% de pontuação "sim", moderado quando o estudo atingiu 50% a 69% de pontuação "sim" e baixo quando o estudo atingiu mais de 70% de pontuação "sim". Após a obtenção do resultado da análise de viés realizada em cada estudo, duas tabelas foram estruturadas separando os artigos de acordo com o tipo de estudo (Apêndice 3).

### 3 RESULTADOS

#### 3.1. SELEÇÃO DE ESTUDOS

A busca resultou em 6195 estudos, assim distribuídos. Após a remoção dos artigos duplicados, 4091 artigos foram mantidos no presente estudo para a etapa seguinte. Ainda na fase 1, uma avaliação abrangente dos títulos e resumos de todos os trabalhos foi realizada e 52 artigos foram incluídos para avaliação na fase 2. Nessa primeira etapa, nenhum trabalho da literatura cinzenta foi incluído, por não preencherem os critérios de inclusão da fase 1. Portanto, após a recuperação dos 52 artigos para leitura completa e avaliação de acordo com os critérios de inclusão, 47 artigos foram excluídos. Sendo que 3 dos 47 artigos foram solicitados através do envio de email para os respectivos autores. As tentativas de contato ocorreram em dias intercalados, durante um período de 15 dias, sem resposta dos autores.

No final, 5 artigos preencheram todos os critérios de inclusão do estudo.

O fluxograma (*flow chart*) ilustrando o processo de identificação, inclusão e exclusão de estudos está representado na Figura 5.



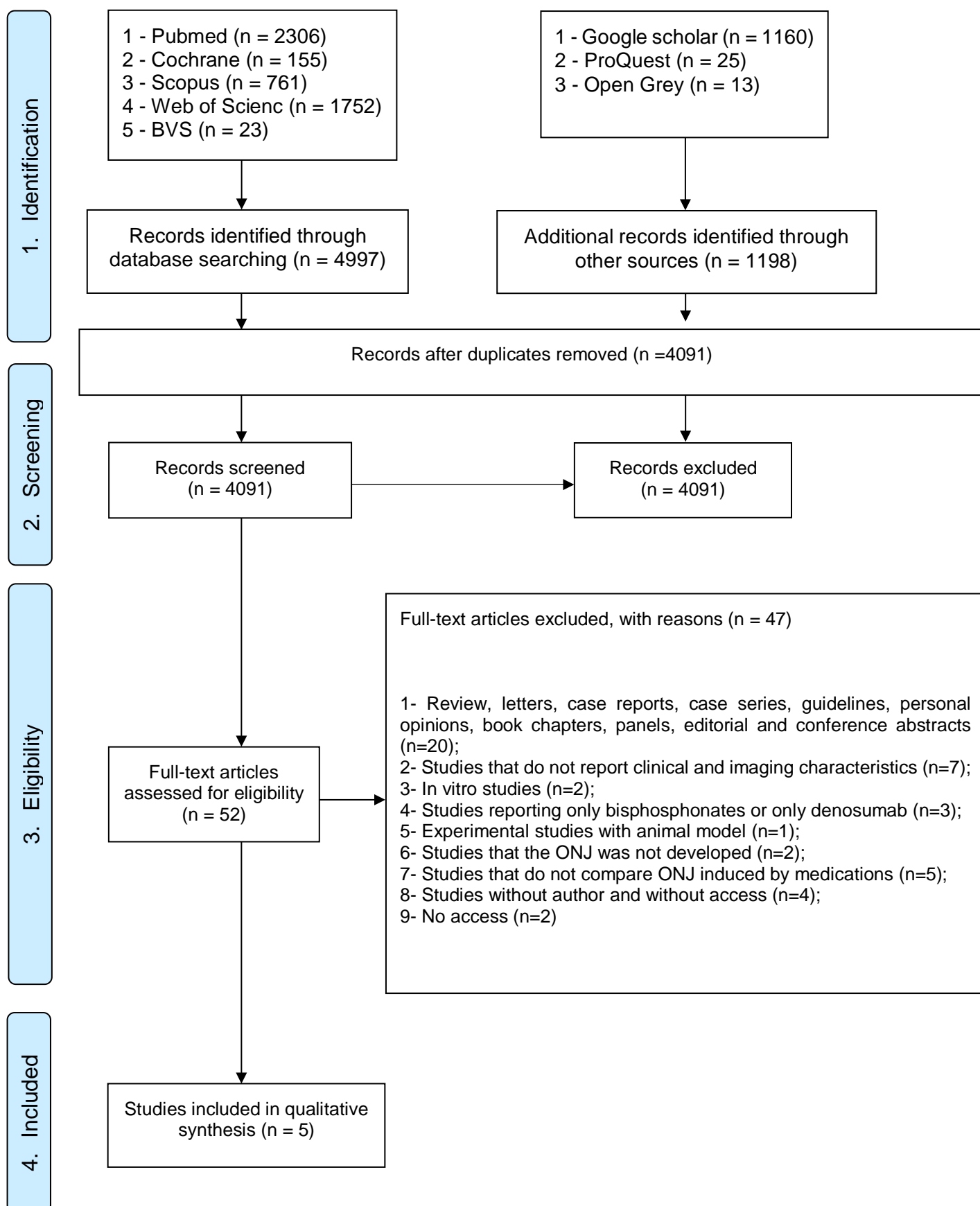


Figura 5 - Diagrama de fluxo de busca de literatura e critérios de seleção PRISMA (25).

### 3.2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS

A tabela 1 resume as características descritivas dos artigos incluídos. Os cinco estudos incluídos foram publicados entre os anos de 2011 e 2016 e foram conduzidos nos seguintes países: Estados Unidos (26), Canadá (27), Japão (28, 29) e Alemanha (30). Os estudos incluídos apresentaram um total de 7590 pacientes, sendo que 3842 fizeram uso de BF e 3675 fizeram uso de DMAb. Os demais pacientes totalizados na amostra foram pacientes que fizeram uso das duas medicações e de grupo controle que não fizeram uso das medicações. A identificação de similaridade ou diferença entre a MRONJ relacionada ao uso de BF e DMAb, com 104 e 70 pacientes respectivamente, foi estabelecida de acordo com a avaliação clínica e imagenológica da condição.

Dois estudos selecionados avaliaram o estágio da MRONJ relacionada ao uso de BF e DMAb (28, 29). O estudo realizado por Watanabe et al, buscou avaliar uma nova abordagem para detectar sinais precoces da MRONJ em 44 pacientes com câncer tratados com medicações antirreabsortivas. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: pacientes sem MRONJ e pacientes com MRONJ. Os autores observaram que 17 indivíduos foram identificados com MRONJ associada às duas drogas e que todos apresentaram a doença no estágio 2 (28). No estudo realizado por Matsui et al, os autores avaliaram 106 pacientes com metástase óssea, osteoporose e reumatismo. Um total de 23 pacientes com MRONJ foram identificados, 8 pacientes apresentaram a MRONJ associada ao BF no estágio 2, porém foram observados casos nos demais estágios. Neste mesmo estudo, em três pacientes com MRONJ associada ao DMAb, dois pacientes apresentaram estágio 3 (29). Portanto, embora os pacientes apresentassem características clínicas semelhantes, o grau da doença variou levemente entre pacientes com MRONJ associada a BF e à DMAb.

Em um ensaio clínico randomizado, realizado por Henry et al, com 1597 pacientes que faziam uso de BF ou DMAb, os autores também não encontraram diferenças nas características clínicas, embora os pacientes não tenham sido estadiados (26).

Tanto para MRONJ associada ao BF quanto para MRONJ associada ao DMAb, a mandíbula foi a localização mais frequente da doença (27-29). No estudo realizado por Saad et al, 89 pacientes desenvolveram MRONJ associada ao BF ou ao DMAb, com 37 e 52 pacientes respectivamente. Os pacientes incluídos no estudo

apresentavam metástase óssea e tumores sólidos ou mieloma múltiplo. Dois grupos foram estruturados: pacientes com MRONJ e pacientes sem MRONJ. No grupo MRONJ a mandíbula foi o local mais acometido, tanto em relação ao uso de BF quanto ao uso de DMAb, com 3 (83,8%) e 34 (65,4%) pacientes respectivamente (27). O estudo realizado por Watanabe et al, de 17 pacientes com MRONJ associada ao BF e ao DMAb, 11 (58%) pacientes desenvolveram a MRONJ localizada na mandíbula (28). Matsui et al, também abordaram no estudo a localização da MRONJ associada ao BF ou ao DMAb. A mandíbula foi o local mais acometido em 12 pacientes com MRONJ associada ao BF e 3 pacientes com MRONJ associada ao DMAb, considerando o número total de 19 e 3 pacientes respectivamente em cada grupo de medicação (29).

Em um estudo com radiografias panorâmicas da face, Klingelhoffer et al avaliou radiografias panorâmicas em 120 pacientes com e sem MRONJ associada aos BF e ao DMAb encontram as seguintes características da MRONJ associadas ao uso de BF e DMAb (30):

- sequestro ósseo (BF)
- esclerose óssea (BF-DMAb)
- persistência do contorno do alvéolo não cicatrizado (BF-DMAb)
- realce da lâmina dura, (BF-DMAb)
- perda de lâmina dura (BF-DMAb)
- aumento do canal mandibular (BF)
- periostite proliferativa (BF-DMAb)
- processo osteolítico do córtex. (BF-DMAb)

Portanto, neste estudo não foram encontradas diferenças significativas nas características radiográficas da MRONJ associada ao BF e ao DMAb, com exceção de sequestro ósseo e aumento do canal mandibular, visualizados apenas na MRONJ associada ao BF (30).

Tabela 1 – Resumo das características descritivas dos artigos incluídos

AUTOR, ANO E LOCAL	TIPO DE ESTUDO	OBJETIVOS	AMOSTRA	INTERVENÇÃO	CONCLUSÃO	IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA
<b>HENRY et al, 2014 (26) ESTADOS UNIDOS</b>	ECR	Comparar a eficácia e a segurança do DMAb versus Z em retardar o surgimento de eventos relacionados ao osso, em pacientes com tumores sólidos.	1597 pacientes M: 568 (mediana: 59 anos) H: 1029 (mediana: 61 anos)  <b>Doença de base</b> metástase óssea relacionada a tumores sólidos, exceto câncer de mama.  <b>Amostra de interesse</b> BF: 797 Pacientes. M: 299 H: 498  DMAb: 800 pacientes. M: 269 H: 531	Administração de ácido zoledrônico 4mg, via intravenosa, e DMAb 120 mg, via subcutânea. Avaliação do tempo para o aparecimento do primeiro evento relacionado ao osso, e o tempo entre o primeiro e o subseqüente evento relacionado ao osso.	O DMAb administrado como injeção cutânea mensal representa uma opção de tratamento mais eficaz em comparação com ácido zoledrônico.	MRONJ associada ao DMAb: 6 pacientes (0,8% da população estudada)  MRONJ associada aos BF: 9 pacientes (1,1% da população estudada)  A incidência, as características e a resolução da MRONJ associada ao DMAb foram semelhantes às associadas aos BF

**SAAD et al, 2011  
(27)  
CANADÁ**

ECR

Definir a incidência, os fatores de risco e os resultados do tratamento da MRONJ em uma população de risco que faz uso da medicação

5723 pacientes.

M: 2667  
H: 3056

Idade: 18 anos ou mais.

**Doença de base**  
câncer de mama, câncer de próstata, outros tumores sólidos e mieloma múltiplo.

**Amostra de interesse**

BF: 2861 pacientes  
DMAb: 2862 pacientes

Identificação dos sinais e sintomas da ONJ, através de exame visual da cavidade oral, a cada 6 meses, enquanto o paciente estivesse no estudo.  
Avaliação de fatores de risco sistêmicos.  
Avaliação Health-related quality of life (HRQoL).  
BF: I.V, Z., 4mg, 4 semanas.  
DMAb: S.C, 120 mg 4 semanas.

A ONJ foi infrequente. O manejo foi predominantemente conservador. A cicatrização ocorreu em mais de um terço dos pacientes.

MRONJ associada DMAb: 52 pacientes.

Mandíbula: 34 pacientes (65,4%)  
Maxila: 15 pacientes ( 28,8)

MRONJ associada ao BF: 37 pacientes

Mandíbula: 31 pacientes (83,8%)  
Maxila: 5 pacientes (13,5%)

Incidência cumulativa de MRONJ: não foi significativamente diferente entre os 2 grupos.

<b>WATANABE et al, 2017 (28) JAPÃO</b>	Estudo transversal	Validar a capacidade diagnóstica do índice de varredura óssea para MRONJ em estágio inicial.	44 pacientes.  M: 6 H: 38  Idade (mediana): 66,1 anos (MRONJ) 66,9 anos (não MRONJ).  <b>Doença de base</b> câncer de próstata, mama e pulmão.  <b>Amostra de interesse</b> BF: 33 pacientes DMAb: 6 pacientes BF + DMAb:	Avaliação retrospectiva de 44 pacientes com câncer tratados com drogas anti-reabsortivas. Análise da cintilografia óssea e das captações do marcador	O índice de varredura óssea quantitativo forneceu uma nova abordagem para avaliar e rastrear MRONJ em estágios iniciais.	MRONJ induzida por DMAb: 1 paciente. MRONJ induzida por BF: 14 pacientes. Tanto para MRONJ induzida por BF quanto por DMAb, a mandíbula foi a localização mais frequente da doença e apresentaram características semelhantes
<b>MATSUI et al, 2015 (29) JAPÃO</b>	Estudo transversal	Avaliar retrospectivamente os resultados do tratamento clínico e prognóstico de pacientes com MRONJ, classificados de acordo com a Academia Americana de Cirurgiões.	106 pacientes (um paciente apresentou MRONJ, mas a medicação não era conhecida).  M: 88 H: 18  Idade (mediana): 72, 1 anos (pacientes sem ONJ) e 74,8 (pacientes com ONJ).	Revisão retrospectiva das características e do resultado do tratamento de 106 pacientes encaminhados para um hospital de referência entre 2012-2014. Análise de regressão logística múltipla foi realizada no	Além da análise das características, a análise do PCR, o colesterol total e o número de lesões apicais. Pareceu ter alguma correlação com os resultados do tratamento do MRONJ com a análise de regressão logística	Dos pacientes sem MRONJ que necessitaram de tratamento, 1 teve MRONJ associada aos BF como resultado após o tratamento.  Pacientes com MRONJ associadas a DMAb (5 pacientes) e BF (17)

			<p><b>Doença de base:</b> Osteoporose, câncer de mama, câncer de pulmão, câncer de estômago, canal espinhal, fratura, reumatismo e desconhecido.</p> <p><b>Amostra de interesse</b> BF: 83 pacientes sem MRONJ e 17 pacientes com MRONJ. DMAb: 5 pacientes com MRONJ.</p>	paciente com MRONJ para avaliar se as variáveis clínicas poderiam ter correlação com o progresso.		Não foram encontradas diferenças nos casos de MRONJ associadas ao BF e DMAb, estadiamentos semelhantes e os casos foram predominantemente na mandíbula (65,2%).
<b>KLINGELHOFFER et al, 2016 (30) ALEMANHA</b>	Estudo transversal	Identificar a correlação entre os aspectos radiográficos e o risco de desenvolver MRONJ associada ao BF e ao DMAb	120 pacientes  Sexo: -  Idade (mediana): 67, 6 (grupo experimental) e 63,7 (grupo controle).  <b>Doença de base:</b> -	Avaliação de radiografias panorâmicas de pacientes em tratamento com medicamentos antirreabsortivos com e sem apresentação de MRONJ	As radiografias dos pacientes submetidos à T.A, que manifestaram ONJ, registraram alterações frequentes na estrutura óssea. Os achados patológicos nas imagens não foram significativos, mas foram mais frequentes em pacientes que foram submetidos à T.A, concluímos que os sinais podem não ser	MRONJ induzida por DMAb: 6 pacientes.  MRONJ induzida por BF: 26 pacientes.  Os sinais radiográficos foram mais frequentes no grupo que recebeu medicação que no grupo controle. No entanto, a ocorrência da MRONJ foi semelhante entre os diferentes tipos de medicação, assim como os sinais

---

capazes de atuar como indicadores da doença.	radiográficos encontrados.
--	-------------------------------

---

Abreviações:

**DMAb** = denosumab; **Z**= zoledronato; **M**= mulher; **H**= homem; **I.V**= intravenosa; **S.C**= subcutânea; **BF**= bifosfonato; **MRONJ**= osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso medicação; **ONJ**= osteonecrose dos maxilares; **T.A**= terapia antirreabsortiva; **ECR**= Ensaio clínico randomizado.



### 3.3. RELEVÂNCIA DOS ESTUDOS

Dois estudos, realizados por Watanabe et al e Matsui et al respectivamente, descrevem as características clínicas através da classificação dos estádios da MRONJ associada a cada uma das medicações (28, 29). Um estudo clínico randomizado, realizado por Henry et al, destacou as semelhanças nas características clínicas da MRONJ associadas aos BF e ao DMAb (26). A localização da MRONJ, conforme mencionado anteriormente, foi descrita em três estudos realizados por Saad et al, Watanabe et al e Matsui et al respectivamente (27-29). A identificação e a comparação dos achados imagenológicos em pacientes com MRONJ associadas aos BF ou DMAb, de acordo com uma das propostas desta *scoping review*, foi abordada em um estudo, realizado por Klingelhoffer et al (30).

### 3.4. SÍNTESE DOS RESULTADOS

De acordo com critérios clínicos, a MRONJ associada a estes antirreabsortivos se desenvolve preferencialmente na mandíbula (27-29). Considerando a porcentagem total como 100% foi possível observar nos estudos uma maior frequência da MRONJ associada ao BF ou ao DMAb localizada na mandíbula. No estudo de Saad et al., 83,8% dos pacientes com MRONJ associada aos BF e 65,4% dos pacientes com MRONJ associada ao DMAb, apresentaram a doença localizada na mandíbula (27). Watanabe et al., identificou em seu estudo que 58% dos pacientes com MRONJ associada a BF ou DMAb tiveram a mandíbula afetada (28). Por fim, o estudo realizado por Matsui et al relatou que 65,2% dos pacientes com MRONJ associada aos BF e ao DMAb apresentaram a doença também localizada na mandíbula.

No entanto, embora as características clínicas da MRONJ associada aos BF e ao DMAb pareçam ser semelhantes no aspecto geral, quando categorizada por estádios, a similaridade se mostrou reduzida, já que quadros osteonecróticos mais graves parecem ser induzidos por DMAb (28, 29). No estudo realizado por Matsui et al, dos 3 pacientes que desenvolveram MRONJ associada ao DMAb, dois apresentaram a doença no estágio três. Já os pacientes que desenvolveram a MRONJ associada ao BF, houve uma maior distribuição entre os estádios, com menor incidência no estágio 3.

Quando os autores avaliaram a MRONJ associada aos dois medicamentos e tendo como parâmetros as características imagenológicas descritas na literatura encontraram, no cômputo geral, mais semelhanças que distinções, pois não houveram diferenças significativas nos achados imagenológicos entre a MRONJ associada a cada medicação (30).

Embora as características imagenológicas da MRONJ associada aos BF e ao DMAb pareçam ser semelhantes no aspecto geral, quando categorizada por estádios, a similaridade se torna mais evidente. No quadro imagenológico os estádios foram considerados entre 0 e 2, para ambas as medicações, sendo que as características imagenológicas que podem ser vistas entre esses estádios são iguais (30).

### 3.5. ANÁLISE DO RISCO DE VIÉS

Os estudos transversais apresentaram valores de risco de viés baixos a moderados, com valores de 75%, 55,5% e 50%, respectivamente (30,29,28). Os estudos clínicos randomizados apresentaram valores de viés baixos a moderados, 80% e 66,6%, respectivamente (26,27).

## 4 DISCUSSÃO

Esta Scoping Review foi a primeira a demonstrar que as características clínicas e imagenológicas da MRONJ associada aos BF e ao DMAb são semelhantes, podendo ser consideradas como uma única doença. Esta revisão mostra que, a despeito da escassa literatura, há evidências suficientes para afirmação de que não houve diferenças entre os estádios 1 e 2.

A hipótese da existência de diferenças clínicas e imagenológicas estava relacionada ao fato de que os BF e o DMAb são compostos diferentes e apresentam mecanismos de ação distintos. Além disso, também diferem em relação à sua permanência no organismo. Enquanto os BF ficam retidos no osso por meses ou anos, o DMAb é expelido pelo organismo gradualmente a cada mês. Assim podemos considerar que seus efeitos são reversíveis se comparados aos BF (12, 31). Isso sugere que os BF possivelmente tenham um efeito crônico e o DMAb, um efeito agudo. Além disso, o tempo de uso para a indução da MRONJ parece ser menor quando comparado com os BF, o que levaria a suspeitar de uma diferença na apresentação da doença (3, 32-34).

O restrito critério de elegibilidade empregado no presente estudo identificou cinco artigos que compararam características clínicas ou imagenológicas de indivíduos com MRONJ associada aos BF e ao DMAb. Dos estudos incluídos, todos apresentaram características clínicas (26-29) e imagenológicas (30) semelhantes entre a MRONJ associada às duas medicações.

Porém, quando os estudos apresentaram o estadiamento da MRONJ, houve uma redução da semelhança entre ambas as condições, já que parece haver um comportamento mais agressivo nas lesões induzidas por DMAb (26-28). No entanto, essa redução pode ser relativizada à luz das divergências entre os estudos, principalmente relacionadas às abordagens metodológicas e distintos objetivos. Deve-se destacar que a administração dos BF e do DMAb varia de acordo com a necessidade de cada paciente, mesmo dentro de um mesmo estudo. Portanto, as características individuais dos pacientes estudados também devem ser consideradas, pois isto influencia na gravidade e na apresentação da doença.

A mandíbula foi o local mais acometido pela MRONJ, independente da medicação utilizada. Diferenças estruturais existentes entre o complexo maxilomandibular justificam a maior incidência da MRONJ na mandíbula. Desse

modo, aparentemente, as medicações antirreabsortivas não apresentam influência na localização da MRONJ (22, 27, 29).

Ao se considerarem as características imagenológicas, as semelhanças se tornaram mais evidentes. No estudo imagenológico selecionado, os autores demonstraram um risco semelhante do desenvolvimento de cada sinal avaliado para cada tipo de medicação, tais como áreas osteolíticas, de esclerose óssea, alvéolo não cicatrizado, realce da lâmina dura e periostite proliferativa (30).

Revisões da literatura recentes corroboram a semelhança de incidência da MRONJ associada aos BF e ao DMAb (22, 35) e também demonstraram que a mandíbula é o sítio de maior acometimento da MRONJ associadas a ambas as medicações (22, 31, 36, 37). Existem diversos fatores anatômicos e microbiológicos característicos do complexo maxilomandibular que podem ser responsáveis pela ocorrência específica da MRONJ neste sítio (22).

O presente estudo evidenciou uma escassez na literatura de estudos que comparassem as características clínicas e imagenológicas da MRONJ associada aos BF e ao DMAb. O restrito critério de seleção dos artigos resultou em cinco estudos com risco de viés de baixo a moderado, sendo que os dois estudos com maior risco de viés foram estudos transversais (28, 29). Entre os estudos com menor risco de viés, dois foram estudos clínicos randomizados com grande número de pacientes avaliados (26, 27).

Por conseguinte, a heterogeneidade dos estudos selecionados pode ser considerada uma limitação do presente estudo, com a inclusão de dois estudos clínicos randomizados e três estudos transversais (26-30). Os objetivos e as metodologias aplicadas também foram distintos. Em última instância, essas limitações dificultam a comparação dos resultados e dos desfechos. O presente estudo reforça, então, a necessidade de estudos mais padronizados e que, portanto, permitam a análise comparativa. Geralmente a comparação da MRONJ associada a cada uma das drogas foi realizada de forma superficial nos estudos, até mesmo nos ensaios clínicos randomizados (26, 27), uma vez que o foco central desse assunto, e talvez a maior preocupação, consistiu em avaliar a eficácia e a segurança dessas drogas em prevenir eventos relacionados ao esqueleto. Além disso, as características clínicas e imagenológicas foram comparadas separadamente, sendo que as características imagenológicas somente foram analisadas em um estudo, com exames por imagem distintos (30).

A heterogeneidade dos estudos encontrados na literatura em relação a comparação clínica ou imagenológica da MRONJ associada aos BF e ao DMAb, representou uma limitação para a elaboração de uma revisão sistemática sobre o assunto e, dessa forma, justificou o desenvolvimento do trabalho através da metodologia da *scoping review*, que é ampla e permite essa heterogeneidade em relação aos estudos (23). Por meio deste estudo foi possível inferir que a apresentação clínica da MRONJ não é alterada pela droga que a induziu. As sutis diferenças, principalmente relacionadas ao estadiamento e incidência podem estar relacionadas à predisposição individual de cada paciente, bem como à magnitude do trauma provocado e demais fatores de riscos associados, como tempo de uso da medicação, doença de base, doenças sistêmicas, tabagismo, entre outros (34, 38).

## 5 CONCLUSÃO

Esta *scoping review* verificou que a MRONJ associada aos BF e ao DMAb pode ser considerada uma única condição nosológica, refutando assim a hipótese nula baseada em distintos mecanismos de ação das drogas. Portanto, os cinco estudos selecionados, totalizando 7590 pacientes avaliados, demonstraram que as características clínicas e imagenológicas foram semelhantes na MRONJ associada ao uso de BF e DMAb. Mais estudos são necessários para verificar se a MRONJ associada ao DMAb tem comportamento mais agressivo e também para analisar a influência da predisposição individual para o desenvolvimento da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
2. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
3. Rosella D, Papi P, Giardino R. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6: 97-104.
4. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19: 733–759.
5. Ruggiero SL, Dodson DB, Fantasia J, Gooday 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;42: 1938-1956.
6. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev.* 2015;41: 455-464.
7. Delmas PD. Clinical potential of RANKL inhibition for the management of postmenopausal osteoporosis and other metabolic bone diseases. *J Clin Densitom* 2008;11:325–338.
8. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27: 479-487.
9. 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;110:509-516.
10. Cardoso CL, Barros C, Curra C, Fernandes LM, Franzolin SO, Júnior JS, et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent* 2017. 2017: 1-6

11. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27: 489-496.
12. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011;48: 677-692.
13. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:462-466.
14. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:4042-4057.
15. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613-2621.
16. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta,gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res* 1997;12:1358-1367.
17. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:1032-1045.
18. Vargas-Franco JW, Castaneda B, Rédiní F, Gómez DF, Heymann D, Lézot F. Paradoxical side effects of bisphosphonates on the skeleton: What do we know and what can we do? *J Cell Physiol.* 2018;233:5696-5715.
19. Charopoulos I, Orme S, Giannoudis PV. The role and efficacy of denosumab in the treatment of osteoporosis: an update. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10: 205–217.
20. de Castro J, García R, Garrido P. Therapeutic Potential of Denosumab in Patients With Lung Cancer: Beyond Prevention of Skeletal Complications. *Clin Lung Cancer.* 2015;16: 431-446.
21. Lipton A, Smith MR, Ellis GK, Goessl C. Treatment-induced bone loss and fractures in cancer patients undergoing hormone ablation therapy: efficacy and safety of denosumab. *Clin Med Insights Oncol.* 2012;6:287-303.



22. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab.* 2017;35: 6-19.
23. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2003;8:19-32.
24. Briggs, Joana. Joanna Briggs Review's Manual 2014 Edition. Disponível em <http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/reviewersmanual-2014.pdf> Acesso em: 21/05/2018.
25. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Systematic Reviews.* 2015;4(1).
26. Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V., Costa L, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: a analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer* 2014; 22(3): 679-687.
27. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23:1341-1347.
28. Watanabe S, Nakajima K, Mizokami A, Yaegashi H, Noguchi N, Kawashiri S, et al. Bone scan index of the jaw: a new approach for evaluating early-stage anti-resorptive agents-related osteonecrosis. *Ann Nucl Med* 2017; 31: 201-210.
29. Matsui A, Kurihara J, Morishima H, Suzuki H, Sato S, Yamauchi K, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A retrospective survey of a series of patients treated according to the AAOMS guidelines. *J Oral Maxillofac Surg Med Pathol* 2015; 27:757-763.
30. Klingelhofer C, Klingelhofer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol* 2016; 45:1-7.

31. de Oliveira CC, Brizeno LA, de Sousa FB, Mota MR, Alves AP. Osteonecrosis of the jaw induced by receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (Denosumab) - Review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2016; 21: 431-439.
32. Diz P, Lopez-Cedrun JL, Arenaz J, Scully C: Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2012;143: 981e984.
33. Pichardo SE, Kuypers SC, van Merkesteyn JP. Denosumab osteonecrosis of the mandible: a new entity? A case report. *J Cranio Maxillofac Surg* 2013;41: e65e69.
34. Poubel VLDN, Silva CAB, Mezzomo LAM, De Luca Canto G, Rivero ERC. The risk of osteonecrosis on alveolar healing after tooth extraction and systemic administration of antiresorptive drugs in rodents: a systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46:245-256.
35. Boquete-Castro A, Gómez-Moreno G, Calvo-Guirado JL, Aguilar-Salvatierra A, Delgado-Ruiz RA. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27:367-375.
36. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 20: 2-23.
37. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; 41: 694-698.
38. Eleutherakis-Papaiakovou E, Bamias A. Antiresorptive treatment-associated ONJ. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017;26:1-11.

## APÊNDICE

### Apêndice 1 - Estratégia de busca em cada base de dado.

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
PubMed	"Osteonecrosis"[Mesh] OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Osteonecrosis/drug therapy"[Mesh] OR "Osteonecrosis/epidemiology"[Mesh] OR "Osteonecrosis/etiology"[Mesh] OR "Osteonecrosis/metabolism"[Mesh] OR "Osteonecrosis/microbiology"[Mesh] OR "Osteonecrosis/pathology"[Mesh] OR "Osteonecrosis/physiopathology"[Mesh] OR Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and histology"[Mesh] OR "Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis"[Mesh] OR "Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/epidemiology"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology"[Mesh] OR "Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw/metabolism"[Mesh] OR "Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the Jaw/microbiology"[Mesh] OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of	2306

	<p>the Jaw/pathology"[Mesh] OR  "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of  the Jaw/physiopathology"[Mesh] OR  "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of  the Jaw"  AND  "Denosumab/adverse effects"[Mesh] OR  "denosumab"[MeSH Terms] OR  "denosumab"[All Fields] OR "prolia"[All Fields]  OR "xgeva"[All Fields] OR "AMG 162"[All  Fields] OR "denosumab"[MeSH Terms] OR  "denosumab"[All Fields] OR "anti-rankl"[All  Fields] OR "anti-rankl antibody"[All Fields] OR  "Diphosphonates"[Mesh] OR  "Diphosphonates/adverse effects"[Mesh] OR  bisphosphonates OR alendronate OR  alendronate sodium OR Fosamax OR mk217  OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate  sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse  effects"[Mesh] OR risedronate OR "risedronic  acid" OR Actonel OR atelvia  AND  "Jaw/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Jaw/drug  effects"[Mesh] OR "Jaw/pathology"[Mesh] OR  Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary  Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR  mandible OR maxilla</p>	
--	---	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
Cochrane (Trials)	Osteonecrosis OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging" OR "Osteonecrosis/drug therapy" OR "Osteonecrosis/epidemiology" OR	115

	<p>"Osteonecrosis/etiology" OR</p> <p>"Osteonecrosis/metabolism" OR</p> <p>"Osteonecrosis/microbiology" OR</p> <p>"Osteonecrosis/pathology" OR</p> <p>"Osteonecrosis/physiopathology" OR</p> <p>Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and histology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnostic imaging" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/epidemiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/metabolism" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/microbiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/pathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/physiopathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" in Title, Abstract, Keywords AND "Denosumab/adverse effects" OR denosumab OR prolia OR xgeva OR "AMG 162" OR "anti-rankl" OR "anti-rankl antibody" OR Diphosphonates OR "Diphosphonates/adverse effects" OR bisphosphonates OR alendronate OR alendronate sodium OR Fosamax OR</p>	
--	--	--

	<p>mk217 OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse effects" OR risedronate OR "risedronic acid" OR Actonel OR atelvia in Title, Abstract, Keywords AND "Jaw/diagnostic imaging" OR "Jaw/drug effects" OR "Jaw/pathology" OR Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR mandible OR maxilla in Title, Abstract, Keywords in Trials'</p>	
--	--	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
Scopus	<p>( TITLE-ABS-KEY (Osteonecrosis OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging" OR "Osteonecrosis/drug therapy" OR "Osteonecrosis/epidemiology" OR "Osteonecrosis/etiology" OR "Osteonecrosis/metabolism" OR "Osteonecrosis/microbiology" OR "Osteonecrosis/pathology" OR "Osteonecrosis/physiopathology" OR Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and histology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnostic imaging" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the</p>	761

	<p>Jaw/epidemiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/metabolism" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/microbiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/pathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/physiopathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw" ) AND TITLE-ABS-KEY ("Denosumab/adverse effects" OR denosumab OR prolia OR xgeva OR "AMG 162" OR "anti-rankl" OR "anti-rankl antibody" OR Diphosphonates OR "Diphosphonates/adverse effects" OR bisphosphonates OR alendronate OR alendronate sodium OR Fosamax OR mk217 OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse effects" OR risedronate OR "risedronic acid" OR Actonel OR atelvia ) AND TITLE-ABS-KEY ("Jaw/diagnostic imaging" OR "Jaw/drug effects" OR "Jaw/pathology" OR Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR mandible OR maxilla ) )</p>	
--	--	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
Web of Science	<p>Tópico: (Osteonecrosis OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging" OR "Osteonecrosis/drug therapy" OR</p>	1752

"Osteonecrosis/epidemiology"	OR	
"Osteonecrosis/etiology"	OR	
"Osteonecrosis/metabolism"	OR	
"Osteonecrosis/microbiology"	OR	
"Osteonecrosis/pathology"	OR	
"Osteonecrosis/physiopathology"	OR	
Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and histology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnostic imaging" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/epidemiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/metabolism" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/microbiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/pathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/physiopathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw") AND Tópico: ("Denosumab/adverse effects" OR denosumab OR prolia OR xgeva OR "AMG 162" OR "anti-rankl" OR "anti-rankl antibody" OR Diphosphonates OR "Diphosphonates/adverse effects" OR bisphosphonates OR alendronate	OR	



	<p>alendronate sodium OR Fosamax OR mk217 OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse effects" OR risedronate OR "risedronic acid" OR Actonel OR atelvia) AND Tópico: ("Jaw/diagnostic imaging" OR "Jaw/drug effects" OR "Jaw/pathology" OR Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR mandible OR maxilla)</p> <p>Tempo estipulado: Todos os anos. Índices: SCI-EXPANDED, SSCI, A&amp;HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.</p>	
--	---	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
BVS (Portuguese and Spanish)	<p>tw:(osteonecrose OR osteonecrosis OR "osteonecrose da arcada osseodentária associada a difosfonatos" OR "osteonecrosis de los maxilares asociada a difosfonatos")) AND (tw:(denosumab OR "ácido etidróico" OR "ácido etidróico" OR alendronato OR "risedronato sódico")) AND (tw:(maxilares OR "arcada ósseodentária" OR mandíbula))</p>	23 LILACS (13) IBECs (10)

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
ProQuest	<p>all(Osteonecrosis OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging" OR "Osteonecrosis/drug therapy" OR "Osteonecrosis/epidemiology" OR "Osteonecrosis/etiology" OR "Osteonecrosis/metabolism" OR "Osteonecrosis/microbiology"</p>	25

	<p>"Osteonecrosis/pathology" OR  "Osteonecrosis/physiopathology" OR  Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone  Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated  Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and  histology" OR "Bisphosphonate-Associated  Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis" OR  "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of  the Jaw/diagnostic imaging" OR  "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of  the Jaw/drug therapy" OR "Bisphosphonate-  Associated Osteonecrosis of the  Jaw/epidemiology" OR "Bisphosphonate-  Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology"  OR "Bisphosphonate-Associated  Osteonecrosis of the Jaw/metabolism" OR  "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of  the Jaw/<u>microbiology</u>" OR "Bisphosphonate-  Associated Osteonecrosis of the  Jaw/pathology" OR "Bisphosphonate-  Associated Osteonecrosis of the  Jaw/physiopathology" OR "Bisphosphonate-  Associated Osteonecrosis of the Jaw") AND  all("Denosumab/adverse effects" OR  denosumab OR prolia OR xgeva OR "AMG  162" OR "anti-rankl" OR "anti-rankl antibody"  OR Diphosphonates OR  "Diphosphonates/adverse effects" OR  bisphosphonates OR alendronate OR  alendronate sodium OR Fosamax OR mk217  OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate  sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse  effects"OR risedronate OR "risedronic acid"</p>	
--	--	--

	OR Actonel OR atelvia) AND all("Jaw/diagnostic imaging" OR "Jaw/drug effects" OR "Jaw/pathology" OR Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR mandible OR maxilla)	
--	--	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
Open Grey	(Osteonecrosis OR "Osteonecrosis/diagnostic imaging" OR "Osteonecrosis/drug therapy" OR "Osteonecrosis/epidemiology" OR "Osteonecrosis/etiology" OR "Osteonecrosis/metabolism" OR "Osteonecrosis/microbiology" OR "Osteonecrosis/pathology" OR "Osteonecrosis/physiopathology" OR Osteonecroses OR "Bone Necrosis" OR "Bone Necroses" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/anatomy and histology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnosis" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/diagnostic imaging" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/drug therapy" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/epidemiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/etiology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/metabolism" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/microbiology" OR "Bisphosphonate-	13

	<p>Associated Osteonecrosis of the Jaw/pathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw/physiopathology" OR "Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw") AND ("Denosumab/adverse effects" OR denosumab OR prolia OR xgeva OR "AMG 162" OR "anti-rankl" OR "anti-rankl antibody" OR Diphosphonates OR "Diphosphonates/adverse effects" OR bisphosphonates OR alendronate OR alendronate sodium OR Fosamax OR mk217 OR "mk-217" OR "mk 217" OR "risedronate sodium" OR "Risedronate Sodium/adverse effects"OR risedronate OR "risedronic acid" OR Actonel OR atelvia) AND ("Jaw/diagnostic imaging" OR "Jaw/drug effects" OR "Jaw/pathology" OR Maxillas OR "Maxillary Bone" OR "Maxillary Bones" OR Maxillae OR jaw OR jaws OR mandible OR maxilla)</p>	
--	--	--

Base de dados	Busca 2018-01-03	Referências
Google Scholar	(Osteonecrosis OR Bone Necrosis OR "Medication-Associated Osteonecrosis of the Jaw") AND (denosumab OR prolia OR xgeva OR AMG 162 OR anti-rankL) AND (jaw OR maxilla OR maxillary OR "Maxillary bone" OR mandible)	1160

## Apêndice 2 - Artigos excluídos e razão para exclusão (n= 47).

<b>Autor, ano</b>	<b>Razão para exclusão</b>
Aghaloo <i>et al.</i> , 2010	1
Brown <i>et al.</i> , 2011	1
Cardona Torjada <i>et al.</i> , 2014	1
Cardoso <i>et al.</i> , 2017	7
Corraini <i>et al.</i> , 2017	5
Costa, <i>et al.</i> , 2013	1
Dupic <i>et al.</i> , 2015	1
Etzelsdorfer <i>et al.</i> , 2012	1
Fizazi <i>et al.</i> , 2011	5
Fusco <i>et al.</i> , 2014	1
Fusco <i>et al.</i> , 2017	1
Fusco <i>et al.</i> 2015	1
Fusco <i>et al.</i> , 2011	1
Gambino <i>et al.</i> , 2017	5
Glennane <i>et al.</i> , 2012	1
Grisar <i>et al.</i> , 2016	7
Hasegawa <i>et al.</i> , 2017	5
Henry <i>et al.</i> , 2011	6
Hoefert <i>et al.</i> , 2014	7
Hoefert <i>et al.</i> , 2016	8
Kim <i>et al.</i> , 2015	10
Loyson <i>et al.</i> , 2017	10
Martins, <i>et al.</i> , 2017	9
Migliorati, <i>et al.</i> , 2009	1
Miller <i>et al.</i> , 2016	1
Niibe <i>et al.</i> , 2015	10
Ogura <i>et al.</i> , 2017	1

Rachner <i>et al.</i> , 2013	9
Richardson <i>et al.</i> , 2011	12
Ristow <i>et al.</i> , 2014	10
Roux <i>et al.</i> , 2014	1
Scagliotti <i>et al.</i> , 2012	5
Stopeck <i>et al.</i> , 2010	5
Stopeck <i>et al.</i> , 2010	6
Stopeck <i>et al.</i> , 2010	1
Sugyama <i>et al.</i> , 2015	1
Weeda <i>et al.</i> , 2006	12
Xue <i>et al.</i> , 2015	10
Yarom <i>et al.</i> , 2017	1
Yazdi <i>et al.</i> , 2015	10
Zavras <i>et al.</i> , 2012	5
Zhang <i>et al.</i> , 2015	1
Os autores não foram listados 2011	1
Os autores não foram listados 2006	11
Os autores não foram listados 2014	11
Os autores não foram listados 2012	11
Os autores não foram listados 2012	11

- 1- Revisão, cartas, relato de caso, series de caso, diretrizes, opiniões pessoais, capítulos de livro, painéis, resumos editoriais e de conferências (n= 20);
- 2- Estudos que evidenciam osteonecrose em outras partes do esqueleto (n= 0);
- 3- Estudos que retratam doenças genéticas (n= 0);
- 4- Estudos que retratam o tratamento da ARONJ (n= 0);
- 5- Estudos que não relatam características clínicas e imagiológicas (n= 7);
- 6- Estudos in vitro (n= 2);
- 7- Estudos que relatam apenas bifosfonatos ou apenas denosumab (n=3);
- 8- Estudos experimentais com modelo animal (n=1);
- 9- Estudos que a ONJ não foi desenvolvida (n=2);

10-Estudos que não comparam ONJ induzida pelas medicações (n= 5);

11-Estudos sem autor e sem acesso (n= 4);

12-Sem acesso (n= 2)

### Referências:

1. Aghaloo, T. L., et al. (2010). Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 68(5): 950-63.
2. Brown, J. E., et al. (2011). Incidence and outcomes of osteonecrosis of the jaw from an integrated analysis of three pivotal randomized double-blind, double-dummy phase 3 trials comparing denosumab and zoledronic acid for treatment of bone metastases in advanced cancer patients or myeloma. *Bone* 48(1): S18-19.
3. Cardona Torjada, F., et al. (2014). Oral bisphosphonates, denosumab and osteonecrosis of the jaws. *Sociedade Espanhola de Medicina de Família y comunitária* 47(5): 319-20.
4. Cardoso C. L., et al. (2017) Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *International Journal of Dentistry* vol 2017:1-6.
5. Corraini, P., et al. (2017). Osteonecrosis of the jaw and survival of patients with cancer: a Nationwide cohort study in Denmark. *J Cancer Medicine* 6(10): 2271-77.
6. Costa, L., et al. (2013). Denosumab and zoledronic acid treatment in patients with genitourinary cancers and bone metástases. *Journal of clinical oncology* 31(15).
7. Dupic, G., et al (2015). Bisphosphonate and denosumab-related osteonecrosis of the jaw: Epidemiology, diagnosis and management. *Bull Cancer* 102(12): 1010-9.
8. Etzelsdorfer, M., et al. (2012). Osteonecrosis of the jaws in osteoporosis after aledronate and denosumab. *Oral Dis.* 18(0): 38.
9. Fizazi, K., et al. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomized, double-blind study. *Lancet* 377(9768): 813-22.

10. Fusco, V., et al. (2014). Osteonecrosis of the jaw (ONJ) in renal cell cancer patients after treatment including zoledronic acid or denosumab. Supportive care in câncer 22(7): 1737-8.
11. Fusco, V., et al. (2017). Medication-Related Osteonecrosis of JAW (MR-ONJ) After Bisphosphonates, Denosumab and other Drugs in Advanced Cancer Patients: Recent Experience Data from Rete Oncologica Piemonte Valle D'aosta (North-Western Italy Cancer Network). Annals of oncology 28(6): S6.
12. Fusco, V., et al. (2015). Osteonecrosis of jaw (ONJ) with and without bone exposure in patients receiving antiangiogenic agents (+/- bisphosphonates or denosumab). Annals of Oncology 26 (Supplement 6): vi114–vi122
13. Fusco, V., et al. (2011). Osteonecrosis of the jaw after zoledronic acid and denosumab. Journal of clinical oncology 29(17): 521-2.
14. Gambino, A., et al (2017). Osteonecrosis of jaw (ONJ) after antiresorptive treatment (bisphosphonates, denosumab) of cancer-treatment induced bone loss (CTIBL): a negligible risk? Annals of Oncology 28(6): 1.
15. Glennane, A., et al. (2012). An integrated analysis of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events (sres) in patients with bone metastases (BMS) secondary to solid tumours. Journal of oncology pharmacy practice 18(0): 21-22.
16. Grisar, K., et al. (2016). Osteoradionecrosis and medication-related osteonecrosis of the jaw: similarities and differences. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 45(12): 1592-1599.
17. Hasegawa, T., et al. (2017). A multicenter retrospective study of the risk factors associated with medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients receiving oral bisphosphonate therapy: can primary wound closure and a drug holiday really prevent MRONJ?. Osteoporos Int 28(8): 2465-2473.
18. Henry, D. H., et al. (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology 29(9): 1125-32.
19. Hoefert, S., et al (2014). Zoledronate but not denosumab suppresses macrophagic differentiation of THP-1 cells. An aetiologic model of



- bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Oral Invest* 19(6): 1307-18.
20. Hoefert, S., et al (2016). Effect of bisphosphonates on macrophagic THP-1 cell survival in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 121(3): 222-32.
  21. Kim, J. W., et al. (2015). Animal model for Medication-related Osteonecrosis of the Jaw with Precedent Metabolic Bone Disease. *Bone* 81(0): 442-8.
  22. Loyson T, et al (2017). Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated sequentially with bisphosphonates and denosumab. *Acta Clin Belg* 2018 Apr;73(2): 100-109.
  23. Martins, A. S., et al (2017). Relevant Factors for Treatment Outcome and Time to Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws – A Retrospective Cohort Study *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 45(10): 1736-1742.
  24. Migliorati, CA, et al. (2009). New oncology drugs and osteonecrosis of the jaw (ONJ). *The Journal of the Tennessee Dental Association* 89(4): 36-8
  25. Miller, P., et al (2016). A randomized double-blind study of denosumab (DMAb) compared with zoledronic acid (ZOL) in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonates. *J Clin Endocrinol Metab* 101(8): 3163-70.
  26. Niibe, K., et al. (2015). Osteonecrosis of the Jaw in patients with dental prostheses being treated with bisphosphonates or denosumab. *Journal of prosthodontic research* 59(1): 3-5.
  27. Ogura, I., et al. (2017). Characteristic Multimodal Imaging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Comparison Between Oral and Parenteral Routes of Medication Administration. *Journal of Radiology* 82(15): 551-560.
  28. Rachner, T., et al. (2013). Osteonecrosis of the Jaw After Osteoporosis Therapy With Denosumab Following Long-term Bisphosphonate Therapy. *Mayo clinic proceedings* 88(4): 418-19.
  29. Richardson, G., et al. (2011). Comparison of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases from solid tumors. *Asia-pacific journal of clinical oncology* 7(0): 91.
  30. Ristow, C., et al. (2014). Effect of antiresorptive drugs on bony turnover in the jaw: denosumab compared with bisphosphonates. *The British journal of oral & maxillofacial surgery* 52(4): 308- 313.

31. Roux, C., et al. (2014). Denosumab compared with risedronate in postmenopausal women suboptimally adherent to alendronate therapy: Efficacy and safety results from a randomized open-label study. *Bone* 58(0): 48-54.
32. Scagliotti, G. V., et al. (2014). Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *Journal of thoracic oncology* 7(12): 1823-1029.
33. Stopeck, A., et al. (2010). Abstract P6-14-01: Effect of Denosumab Versus Zoledronic Acid Treatment in Patients with Breast Cancer and Bone Metastases: Results from the Extended Blinded Treatment Phase. *Cancer research* 70(24).
34. Stopeck A., et al. (2010). Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *J Clin Oncol* 28(35): 5132-5139.
35. Stopeck, A., et al. (2010). Osteonecrosis of the Jaw After Zoledronic Acid and Denosumab Treatment Reply. *Journal of Clinical Oncology* 29(17):523-24.
36. Suguyama, T., et al (2015). Copper accumulation in the sequestrum of medication-related osteonecrosis of the jaw 3(0):40-47.
37. Weeda, LW., et al. (2016). Drug induced osteonecrosis of the jaws. *Journal: The Journal of the Tennessee Dental Association* 86(2): 18-19.
38. Xue, F., et al (2015). Incidence Rate of Potential Osteonecrosis of the Jaw Among Women with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Prolia or Bisphosphonates. *Arthritis e Rheumatology* 67(10): 1.
39. Yarom, N., et al. (2017). Rapid onset of osteonecrosis of the jaw in patients switching from bisphosphonates to denosumab *Oral Medicine* 125(1): 27-19.
40. Yazdi, PM., et al. (2015). Dentoalveolar trauma and minor trauma as precipitating factors for medication-related osteonecrosis of the jaw (ONJ): a retrospective study of 149 consecutive patients from the Copenhagen ONJ Cohort. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 119 (4): 416-422.
41. Zavras, A., I., et al. (2012). Pharmacogenetics to screen for drug-induced osteonecrosis of the jaw 13(9): 985-987.
42. Zhang, X., et al. (2015). Osteonecrosis of the Jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). 31(2): 336-40.

43. SEM AUTOR. (2011). Osteoporosis medications and your dental health. *Journal of the American Dental Association* 142(11): 1320.
44. SEM AUTOR. (2006). Osteoporosis drugs and jaw problems. Weighing your risks. *Mayo Clin Health Lett* 24(12): 6.
45. SEM AUTOR (2014). Osteoporosis drugs linked to jawbone destruction. *J Calif Dent Assoc.* 42(7): 435.
46. SEM AUTOR (2012). Denosumab and bone metastases. No better than a bisphosphonate. *Prescrire Int.* 21(130): 204-206.
47. SEM AUTOR (2007). Complications & side effects. Benefits of bone drugs appear to outweigh risks. *TreatmentUpdate* 19(4): 7-8.

Apêndice 3 - Risco de viés avaliado por ferramentas de avaliação crítica Meta Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (MAStARI). O risco de viés foi categorizado como alto quando o estudo atingiu o escore de 50% "sim", moderado quando o estudo atingiu 50% a 69% "sim" e baixo quando o estudo atingiu mais de 70% "sim".

Estudos Transversais.

Question	Included Studies / Answer*		
	Klingelhoffer et al, 2016	Matsui e al, 2015	Watanabe et al, 2016
1. Is sample representative of patients in the population as a whole?	Y	Y	Y
2. Are the patients at a similar point in the course of their condition/illness?	Y	N	N
3. Has bias been minimised in relation to selection of cases and of controls?	U	N	Y
4. Are confounding factors identified and strategies to deal with them stated?	U	Y	U
5. Are outcomes assessed using objective criteria?	Y	Y	N
6. Was follow up carried out over a sufficient time period?	Y	N	U
7. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	NA	N	NA
8. Were outcomes measured in a reliable way?	Y	Y	Y
9. Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y	Y
% yes/risk	75	55,5	50

\*Y=Yes, N=No, U=Unclear, NA=Not applicable

## Estudios Randomizados.

Question	Included Studies / Answer*	
	Henry et al, 2014	Saad et al, 2011
1. Was the assignment to treatment groups truly random?	Y	Y
2. Were participants blinded to treatment allocation?	Y	Y
3. Was allocation to treatment groups concealed from the allocator?	Y	Y
4. Were the outcomes of people who withdrew described and included in the analysis?	Y	NA
5. Were those assessing outcomes blind to the treatment allocation?	Y	N
6. Were the control and treatment groups comparable at entry?	N	U
7. Were groups treated identically other than for the named interventions?	N	N
8. Were outcomes measured in the same way for all groups?	Y	Y
9. Were outcomes measured in a reliable way?	Y	Y
10. Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y
% yes/risk	80	66,6

\*Y=Yes, N=No, U=Unclear, NA=Not applicable