


ETIOPATOGENIA E TRATAMENTO DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR MEDICAMENTOS: ASPECTOS ESSENCIAIS AO DENTISTA

Etiopathogenesis and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: essential aspects for the dentist

Access this article online	
Quick Response Code:	Website: https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/62760
	
	DOI: 10.22409/ijosd.v1i66.62760

Autor:

Gabriel Bassan Marinho Maciel

Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brasil.

Instituição na qual o trabalho foi realizado: Universidade Federal de Santa Maria.

Endereço para correspondência: Rua Álvaro Hoppe, nº 60, Bairro Camobi, CEP 97105410 – Santa Maria, RS, Brasil
Telefone: 559981782880

E-mail para correspondência: gabrielbmmaciell@yahoo.com.br

RESUMO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) caracteriza-se por exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de fístula intra ou extraoral, em região maxilofacial, e que não cicatriza dentro de oito semanas. A MRONJ é uma condição rara e debilitante que pode causar dor, disfagia e odor desagradável na cavidade oral, afetando pacientes com histórico ou sob uso contínuo de terapia antirreabsortiva, isolada ou associada a imunomoduladores ou drogas antiangiogênicas, mas sem histórico de radioterapia nos maxilares. O objetivo desta revisão narrativa de literatura é



compilar os principais aspectos sobre a etiopatogenia da MRONJ e as opções terapêuticas disponíveis. A etiologia da MRONJ é multifatorial, complexa, e não está totalmente compreendida, não havendo um tratamento definitivo, mas diversas modalidades terapêuticas que visam o controle da dor e da progressão da osteonecrose. Conclui-se com essa revisão que o entendimento da etiopatogenia da MRONJ pelo cirurgião-dentista lhe permite adotar medidas preventivas, bem como o conhecimento das modalidades terapêuticas disponíveis lhe possibilita oferecer o manejo adequado para seu paciente, conforme o estágio da doença.

Palavras-chave: Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos; Ácido Zoledrônico; Patologia Bucal.

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is characterized by exposed bone or bone that can be probed through an intra or extraoral fistula, in the maxillofacial region, which does not heal within eight weeks. MRONJ is a rare and debilitating condition that can cause pain, dysphagia and unpleasant odor in the oral cavity, affecting patients with a history or continuous use of antiresorptive therapy, alone or associated with immunomodulators or antiangiogenic drugs, but without a history of radiotherapy to the jaws. The aim of this narrative literature review is to compile the main aspects about the etiopathogenesis of MRONJ and the available therapeutic options. The etiology of MRONJ is multifactorial, complex, and is not fully understood, with no definitive treatment, but several therapeutic modalities that aim to control pain and the progression of osteonecrosis. It is concluded from this review that the understanding of the etiopathogenesis of MRONJ by the dental surgeon allows him to adopt preventive measures, as well as the knowledge of the therapeutic modalities available allows him to offer the appropriate management for his patient, depending on the stage of the disease.

Keywords: Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw; Zoledronic Acid; Pathology, Oral.

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ) é definida como exposição óssea ou osso que pode ser sondado através de fístula intraoral ou extraoral, em região maxilofacial, e que não cicatriza em oito semanas. A MRONJ é uma condição rara e severa que pode causar dor, disfagia

e odor desagradável na cavidade oral, afetando pacientes com histórico ou sob uso contínuo de terapia antirreabsortiva, isolada ou associada a imunomoduladores ou a drogas antiangiogênicas, mas sem histórico de tratamento radioterápico nos maxilares. A etiologia da MRONJ é complexa e não está totalmente elucidada, não havendo um tratamento definitivo (RUGGIERO et al., 2022).

O desencadeamento de MRONJ envolve a perturbação do processo de renovação óssea por medicamentos antirreabsortivos, especialmente os bisfosfonatos, associada a um trauma, principalmente a extração dentária. Cerca de 52% a 61% dos pacientes com MRONJ têm histórico de extração dentária, com o risco sendo 16 vezes maior após esse procedimento (KHAN et al., 2015). Ademais, a infecção e o processo inflamatório local parecem contribuir de maneira significativa nesse processo (SOUTOME et al., 2018). Há influência também de disfunções imunológicas em pacientes de câncer com metástases ósseas ou mieloma múltiplo, os quais apresentam o maior risco de MRONJ, com a incidência/prevalência variando entre 1% e > 20% (BEDOGNI et al., 2024), assim como há indícios de participação de fatores genéticos e de toxicidade aos tecidos moles orais (RUGGIERO et al., 2022).

Tendo em vista a etiologia multifatorial dessa severa doença, a qual possui diferentes hipóteses, assim como o fato de não haver um tratamento definitivo, e sim uma ampla variedade de estratégias de manejo, o objetivo desta revisão narrativa de literatura é sintetizar os principais aspectos sobre o desenvolvimento de MRONJ e as opções terapêuticas disponíveis.

METODOLOGIA

Uma estratégia de busca combinando os termos *mesh* “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”, “Causality” e “Therapeutics”, e seus respectivos *entry terms*, juntamente dos termos livres “etiopathogenesis”, “MRONJ” e “BRONJ”, foi aplicada nas bases de dados Pubmed, Embase, Lilacs e Cochrane, sem restrição quanto ao tipo de estudo.

REVISÃO DE LITERATURA

Etiopatogenia

A etiopatogenia da MRONJ não é completamente compreendida; é multifatorial, envolvendo condições sistêmicas e locais (Fig.1) (KIM et al., 2022). O principal fator de risco sistêmico é a exposição aos medicamentos antirreabsortivos

bisfosfonatos e inibidores do ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANKL) utilizados no manejo de distúrbios do metabolismo ósseo. Esses fármacos desempenham papel central na etiologia da MRONJ bloqueando a remodelação dos ossos (RUGGIERO et al., 2022).

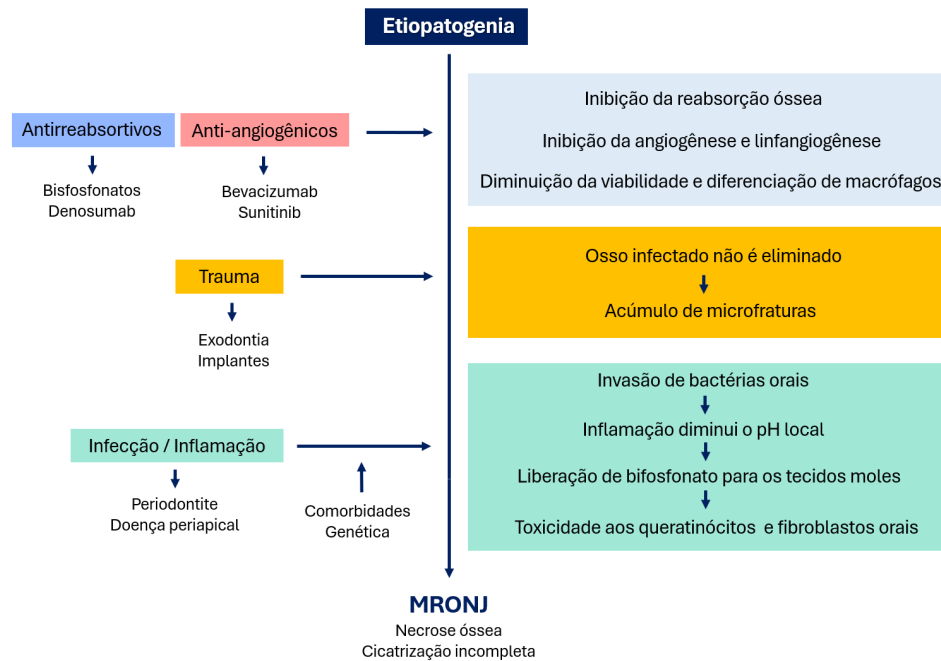


Figura 1 – Fluxograma das hipóteses propostas para a etiopatogenia da MRONJ. Fatores de risco estão à esquerda da linha central e o seu papel sugerido na doença está à direita. Fonte: autores

A remodelação óssea depende de interações entre diferentes tipos celulares: os osteoclastos, células responsáveis pela reabsorção tecidual, e os osteoblastos, os quais depositam osteóide (MACIEL et al. 2023). Os bisfosfonatos agregam-se ao tecido ósseo e são incorporados pelos osteoclastos, nos quais geram diversas alterações intracelulares que, em última instância, causam sua apoptose. Com diminuição dos osteoclastos, eleva-se a densidade mineral e a resistência à fraturas. A maior parte dos eventos de MRONJ é ligada ao ácido zoledrônico, um bisfosfonato nitrogenado com forte potencial antirreabsortivo e reconhecido efeito antiangiogênico (AGHALOO et al., 2015; ERVOLINO et al., 2019).

O denosumab, por sua vez, é um anticorpo monoclonal IgG2 que age similar à molécula endógena OPG inibindo a ligação do RANKL com seu receptor RANK nas células precursoras de osteoclastos, o que impede a formação, atividade e sobrevivência dos osteoclastos (ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020). Medicamentos antiangiogênicos, como os inibidores de VEGF (Bevacizumab) e os inibidores das tirocina-quinases (Sunitinib), também estão associados ao

desenvolvimento de MRONJ e, se concomitantes aos antirreabsortivos, aumentam o risco da doença (NIFOSÌ et al., 2019; ALDHALAAN; BAQAIS; AL-OMAR, 2020).

O principal fator de risco local para a MRONJ é a exodontia (RUGGIERO et al., 2022), sendo a mandíbula mais afetada que a maxila, particularmente em regiões de pré-molares e molares (ERVOLINO et al., 2019). Foi proposto que, logo após um trauma, a inibição da remodelação óssea dificultaria a eliminação do osso infectado, permitindo assim o acúmulo de microfraturas (MACIEL et al., 2024). Ademais, a presença de um processo inflamatório no sítio de extração, como doença periodontal e/ou periapical, tem sido considerada importante para a MRONJ, tendo em vista que infecção bacteriana é um achado frequente nesses pacientes e a incidência da doença reduz após a melhora da higiene oral. Foi proposto que a inflamação local acidifica o microambiente liberando moléculas de bisfosfonatos para os tecidos moles orais, onde exercem toxicidade aos queratinócitos e fibroblastos, atrasando a cicatrização do alvéolo e favorecendo a exposição óssea (MACIEL et al., 2024).

A etiopatogenia da MRONJ parece ser influenciada também por disfunções imunes, uma vez que indivíduos com sistema imunológico comprometido têm risco aumentado da doença, com ou sem exposição a agentes antirreabsortivos (RUGGIERO et al., 2022). Os bifosfonatos estão associados a uma aceleração da produção das citocinas pró-inflamatórias TNF- α , INF- γ e IL-1 β , assim como parecem diminuir a viabilidade celular e a diferenciação de macrófagos, dificultando com isso a remoção de microrganismos e cicatrização de feridas (MACIEL et al., 2024). Também são fatores de risco para o desencadeamento de MRONJ a quimioterapia para tumores malignos, o uso de corticosteroides, tabaco, doenças cardiovasculares e diabetes (KAWAHARA; KUROSHEMA, 2021).

Tratamento

A MRONJ ainda não apresenta um tratamento padrão, mas um manejo que varia conforme o estágio clínico da doença e o sítio afetado, para as terapias cirúrgicas (Fig.2). Esse manejo tem como meta o controle da sintomatologia dolorosa, da infecção e do avanço da necrose óssea (NICOLATOU-GALITIS et al., 2019). A Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS) recomenda para os pacientes no estágio “em risco” apenas orientações do potencial de desenvolvimento de MRONJ e da necessidade de boa higiene oral. Caso esse paciente note qualquer sinal ou sintoma atípico, precisa procurar atendimento o quanto antes (ROSELLA et al., 2016; KAWAHARA; KUROSHEMA, 2021).

No estágio 0, no qual não há nenhum sinal clínico de exposição óssea, mas há sinais não específicos e/ou alterações radiográficas, é indicada antisepsia, emprego de analgésicos e antibióticos. Como estímulo auxiliar para o aumento de vasos sanguíneos, linfáticos e de osteoblastos, o laser de baixa potência é uma alternativa interessante (ROSELLA et al., 2016; NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

MRONJ estágio 1 representa o paciente com exposição óssea assintomática, para o qual recomenda-se a limpeza do sítio exposto com antissépticos e o seu recobrimento com uma pasta adesiva três vezes ao dia (ROSELLA et al., 2016). É importante destacar que procedimentos cirúrgicos para remoção de osso necrótico podem ser recomendados com o intuito de amenizar o trauma dos tecidos moles (KAWAHARA; KUROSHIMA, 2021).

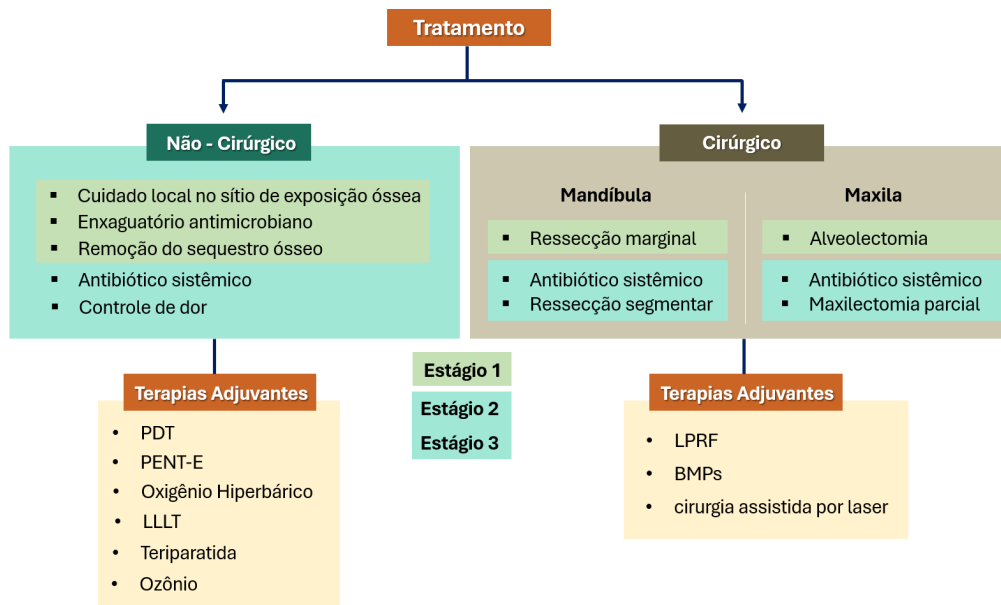


Figura 1 – Fluxograma das estratégias de tratamento para MRONJ. O manejo não-cirúrgico da MRONJ envolve o uso de antibiótico sistêmico e controle da sintomatologia dolorosa. Terapias adjuvantes podem ser associadas, como a terapia fotodinâmica (PDT), pentoxifilina e alfa-tocoferol (PENT-E), oxigênio hiperbárico, terapia com laser de baixa intensidade (LLLT), o análogo do PTH teriparatida e ozônio. O tratamento cirúrgico varia conforme o sítio e estágio da lesão: pacientes com MRONJ estágio 1, em mandíbula, a ressecção marginal é indicada para casos localizados acima do canal neurovascular; em maxila, a alveolectomia é indicada quando a lesão está abaixo do seio maxilar; MRONJ estágios 1 e 2, são tratados com antibiótico sistêmico e ressecção segmentar da mandíbula ou maxilectomia parcial. Procedimentos cirúrgicos podem ser associados ainda à Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (LPRF), fatores de crescimento (BMPs) e o emprego de cirurgia assistida por laser. Fonte: autores.

O estágio 2 é caracterizado por osso exposto dolorido e inflamado, além de infecção nos tecidos moles, sendo sugerida antibioticoterapia e desbridamento

superficial do osso, assim como as mesmas recomendações do estágio 1 (ROSELLA et al., 2016). Por sua vez, no estágio 3, definido como o estágio 2 mais avanço da necrose para além do osso alveolar, são indicados antibióticos sistêmicos ou em enxaguatórios bucais, associado ao controle da sintomatologia (KAWAHARA; KUROSHIMA, 2021). Os casos mais graves são manejados com osteotomia marginal ou segmentar (ROSELLA et al., 2016).

As abordagens conservadoras de tratamento, ou não-cirúrgicas, correspondem à manutenção da higiene bucal, à eliminação de infecções dentais e periodontais, o uso de enxaguatórios antibacterianos e de antibioticoterapia sistêmica (NICOLATOU-GALITIS et al., 2019). Entretanto, quando comparadas às abordagens cirúrgicas conservadoras e extensas, essas apresentam uma vantagem quanto a melhora da taxa de cura de MRONJ (RUPEL et al. 2014).

Recentemente, terapias adjuvantes focadas em melhorar o processo de cicatrização e assim otimizar as abordagens conservadoras e cirúrgicas tem ganho destaque (GOVAERTS et al., 2020). Os mais utilizados são a terapia de oxigenação hiperbárica (HBO), que aumenta a sinalização para remodelação óssea; a terapia com laser de baixa intensidade (LLLT), a qual estimula a proliferação celular e a formação óssea; a Fibrina Rica em Leucócitos e Plaquetas (LPRF) e as suas variações Fibrina Rica em Plaquetas (PRF), Plasma Rico em Plaquetas (PRP) ou Plasma Rico em Leucócitos e Plaquetas (LPRP), que melhoram a cicatrização óssea; Emprego de ozônio para estimular o sistema antioxidante e aumentar a concentração de hemácias e hemoglobina (GOVAERTS et al., 2020); a técnica cirúrgica guiada por fluorescência, a qual auxilia o desbridamento tornando o osso necrótico mais evidente; a teriparatida, um análogo sintético do paratormônio (PTH) para reativar a formação óssea mediante estímulo de osteoblastos e osteoclastos; pentoxifilina e o tocoferol (PENTO) melhoram a cicatrização das lesões da MRONJ (GOVAERTS et al., 2020).

DISCUSSÃO

Os sinais e sintomas da MRONJ mais descritos são dor, eritema, ulceração, supuração, parestesia, mobilidade dental não relacionada às doenças periodontais, e anestesia do ramo associado do nervo trigêmeo (KHAN et al., 2014). Vale ressaltar que a sintomatologia pode ocorrer ainda sem exposição óssea (NICOLATOU-GALITIS et al., 2019).

A etiopatogenia exata da MRONJ ainda não foi estabelecida, tendo em vista ser uma patologia relativamente recente, com o primeiro caso reportado em 2003, havendo diversar hipóteses para explicá-la. A principal considera o bloqueio da

remodelação óssea, em que, mediante um procedimento invasivo como uma exodontia, não ocorre renovação e o osso se torna necrótico, interrompendo a vascularização de outras camadas ósseas, levando à exposição clínica. Fliefel et al. (2015) observaram que os fatores desencadeadores de MRONJ incluíram extrações dentárias em 61.7% dos casos analisados, implantes (3.9%), trauma por prótese (7.4%) e doença periodontal (5.0%).

A hipótese que considera um papel central da infecção na MRONJ sugere que bactérias orais invadiriam o osso necrótico exposto agravando seu quadro, ao mesmo tempo em que a hipótese da alteração do sistema imune propõe que o organismo em uma condição de imunossupressão não consegue eliminar essa infecção de forma satisfatória, nem cicatrizar os tecidos moles. Acredita-se também que os bisfosfonatos inibem a angiogênese e a linfangiogênese, bem como interferem na função de queratinócitos e fibroblastos, atrasando a cicatrização do alvéolo.

A etiopatogenia da MRONJ é complexa, necessitando de mais estudos pré-clínicos e clínicos para lançar luz em pontos-chave da doença. Por exemplo, mesmo que a maior parte dos casos esteja associado à extração dentária, a MRONJ pode se desenvolver espontaneamente ; não se tem certeza se a infecção induz a exposição óssea, ou se agrava o quadro como um evento secundário (MACIEL et al., 2024).

A MRONJ é uma condição rara, acometendo 0,8% a 12,0% dos pacientes em uso de medicamentos antirreabsortivos sistêmicos para doenças malignas (AGHALOO et al. 2015). Mesmo pouco comum, ela pode ser debilitante e, por não possuir uma terapia definitiva, o cirurgião-dentista deve conhecer seus fatores de risco e focar em estratégias preventivas. Para os casos já estabelecidos da doença, o manejo visa o controle da dor, da infecção e da extensão da necrose para além do alvéolo dentário.

A recuperação de um paciente com MRONJ induzida pelo denosumab está associada a melhores resultados em relação a um indivíduo com MRONJ causada por bisfosfonatos. Essa observação pode estar relacionada ao mecanismo de ação de cada fármaco, uma vez que os anticorpos monoclonais não se integram fortemente ao tecido ósseo, diferentemente dos bisfosfonatos, cuja meia-vida de eliminação pode chegar até dez anos (EVERTS-GRABER et al., 2021), enquanto que a meia-vida do denosumab dura cerca de 1 mês. É importante destacar que se a terapia com o denosumab for descontinuada, haverá decréscimo da densidade mineral óssea e conseqüentemente aumento do risco de fraturas vertebrais (DEEKS, 2018).



CONCLUSÃO

Com base na revisão de literatura realizada, fica evidente a necessidade do cirurgião-dentista conhecer a etiopatogenia da MRONJ e seus fatores de risco, pois, mesmo sendo uma condição rara, ela diminui consideravelmente a qualidade de vida do paciente afetado. Aliado ao fato de não haver um tratamento definitivo, é preciso aplicar estratégias preventivas e conhecer as modalidades terapêuticas disponíveis para oferecer o manejo adequado para o paciente, conforme o estágio da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Aghaloo T, Carlson ER, War BB, Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2022;80(5):920–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35300956/>
2. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414052/>
3. Soutome S et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: Is tooth extraction a risk factor? *PLoS ONE* 2018;13(7):e0201343 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30048523/>
4. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al. Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Oral Dis*. 2024 Feb 5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38317291/>
5. Kim R, Kim SW, Kim H, Ku SY. The impact of sex steroids on osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Sarcopenia*. 2022 Jun;8(2):58-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35832420/>
6. Maciel GBM, Maciel RM, Danesi CC. Bone cells and their role in physiological remodeling. *Mol Biol Rep*. 2023 Mar;50(3):2857-2863. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36609750/>



7. Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015; 27(4):489–496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26412796/>
8. Ervolino E, Statkiewicz C, Toro LF, de Mello-Neto JM, Cavazana TP, Issa JPM, Dornelles RCM, de Almeida JM, Nagata MJH, Okamoto R, Casatti CA, Garcia VG, Theodoro LH. Antimicrobial photodynamic therapy improves the alveolar repair process and prevents the occurrence of osteonecrosis of the jaws after tooth extraction in senile rats treated with zoledronate. *Bone.* 2019 Mar;120:101-113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30339908/>
9. Aldhalaan NA, Baqais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus.* 2020;12(2). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32190495/>
10. Nifosi AF, Zuccarello M, Nifosi L, Hervas Saus V, Nifosi G. Osteonecrosis of the jaw in the era of targeted therapy and immunotherapy in oncology. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2019 Feb;45(1):3-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30847290/>
11. Bassan MMG, Marinho MR, Linhares FK, Cademartori DC. Etiopathogenesis of medication-related osteonecrosis of the jaws: a review. *J Mol Med (Berl).* 2024 Mar;102(3):353-364. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38302741/>
12. Kawahara M, Kuroshima S. Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. *Int J Implant Dent.* 2021;14(7) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987769/>
13. Nicolatou-Galitis O et al. Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: Report of 5 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;120(6):699–706. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26455289/>
14. Rosella D, Papi P, Giardino R, Cicalini E, Piccoli L, Pompa G. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Clinical and practical guidelines. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016 Mar-Apr;6(2):97-104. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27114946/>
15. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G, Vescovi P, Di Lenarda R, Biasotto M. A systematic review of therapeutical



- approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncol.* 2014 Nov;50(11):1049-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240948/>
16. Govaerts D et al. Adjuvant therapies for MRONJ: A systematic review. *Bone*, 141:115676, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33022455/>
 17. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015 Jan;30(1):3-23. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25414052/>
 18. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):568-85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25726090/>
 19. Everts-Graber J, Reichenbach S, Gahl B, Ziswiler HR, Studer U, Lehmann T. Risk factors for vertebral fractures and bone loss after denosumab discontinuation: A real-world observational study. *Bone.* 2021 Mar;144:115830. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33359006/>
 20. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs and Aging.* 2018;35(2):163–73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29435849/>