

Relação da Osteonecrose dos Maxilares com o uso dos Bisfosfonatos: Uma Revisão Integrativa

Géssica Maiana Rosa dos Santos¹; Milton D'Almeida Ferreira Neto²

Resumo: Os bisfosfonatos são drogas sintéticas que atuam na inibição da reabsorção óssea, sendo amplamente utilizados no tratamento de pacientes que sofrem de osteoporose, neoplasias e doença de Paget. Entretanto, apesar dos benefícios associados ao tratamento com bisfosfonatos, esses medicamentos vêm sendo relacionados a osteonecrose dos maxilares. Diante disso, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a relação da osteonecrose dos maxilares como efeito advindo do uso constante dos bisfosfonatos. Consiste em uma revisão integrativa de 8 periódicos disponíveis integralmente online, publicado nos últimos 5 anos nos idiomas português, inglês e espanhol, buscados e indexados nas bases de dados BVS, bem como no portal PubMed e na revista PubSaúde. Quase todos os artigos publicados, desde 2003, concluem que os bisfosfonatos podem induzir essa condição clínica em seus usuários, relacionando a potência de dosagens dos medicamentos, o tempo de uso e a via de administração, onde grande parte dos casos são de pacientes que realizaram ou realizam tratamento oncológico. Assim, vale ressaltar a importância do conhecimento das possíveis complicações relacionadas com a utilização dos bisfosfonatos por parte dos médicos e dos cirurgiões dentistas para que os mesmos possam orientar aos pacientes sobre a prevenção que pode ser realizada durante, após ou até mesmo antes do início do tratamento.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Tratamento. Osteonecrose dos maxilares.

Relationship of Osteonecrosis of the jaws with the use of Bisphosphonates: An Integrative Review

Abstract: Bisphosphonates are synthetic drugs that act to inhibit bone resorption, being widely used in the treatment of patients suffering from osteoporosis, neoplasms and Paget's disease. However, despite the benefits associated with treatment with bisphosphonates, these drugs have been linked to osteonecrosis of the jaw. Therefore, this article aims to carry out an integrative review on the relationship of osteonecrosis of the jaw as an effect arising from the constant use of bisphosphonates. It consists of an integrative review of 8 journals available entirely online, published in the last 5 years in Portuguese, English and Spanish, searched and indexed in the VHL databases, as well as in the PubMed portal and in the PubSaúde magazine. Almost all articles published since 2003 conclude that bisphosphonates can induce this clinical condition in their users, relating the potency of drug dosages, the time of use and the route of administration, where most cases are in patients who underwent or are undergoing cancer treatment. Thus, it is worth emphasizing the importance of knowledge of the possible complications related to the use of bisphosphonates by physicians and dentists so that they can guide patients about the prevention that can be performed during, after or even before from the start of treatment.

Keywords: Bisphosphonates. Treatment. Osteonecrosis of the jaws.

¹ Discente do Curso de Odontologia na Faculdade Independente do Nordeste - FAINOR, Vitória da Conquista, BA, Brasil. E-mail: gessica.maiana@hotmail.com;

² Cirurgião Dentista, Mestre em implantodontia, doutorando em Clínicas Odontológicas. Docente do curso de Odontologia na Faculdade Independente do Nordeste - FAINOR, Vitória da Conquista (BA), Brasil.

Introdução

É evidente que os medicamentos são fármacos indispensáveis para o tratamento das pessoas acometidas por patologias, sendo responsáveis pela sobrevivência e manutenção da saúde de muitos indivíduos, combatendo uma gama de doenças conhecidas atualmente. Por isso, torna-se necessário o conhecimento das causas e efeitos destes. Como relata M. L. Dotto & A. C. Dotto (2011, p. 229) muitos “fármacos apresentam efeitos adversos ainda desconhecidos pelos profissionais de saúde”, ou seja, a associação de algum fármaco com o seu efeito adverso pode acontecer anos após a sua utilização, por isso pode ser difícil estabelecer essa associação.

Nesse contexto, no ano de 2003 foi feita por Marx a primeira descrição clínica de osteonecrose dos maxilares (do inglês “*osteonecrosis of the jaws*”, ONJ) relacionada ao uso do bisfosfonatos, apesar de serem medicamentos utilizados desde 1960 para o tratamento de doenças (ALLEN, 2015; TEIXEIRA, 2019). No decorrer dos últimos 20 anos, surgiram vários relatos de casos que apontavam a ONJ como uma complicação grave ao uso contínuo do bisfosfonatos. A ONJ é considerada como a primeira complicação da utilização do bisfosfonatos e se manifesta de forma tardia; a osteonecrose causada por bisfosfonatos é rara, mas quando apresentada pode ser muito severa (CALDAS *et al.*, 2009).

Os medicamentos da família bisfosfonatos são definidas como drogas sintéticas que atuam na inibição da “reabsorção óssea através de uma ação sobre os osteoclastos retardando sua atividade e induzindo apoptose” (PACCA *et al.*, 2020). Sendo utilizados no tratamento de pacientes que sofrem de osteoporose, neoplasias, doença de Paget, câncer de mama, pulmão, próstata e mieloma múltiplo, isto é, doenças osteodegenerativas e metástases tumorais. Ele tem eficácia comprovada na perda óssea e no controle da dor, por isso é muito empregado pelas clínicas de oncologia e hospitais no tratamento dessas patologias (M. L. DOTTO; A. C. DOTTO, 2011).

A ONJ é uma patologia irreversível que se caracteriza através do surgimento de uma inflamação nos tecidos moles, mais comum em mandíbula e/ou maxilar, devido a sua localização peculiar em relação a cavidade oral e sua microbiota, bem como exposição frequente, podendo se apresentar de forma assintomática ou muito dolorosa (TEIXEIRA, 2019). A Associação Americana dos Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (do inglês “*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*”, AAOMS) conceituou essa condição como sendo: “tecido ósseo exposto na região maxilo facial que persiste por mais de oito semanas em

pacientes em tratamento atual ou prévio com bifosfonatos, que não apresentam histórico de radioterapia de cabeça e pescoço” (PACCA *et al.*, 2020).

Diante disso, o presente artigo tem como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a relação da osteonecrose dos maxilares como efeito advindo do uso constante dos bisfosfonatos, enfatizando a importância de realizar estudos que relacionam a utilização dos medicamentos da família dos bisfosfonatos com osteonecrose dos maxilares, pois as lesões são dolorosas, mas podem se manifestar de forma assintomática, impossibilitando o seu diagnóstico. Além disso, essa patologia pode afetar significativamente a vida profissional, social do indivíduo, implicando em um custo para o indivíduo e para o sistema de saúde no tratamento das úlceras.

Materiais e métodos

Consiste em um estudo de revisão bibliográfica com abordagem integrativa com o objetivo de verificar a relação da osteonecrose dos maxilares como efeito advindo do uso constante do bisfosfonatos. Esse tipo de revisão é bem amplo, uma vez que se estabelece por meio de conhecimentos e evidências previamente produzidos em outras pesquisas, permitindo uma síntese e análise dessas pesquisas, podendo incluir abordagens quantitativo quanto qualitativo, bem como literaturas teóricas e empíricas, fornecendo uma maior compreensão a respeito da temática, subsidiando a tomada de decisões e os resultados, levando-se em conta as evidências científicas (POMPEO *et al.*, 2009; ERCOLE *et al.*, 2014).

A revisão consistiu em 6 etapas a saber: 1 – elaboração da questão problema do estudo; 2 – elaboração dos critérios de inclusão e exclusão da amostra, bem como a seleção da amostra por meio dos descritores; 3 – coleta de dados em formato de tabelas; 4 – avaliação dos elementos relacionados ao tema, identificando as diferenças e os conflitos; 5 – análise e interpretação dos resultados; 6 – apresentação e divulgação das informações encontradas. Os descritores utilizados foram os incluídos no banco de Descritores em Ciências e Saúde (DeCS): “Bisfosfonatos”, “Osteonecrose”, “Diagnóstico” e “Tratamento Odontológico”. O descritor “Osteonecrose maxilar” foi utilizado, mas o mesmo não se encontra no DeCS.

No intuito de responder à questão problema do estudo: “Existe relação da osteonecrose dos maxilares com o uso constante do bisfosfonatos?”, realizou-se a busca dos trabalhos publicados indexados na plataforma de dados – Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), a qual contém o Índice Bibliográfico Espanhol de Ciências da Saúde (IBECS), o *Medical Literature*

Analysis and Retrieval System (MEDLINE), o índice bibliográfico da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Além disso, foi realizada a busca no portal PubMed e na revista PubSaúde.

A estratégia de busca consistiu no cruzamento dos descritores “Bisfosfonatos”, “Diagnóstico” e “Tratamento Odontológico” com o descritor “Osteonecrose maxilar”, tendo como critério de inclusão os estudos relevantes sobre o tema realizados nos últimos 5 anos nos idiomas português, inglês e espanhol, disponíveis gratuitamente e integralmente online e que discorram sobre a relação da osteonecrose dos maxilares com o uso do bisfosfonatos. Já, como critério de exclusão foram trabalhos duplicados, editoriais, relatos de experiências, resenhas, reflexões teóricas, resumos publicados e estudos fora da temática.

Com isso foram encontrados 299 resultados na plataforma BVS, 941 resultados no portal PubMed e nenhum resultado foi encontrado na revista PubSaúde. Através dos critérios de inclusão e exclusão foram realizadas as leituras do título e do resumo dos artigos, verificando e selecionando os mais adequados e que se enquadraram na investigação. Assim, os estudos primários incluídos para a análise foram 8 artigos. Os dados dos estudos selecionados foram sintetizados segundo o ano de publicação, autor, título, delineamento do estudo, local, objetivo e considerações do estudo.

Resultados

Dos oito artigos selecionados para compor essa revisão integrativa, um foi publicado no ano de 2015, um no ano de 2017, três no ano de 2018, dois no ano de 2020 e um no ano de 2021. Os estudos foram realizados majoritariamente no Brasil, ou seja, 50% do total ($n = 4$), os outros 50% ($n = 4$) foram realizados em outros países, a saber: um na Argentina, um na Romênia, um na Espanha e um na Itália. No que tange ao tipo de estudo, quatro foram relatos de casos, dois estudos de revisão bibliográfica e dois estudos exploratórios qualitativos e descritivos, Tabela 1.

Tabela 1 - Artigos utilizados na análise.

Autor/ano	Título	Delineamento	Local
Sartoria et al., 2015.	Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos. Presentación de caso.	Relato de casos	Argentina
Lacerda et al., 2017.	Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos	Relato de casos	Brasil
Vilela-Carval et al., 2018.	Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção.	Revisão bibliográfica	Brasil
Lungu et al., 2018.	Observational study of the bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws	Descritivo/qualitativo	Romênia
Diaz-Reverand et al., 2018.	Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos	Descritivo/qualitativo	Espanha
Junior et al., 2020.	Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso	Relato de casos	Brasil
Santos et al., 2020.	Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso	Relato de casos	Brasil
Carbonare et al., 2021.	Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency	Revisão bibliográfica	Itália

Fonte: Autoria própria, 2021.

Quando consideradas as amostras, quatro foram realizadas por meio de acompanhamento clínico – diagnóstico e tratamento – dos pacientes que apresentaram a osteonecrose dos maxilares associados ao uso de medicamentos/bisfosfonatos e dois fizeram uma retrospectiva dos pacientes que passaram pela instituição com a enfermidade. A Tabela 2 mostra as publicações classificadas de acordo com a data de publicação, categorizando o objetivo dos estudos e as considerações finais dos mesmos.

Tabela 2 - Principais assuntos discutidos e considerações obtidas.

Autor/ano	Objetivo	Considerações
Sartoria et al., 2015.	Difundir e conscientizar os profissionais de saúde sobre a ONJ, uma vez que não existe um tratamento eficaz para esta enfermidade.	[...] É importante a divulgação das prováveis complicações relacionadas ao uso desses medicamentos, bem como a capacitação de médicos e dentistas, para que uma ação preventiva conjunta possa ser realizada nesses pacientes.
Lacerda et al., 2017.	Descrever a ocorrência de áreas de exposição óssea mandibular em um paciente que fez uso do ácido zolendrônico, bem como apresentar a abordagem terapêutica realizada que resultou em completo recobrimento mucoso das áreas ósseas expostas.	A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de BFs é uma complicação de difícil manejo na clínica odontológica, podendo trazer grande morbidade e sequelas aos pacientes.
Vilela-Carval et al., 2018.	Fornecer subsídios para que o profissional de saúde saiba diagnosticar, identificar os riscos e tratar a osteonecrose dos maxilares.	Os pacientes que tenham o diagnóstico de uma doença que necessite terapias antirresorptivas ou antiangiogênicas devem

		ser encaminhados para avaliação odontológica logo após o diagnóstico.
Lungu et al., 2018.	Analisar a eficácia da terapia usual aplicada na osteonecrose dos maxilares e a possibilidade de melhorar a qualidade de vida após o tratamento.	A prevenção da osteonecrose maxilar relacionada aos bisfosfonatos representa o melhor método de tratamento. O desenvolvimento do sequestrado ósseo danifica o volume do osso maxilar como tal, reduzindo as chances de reabilitação funcional protética do sistema dento-maxilar.
Diaz-Reverand et al., 2018.	Revisar uma série de casos de osteonecrose do maxilar associada à medicamentos atendidos em nosso serviço e refletir a experiência adquirida com as diferentes opções terapêuticas de acordo com a classificação clínica definida pela AAOMS.	O tratamento da osteonecrose do maxilar associada à medicamentos devem ser escalonado de acordo com o estágio da doença e sua evolução, bem como individualizado de acordo com as comorbidades de cada paciente.
Junior et al., 2020.	Apresentar um caso clínico de osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos.	Para o tratamento da osteonecrose, deve-se avaliar o estado da lesão, havendo indicação de terapia conservadora para os achados precoces.
Santos et al., 2020.	Descrever um caso de clínico de osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, bem como suas características clínicas e conduta adotada.	É importante que todo paciente que for submetido à terapia com bisfosfonatos sejam orientados quanto a prevenção da doença [...].
Carbonare et al., 2021.	Discutir como uma condição de osteomalácia e baixos níveis de vitamina D podem ser fatores determinantes na ONJ.	De fato, pacientes com câncer e imunocomprometidos em geral apresentam alta prevalência de hipovitaminose D, que é muito difícil de corrigir; eles realmente precisam de doses mais altas de colecalciferol do que indivíduos saudáveis.

Fonte: Autoria própria, 2021.

Discussão

Desde o primeiro relato, em 2003, sobre as lesões de osteonecrose dos maxilares como efeito advindo do uso constante dos bisfosfonatos, muitos estudos foram realizados no intuito de validar as informações apresentadas por Marx e criar uma base de dados na literatura científica. Quase todos os artigos publicados, desde então, concluem que os fármacos da família bisfosfonatos podem induzir essa condição clínica em seus usuários (CARBONARE *et al.*, 2021). Nesse sentido, em 2013, a AAOMS propôs um sistema de estadiamento com o objetivo de orientar o tratamento de pacientes que foram expostos a terapias com bisfosfonatos, Tabela 3 (LACERDA *et al.*, 2017; VILELA-CARVAL *et al.*, 2018).

Tabela 3 - Estratégias de tratamento para a ONJ associada aos bisfosfonatos.

Estágio	Descrição	Estratégias de tratamento
Paciente de risco	Paciente tratado com bisfosfonato, sem evidência de osso necrótico	Não requer tratamento Orientações ao paciente
Estágio 0	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas com sinais e sintomas inespecíficos	Manejo sistêmico (uso de medicamentos analgésicos e antibióticos)
Estágio 1	Osso exposto e necrótico, em pacientes assintomáticos, sem sinais de infecção	Tratamento não-cirúrgico (enxaguatório bucal bactericida, acompanhamento, orientações ao paciente, revisão das indicações da terapia com bisfosfonatos)
Estágio 2	Osso exposto e necrótico associado à infecção, com ou sem supuração	Tratamento sintomático com antibióticos orais, enxaguatório bucal bactericida, controle da dor Debridamento superficial
Estágio 3	Osso exposto e necrótico associado à dor, infecção e um ou mais achados: osso necrótico além dos limites do osso alveolar resultando em fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise	Enxaguatório bucal bactericida, antibioticoterapia e controle da dor Debridamento/ressecção cirúrgica

Fonte: Lacerda *et al.*, 2017.

Nota-se então que a osteonecrose dos maxilares relacionada aos bisfosfonatos (do inglês “*bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw*”, BRONJ) é classificada em quatro estágio (0-3), onde nos estágios 1 e 2 o tratamento é considerado conservador, enquanto o estágio 3 deve ser tratado através de uma abordagem cirúrgica, ou seja, o debridamento/ressecção do osso infectado (JUNIOR *et al.*, 2020). O tratamento da BRONJ é muito desafiador e controverso, uma vez que nenhum tratamento efetivo é proposto, apenas um protocolo direcionado é utilizado dependendo do grau clínico da enfermidade.

Em 2014, por causa do aumento de casos de osteonecrose associada a outras terapias com antirresorptivas/antiangiogênicas e não apenas aos bisfosfonatos, a AAOMS propôs a mudança de nomenclatura da BRONJ para osteonecrose dos maxilares associados a medicamentos (do inglês “*medication-related osteonecrosis of the jaw*”, MRONJ) (CARBONARE *et al.*, 2021). A ONJ é uma patologia de instalação rápida e compromete significativamente a qualidade de vida do indivíduo, clinicamente se apresenta como uma perda da mucosa bucal, expondo o osso subjacente (LACERDA *et al.*, 2017; VILELA-CARVAL *et al.*, 2018).

Sartoria *et al.* (2015) e Santos *et al.* (2020) apontam que a ONJ afeta tanto o maxilar inferior (mandíbula) quanto o maxilar superior (maxila), sendo que a maior prevalência é na mandíbula, correspondendo a mais de 60% dos casos, aproximadamente 30% é na maxila e 10% em ambos. Ademais ela pode se manifestar após 4 meses de tratamento com os bisfosfonatos, e o risco de surgimento da patologia é acumulativo, onde 21% dos casos são de

pacientes que realizam o tratamento a mais de 3 anos (SARTORIA *et al.*, 2015). Lacerda *et al.* (2017), ainda, ressalta que como os medicamentos possuem potências e dosagens variadas, a ocorrência da ONJ e a severidade é dependente do tempo e da dose.

Também, a via de administração, a saber: oral e intravenosa, do medicamento é fator relevante para o surgimento da osteonecrose, pois a sua maior incidência é “em pacientes que fazem o uso administrado por via intravenosa” (SANTOS *et al.*, 2020, p. 2). O diagnóstico geralmente é realizado através de imagens, tais como radiografia, tomografia e ressonância magnética, sendo a biopsia evitada, já que as intervenções cirúrgicas foram relatadas como responsável pela maior prevalência de casos, mas, ao mesmo tempo, implantes dentários, doenças periodontais e infecções odontogênicas são apontados como fatores de relevância (JUNIOR *et al.*, 2020).

Nos estudos de casos apresentados por Sartoria *et al.* (2015), Lacerda *et al.* (2017), Junior *et al.* (2020) e Santos *et al.* (2020), os autores analisaram e acompanharam pacientes que sofreram de BRONJ, os mesmos possuíam idade média de 68 anos, variando de 59 anos à 76 anos, a predominância era do sexo feminino (80%), nos quais os pacientes foram tratados durante no mínimo 2 anos com os bisfosfonatos para patologias como osteoporose e neoplasias. O tratamento, de acordo com Junior *et al.* (2020), foi a utilização da amoxicilina com ácido clavulânico a cada 8 horas, pois a paciente apresentava ONJ em estágio 2.

Quanto os estudos descritivos e qualitativos realizados por Lungu *et al.* (2018) e Diaz-Reverand *et al.* (2018), eles fizeram uma análise retroativa dos pacientes que frequentaram a clínica, onde os mesmos fizeram as suas respectivas pesquisas. Lungu *et al.* (2018) analisou 20 pacientes, os quais 61% eram mulheres e a maioria possuía idade entre 70 e 74 anos, 85% procurou a clínica devido a dor associada com a dificuldade de comer, todos possuíam histórico de neoplasias. Sete pacientes tiveram recaídas, 6 foram submetidos a sequestrectomia e um paciente recebeu lavagens antissépticas.

Já, Diaz-Reverand *et al.* (2018) analisou 19 casos, onde a média de idade dos pacientes foi de 75 anos, variando de 52 a 93 anos, 68,5% eram mulheres, 11 pacientes tinham osteoporose, 2 câncer de próstata, 2 câncer de mama e 4 mieloma. Em 47% a utilização do bisfosfonatos foram de forma intravenosa. Além disso, 4 pacientes foram tratados durante 5 anos, 9 durante 2 anos, 5 durante 1 ano e um durante 6 anos. Das ONJ, 4 estava em estágio 3, 5 em estágio 2 e 2 em estágio 1. Os pacientes com estágio 3 foram tratados com ressecção mandibular segmentaria.

Assim, nota-se que apesar da osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos ocorrer em ambos os sexos, a prevalência é maior no sexo feminino indo de encontro com Santos *et al.* (2020, p. 6) que salienta “que o uso de bisfosfonatos é amplamente indicado para tratamento de doenças como câncer de mama e osteoporose que acometem predominantemente mulheres”. Logo, a melhor ferramenta para reduzir a incidência da BRONJ é a prevenção, pois como afirma Vilela-Carval *et al.* (2018) os pacientes que receberam tratamento odontológico de forma preventiva, antes de iniciar o tratamento, tiveram uma redução no risco de desenvolver a BRONJ.

Conclusão

Os medicamentos da família bisfosfonatos são amplamente utilizados no tratamento de pacientes que possuem alguma alteração no metabolismo ósseo, podendo ser administrado via oral, geralmente no tratamento da osteoporose e intravenosa em pacientes que sofrem de neoplasias e que fazem tratamento quimioterápico. Assim, através da revisão integrativa dos artigos selecionados, nota-se que existe sim uma relação da osteonecrose dos maxilares, que é uma lesão bucal, com o uso constante dos fármacos bisfosfonatos. Com isso, o objetivo proposto foi alcançado com êxito.

Essa relação consiste na potência de dosagens dos medicamentos, o tempo de uso e a via de administração, onde grande parte dos casos demonstrados pela literatura são de pacientes que realizaram ou realizam tratamento oncológico, que usam o medicamento de forma intravenosa, e, em mulheres, já que as mesmas são mais propensas a desenvolver o câncer de mama e a osteoporose, patologias mais “comuns” que necessitam de tratamento com os bisfosfonatos; além disso a severidade da ONJ que varia entre o estágio 0 até o 3 é dependente do tempo de uso e da dose do medicamento.

Com isso, vale ressaltar a importância do conhecimento das possíveis complicações relacionadas com a utilização dos bisfosfonatos por parte dos médicos e dos cirurgiões dentistas para que os mesmos possam orientar aos pacientes sobre a prevenção que pode ser realizada durante, após ou até mesmo antes do início do tratamento com os fármacos que causam a ONJ, o acompanhamento clínico durante esses períodos podem evitar que a patologia evolua de estágio, necessitando de intervenções cirúrgicas, pois não existe um tratamento efetivo até o momento, apenas as considerações e orientações de tratamento proposto pela AAOMS.

Referências

- ALLEN, M. R. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: Basic and Translational Science Updates. **Oral Maxillofac Surg Clin North Am**, v. 27, p. 497-508, 2015
- CALDAS, R. J.; PONTES, J. R. M.; ANTUNES, H. S. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: Relato de Caso Clínico. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 55, p. 151-155, 2009.
- CARBONARE, L. D.; MOTTES, M.; VALENTI, M. T. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): Are Antiresorptive Drugs the Main Culprits or Only Accomplices? The Triggering Role of Vitamin D Deficiency. **Nutrients**, v. 13, p. 1-14, 2021.
- DIAZ-REVERAND, S. A. et al. Manejo de la osteonecrosis maxilar asociada al uso de medicamentos en virtud de su estadio clínico: análisis de 19 casos. **Rev Esp Cir Oral Maxilofac**, v. 40, n. 3, p. 104–111, 2018.
- DOTTO, M. L.; DOTTO, A. C. Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: revisão de literatura e relato de caso. **RFO**, v. 16, n. 2, 229-233, 2011.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão Integrativa versus Revisão Sistemática. **Rev Min Enferm.**, v. 18, n. 1, p. 9-11, 2014.
- JÚNIOR, E. F. S.; SILVA, J. A.; SOARES, M. S.; MORAIS, H. H. A. Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. **Revista Ciência Plural**, v. 6, n. 2, p. 189-203, 2020.
- LACERDA, J. C. T.; JÚNIOR, A. A. C. P.; MACEDO, L. M.; MOREIRA, L. I. R.; ALVES, J. F. C. S. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. **Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac.**, v. 17, n. 1, p. 40-45, 2017.
- LUNGU, A. E. et al. Observational study of the bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. **Clujul Medical**, v. 91, n. 2, p. 209-215, 2018.
- PACCA, F. O. T.; OLIVEIRA, R.; COSTA, J. R.; CERRI, A. **Osteonecrose dos maxilares induzido pelo uso de bifosfonatos, principais aspectos, diagnostico e protocolo de tratamento, revisão da literatura e relato de caso clinico**. Disponível em: <https://diagnosticobucal.com.br/osteonecrose-dos-maxilares-induzido-pelo-uso-de-bifosfonatos-principais-aspectos-diagnostico-e-protocolo-de-tratamento-revisao-da-literatura-e-relato-de-caso-clinico>. Acesso em: 10 nov. 2020.
- POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, p. 434-438, 2009.
- SANTOS, W. B. et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso. **REAS/EJCH**, v. 12, n. 2, e2398, 2020.

SARTORIA, P.; RAJCOVICH, G.; TABORDAA, N.; SALEME DAZAA, M. C.; NALLYC, C. Osteonecrosis del maxilar inferior por bifosfonatos: presentación de caso. **Rev Argent Radiol**, v. 79, n. 1, p. 40-46, 2015.

TEIXEIRA, C. M. **Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos: do diagnóstico ao tratamento**. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) em Odontologia - Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Tubarão, SC, Brasil, 2019.

VILELA-CARVALHO, L. N.; TUANY-DUARTE, N.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M.; LÓPEZ-ORTEGA, K. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. **Rev. CES Odont**, v. 31, n. 2, p. 48-63, 2018.



Como citar este artigo (Formato ABNT):

SANTOS, Gécica Maiana Rosa dos; FERREIRA NETO, Milton D’Almeida. Relação da Osteonecrose dos Maxilares com o uso dos Bisfosfonatos: Uma Revisão Integrativa. **Id on Line Rev.Mult. Psic.**, Julho/2021, vol.15, n.56, p. 214-224, ISSN: 1981-1179.

Recebido: 27/06/2021;

Aceito: 05/07/2021.