

Osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos: revisão de literatura

Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: literature review

Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bisfosfonatos: revisión de la literatura

Recebido: 18/05/2022 | Revisado: 04/06/2022 | Aceito: 05/06/2022 | Publicado: 11/06/2022

José Allysson de Moura

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8793-2932>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: joseallyssonmoura@icloud.com

Eduardo Sá Leitão de Carvalho Filho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8718-7917>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: eduardocarvalho6@hotmail.com

Marcos Alves Santana

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3517-0854>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: marquimsantana2016@hotmail.com

Carlos Gilberto Pacheco Pessoa de Vasconcellos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9929-9943>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: carlosgilbertovasconcellos@hotmail.com

Resumo

Osteonecrose dos maxilares é uma doença devido a presença de osso necrosado, que se encontra exposto na região maxilofacial, havendo uma resistência por mais de oito semanas, em pacientes que façam uso do bifosfonatos ou terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas. Assim, o presente estudo contém revisão de literatura, expondo os principais fatores da osteonecrose em usuários de bifosfonatos. Para tanto, realizou-se um levantamento bibliográfico, com bases de dados dos PubMed, SciELO, LILACS e BIREME, entre os anos de 2016 a 2021. Com os estudos, observou-se que, apesar de não haver um protocolo definitivo para o tratamento, a ação de prevenir e executar um diagnóstico precoce reduz a morte de pacientes, com a adoção de terapias corretas, devendo essas serem realizadas com a assistência de odontólogo, para uma avaliação de cada caso, disponibilizando uma eficaz conduta odontológica, para todos os tratamentos.

Palavras-chave: Osteonecroses; Bifosfonatos; Osteonecrose maxilares; Antirreabsortivas; Antiangiogênicas.

Abstract

Osteonecrosis of the jaws is a disease due to the presence of necrotic bone, which is exposed in the maxillofacial region, with resistance for more than eight weeks, in patients who use bisphosphonates or anti-resorptive or anti-angiogenic therapies. Thus, the present study contains a literature review, exposing the main conversational factors of osteonecrosis in bisphosphonate users. For this, a bibliographic survey was carried out, with databases from PubMed, SciELO, LILACS and BIREME, between the years 2016 to 2021. With the studies, it was observed that, although there is no definitive protocol for the treatment, the action of preventing and carrying out an early diagnosis reduces the death of patients, with the adoption of correct therapies, which must be carried out with the assistance of a dentist, for an evaluation of each case, providing an effective dental conduct, for all treatments.

Keywords: Osteonecrosis; Bisphosphonates; Maxillary osteonecrosis; Anti-resorptive; Anti-angiogenic.

Resumen

La osteonecrosis de los maxilares es una enfermedad debida a la presencia de hueso necrótico, que se expone en la región maxilofacial, con resistencia por más de ocho semanas, en pacientes que utilizan bisfosfonatos o terapias antirreabsortivas o antiangiogénicas. Así, el presente estudio contiene una revisión bibliográfica, exponiendo los principales factores de osteonecrosis en usuarios de bisfosfonatos. Por ello, se realizó un levantamiento bibliográfico, con bases de datos de PubMed, SciELO, LILACS y BIREME, entre los años 2016 a 2021. Con los estudios se observó que, aunque no existe un protocolo definitivo para el tratamiento, la acción de prevenir y realizar un diagnóstico precoz reduce la muerte de los pacientes, con la adopción de terapias correctas, que deben ser realizadas con la asistencia de un odontólogo, para una evaluación de cada caso, proporcionando un procedimiento odontológico eficaz, para todos los tratamientos.

Palabras clave: Osteonecrosis; Bisfosfonatos; Osteonecrosis maxilares; Antirreabsortivo; Antiangiogénico.

1. Introdução

Os bifosfonatos (BFS) são drogas conhecidas desde a metade do século XIX, e sua primeira síntese farmacêutica ocorreu na Alemanha, em 1865. São análogos sintéticos não metabólicos dos pirofosfatos, compostos farmacológicos caracterizados pela alta afinidade ao tecido ósseo, pois possuem propriedades antiosteoclásticas e antiangiogênicas, que alteram o metabolismo ósseo (Luisa et al., 2016).

Os bifosfonatos são medicamentos antirreabsortivos altamente eficientes usados para tratar doenças com atividade osteoclástica aumentada, como doenças relacionadas ao câncer, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteosclerose e displasia fibrosa (Gupta et al., 2021).

Eles são geralmente uma droga bem tolerada, causando poucos efeitos colaterais, como sintomas gastrointestinais, febre transitória de baixo grau, artralgias e aumento da dor óssea para as drogas injetáveis. Além disso, níveis elevados de soro de creatinina têm sido observados em alguns casos (Murilo et al., 2019).

A osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) é caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila e/ou mandíbula de difícil reparo, acometendo pacientes que mantenham uso contínuo ou nos quais foram administrados bisfosfonatos (BFs), sem terem sido submetidos à irradiação do complexo maxilo- mandibular. A relação entre o uso de BFs e o aparecimento de casos de osteonecrose após intervenções cirúrgicas, principalmente em procedimentos envolvendo a manipulação de tecido ósseo em maxila e/ou mandíbula, é relatado em vários estudos (Aécio et al., 2016).

A osteonecrose da mandíbula é o efeito colateral mais comum dos bifosfonatos e ocorre com mais frequência após um procedimento odontológico invasivo, como extração dentária. A existência de infecção óssea maxilar leva a uma reação de cicatrização tardia manifestada pela presença de áreas necróticas ósseas, expostas na cavidade oral, que persistem por mais de oito semanas e não apresentam tendência a cicatrizar (Adela et al., 2016).

Esses pacientes devem ser acompanhados por equipe multiprofissional a fim de reduzir os riscos da osteonecrose dos maxilares levando em conta a via de administração e o tempo de uso, que se tornam equivalentes a potencializar as chances de levar à doença (Murilo et al., 2019).

Agentes antirreabsortivos, como bifosfonatos e denosumabe, bem como inibidores da angiogênese, podem induzir osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação. No entanto, os mecanismos exatos não são claros e as estratégias de tratamento definitivas ainda não foram desenvolvidas (Shinichiro et al., 2019).

Para prevenir e executar um diagnóstico precoce, diminuindo a morbidade para o paciente, todos os pacientes que tenham o diagnóstico de uma doença que necessite terapias antirreabsortivas ou antiangiogênicas devem ser encaminhados para avaliação odontológica logo após o diagnóstico (para que haja tempo suficiente de executar o tratamento odontológico antes do início da terapia medicamentosa) e devem ser seguidos rotineiramente, em intervalos curtos, enquanto perdurarem os efeitos sistêmicos das drogas (Lidia et al., 2019).

Portanto, diante do aumento da administração dos bisfosfonatos, para pacientes portadores de doenças relacionadas a câncer, osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, osteosclerose e displasia fibrosa, entre outras, tem-se como objetivo, conceituar a importância do uso dos bisfosfonatos para cura de determinadas doenças, especificando os tipos de BP's (endovenoso e oral) e a sua aplicabilidade, conceituando as causas de osteonecrose maxilar em decorrência do uso prolongado de bisfosfonatos, como também Identificar as consequências da osteonecrose maxilar e formas de prevenção e tratamentos.

2. Metodologia

Para este estudo foi realizado a partir de levantamento bibliográfico a respeito da ocorrência de Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de Bifosfonatos. utilizando como palavras-chaves. Osteonecroses, Bifosfonatos, Osteonecrose

Maxilares, antirreabsortivas, antiangiogênicas.

O estudo visou fazer uma revisão integrativa, cujos procedimentos metodológicos foram descritos por Souza et al. (2010), os quais consistem nas consecutivas etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados. Este tipo de estudo tem como objetivo sintetizar, a partir de um banco de dados definido, um conhecimento preestabelecido e viabilizar uma nova perspectiva para os diversos resultados obtidos de estudos significativos.

Foram selecionados artigos pela sua relevância e objetividade com o tema apresentado, cujas bases de busca foram PubMed, SciELO, LILACS e BIREME, entre os anos de 2016 a 2021, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, em um total de 26 referências que atenderam aos critérios de seleção. Como critério de exclusão 21 artigos, que não continham informações mais detalhadas de amostragens e análises efetivas acerca do mecanismo de ação dos Bifosfonatos, a sua influência no tratamento e informações sobre Osteonecrose maxilar, bem como as formas clínicas de aplicação desses medicamentos.

Tabela 1 – Divisão dos dados para revisão por base de dados.

DESCRITORES: osteonecrosis, biphosphonates, maxillary osteonecrosis, anti-resorptive, anti-angiogenic				
BASE DE DADOS	SCIELO	BIREME	PUBMED	LILACS
Selecionados	8	13	14	12
Excluídos	3	5	9	4
Utilizados	5	8	5	8

Fonte: Autores

3. Revisão de Literatura

Os bifosfonatos são medicamentos que objetivam reduzir a reabsorção óssea por provocarem a apoptose de osteoclastos. Por essa razão, são frequentemente empregados em pacientes com osteoporose e no tratamento do câncer. Contudo, apesar dos benefícios associados ao tratamento com bifosfonatos, esses medicamentos vêm sendo relacionados a osteonecrose maxilo-mandibular, mas e como materializando um preocupante quadro de interesse à saúde pública (Erasmus et al., 2020).

A osteonecrose ocorre com mais frequência na mandíbula do que na maxila. Quase sempre começa no osso alveolar devido à sua maior taxa de remodelação óssea, que depende da remodelação relacionada aos osteoclastos devido à oclusão e ao desgaste da prótese dentária e forças de tensão. Os locais mais comumente afetados são os locais dentoalveolares que não cicatrizam, os toros palatinos e mandibulares traumatizados e as partes expostas da crista milo- hióidea (Adela et al., 2016).

A Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS) descreveram que a osteonecrose dos maxilares pode ocorrer também através do uso de outros medicamentos antirreabsortivos que não os BF's, mudando a nomenclatura da doença para Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM) (Juliana et al., 2019; Jason et al., 2020).

Os BFS estão entre as noventa drogas mais prescritas no mundo, pois têm proporcionado aos pacientes uma melhora na qualidade de vida em relação a dor e eventos indesejados de origem óssea. A prescrição desse fármaco é realizada com o intuito de prevenir e tratar patologias ósseas, como osteoporose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa, doença de Paget, mieloma múltiplo e neoplasias malignas metastáticas, principalmente decorrentes de câncer de mama e de próstata (Luisa et al., 2016; Diego et al., 2017).

Os bifosfonatos (BF's) são análogos do pirofosfato inorgânico apresentando substituição de um átomo de carbono por

um de oxigênio. É sabido, no entanto, que os pirofosfatos são reguladores naturais e fisiológicos do remodelamento ósseo, porém, quando ingeridos via oral sofrem degradação no trato gastrointestinal, tornando-se incapazes de inibir a calcificação óssea. Esses medicamentos detêm alta afinidade pelos tecidos mineralizados e atuam nos sítios em que ocorre o remodelamento ósseo (Juliana et al., 2019; Olga et al., 2018).

Apesar dos benefícios dos bisfosfonatos, 30 casos de osteonecroses das mandíbulas (ONJ) potencialmente relacionados ao uso de bisfosfonatos foram relatados em 2003 (Marx, 2003). A partir daí, casos semelhantes foram relatados relacionada ao bisfosfonato das mandíbulas (BRONJ) (Kagami et al., 2018; Joshua et al., 2016; Ho-Gul et al., 2017; Léon et al., 2020; Ouriana et al., 2018).

Esses medicamentos têm muitos benefícios, mas, também têm efeitos adversos na cavidade oral, como osteonecrose da mandíbula (ONJ), que causa a morte osso da área afetada ou tratada, frequentemente causado após tratamentos que envolvem a manipulação do osso mandibular ou maxilar, como extrações dentárias, colocação de implantes, cirurgias periodontais ou cirurgias maxilofaciais (Carlos et al., 2017).

Os Bifosfonatos contendo nitrogênio são mais potentes que os não nitrogenados e oferecem mais riscos de desenvolvimento da osteonecrose. A administração acontece pela via oral ou via endovenosa, sendo a primeira indicada, principalmente, para o tratamento da osteoporose, e a segunda, em pacientes sob tratamento quimioterápico (Aécio et al., 2016).

A osteoporose é uma condição esquelética sistêmica que causa a redução da massa óssea. Sua incidência aumenta com a idade, e seu maior risco é a fratura óssea, o que resulta em uma diminuição da qualidade de vida. Os Bisfosfonatos são agentes de tratamento amplamente utilizados para esta patologia, devido à sua supressão da atividade osteoclastica, o que retarda o processo de remodelação óssea e aumenta a densidade mineral óssea (Ho-Gul et al., 2017).

A osteonecrose da mandíbula associada a bisfosfonatos (MRNOJ) ou BRONJ, de acordo com as recomendações da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) é uma complicação grave que pode ocorrer em pacientes que receberam ou estão recebendo terapia antirreabsortiva. A AAOMS define BRONJ como osso exposto na região maxilofacial não resolvido por mais de 8 semanas em pacientes tratados com medicamentos antirreabsortivos e / ou antiangiogênicos, sem receber tratamento por irradiação (Léon et al., 2020; Sofia et al., 2019; Olga et al., 2018; Andres et al., 2021; Jason et al., 2020).

De acordo com a AAOMS, o processo BRONJ pode ocorrer em 4 estágios: no estágio 0 não há sinais ou sintomas de osteonecrose; na fase I o osso fica exposto, mas não há sinais de inflamação (mau cheiro, inflamação ou dor); na fase II o osso além de estar exposto mostra sinais de inflamação; é considerado um terceiro estágio com sinais e sintomas muito semelhantes aos do estágio II, da mandíbula ou seio maxilar (Léon et al., 2020; Jason et al., 2020).

Dentistas de pacientes que recebem bifosfonatos ou denosumabe têm um papel fundamental na prevenção e no diagnóstico precoce de MRONJ. Em reconhecimento a isso, a Sociedade Americana de Oncologia Clínica e Tratamento do Câncer de Ontário fez a seguinte recomendação: Uma avaliação dentária é recomendada, quando viável, antes do início dos bifosfonatos, e qualquer problema de saúde bucal ou dentário pendente deve ser tratado antes de iniciar o tratamento, se possível (Ouriana et al., 2018).

O risco de osteonecrose é maior em pacientes oncológicos recebendo tratamento intravenoso do que aqueles recebendo bisfosfonatos orais. Além disso, o risco de osteonecrose em pacientes com câncer tratados com zoledrônico ácido é 50 a 100 vezes maior do que o associado com placebo. As doenças malignas mais comuns para os quais os bifosfonatos são normalmente usados são câncer de pulmão, próstata e mieloma múltiplo (Letícia et al., 2017; Marília et al., 2020).

Vários fatores de risco estão associados ao desenvolvimento de osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (BRONJ), como procedimentos odontológicos invasivos (por exemplo, extração dentária), condições

inflamatórias e / ou infecciosas, idade avançada e dosagem e tempo de tratamento com BPs (Marília et al., 2020).

Tornam-se desafiadores, os tratamentos bucomaxilofaciais reconstrutivos dessa patologia, por conta desse mecanismo de remodelação óssea alterados pelo bifosfonatos, exigindo tratamento cirúrgicos minimamente invasivos e detalhados (Andres et al., 2021).

Essa patologia geralmente apresenta maior incidência na mandíbula, e pelo fato dos ossos gnáticos incorporarem grandes proporções dos bifosfonatos nas áreas de remodelagem óssea, estes ossos estão mais susceptíveis ao desenvolvimento da osteonecrose (Diego et al., 2017).

Outra razão é o contato entre o tecido ósseo e o meio bucal, de modo que traumas como exodontias ou uso de prótese dentária mal adaptada, podem permitir o contato de diversos tipos de microrganismos com o tecido ósseo, desencadeando processos infecciosos crônicos de difícil resolução (Carlos et al., 2017), principalmente devido ao fato do processo remodelação óssea estar alterado. Algumas vezes, a osteonecrose pode ocorrer espontaneamente em regiões recobertas por uma mucosa muito fina, a exemplo da mucosa da linha milo-hioídea (Diego et al., 2017).

4. Discussão

Com os estudos bibliográficos, conclui-se que, a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS) salienta que a OMAB pode ocorrer em ambos os sexos, no entanto há predileção pelo gênero feminino, já que o uso de BF's é amplamente indicado no tratamento de doenças como câncer de mama e osteoporose que acometem predominantemente mulheres (Juliana et al., 2019; Jason et al., 2020).

Também que, o desenvolvimento de OMAB em pacientes que fazem uso de BF's orais para o tratamento de osteoporose ocorre depois de longa exposição do paciente ao medicamento (geralmente mais de 3 anos), ou na terapia concomitante com esteroides (Juliana et al., 2019).

Em continuidade, preceitua a Associação Americana de Cirurgias Orais e Maxilofaciais (AAOMS), os fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de OMAB são, sabidamente, a realização de procedimentos cirúrgicos na cavidade bucal. Além disso, a maioria dos casos de OMAB associados à instalação de implantes dentários envolvem pacientes que são submetidos à terapia com o bifosfato nitrogenado ácido zoledrônico, para o tratamento e metástases ósseas e mieloma múltiplo. Dessa forma, este tipo de cirurgia está absolutamente contraindicado em pacientes que fazem uso de ácido zoledrônico (Juliana et al., 2019).

A predisposição à osteonecrose relacionada a medicamentos para os ossos craniofaciais, particularmente a mandíbula e a maxila, é única, uma vez que a inibição dos osteoclastos e a vascularização diminuída podem estar presentes em qualquer parte do corpo. Os efeitos esqueléticos dos BP's na remodelação óssea podem ser distintos, mesmo dentro do mesmo indivíduo. Os ossos craniofaciais sofrem ossificação intramembranosa e são derivados do neuroectoderma, enquanto o esqueleto periférico sofre ossificação intramembranosa e endocondral e são derivados do mesoderma (Jason et al., 2020).

Os cuidados dentários pré-tratamento e os cuidados abrangentes durante a terapia de BP para eliminar as fontes dentais de infecção e evitar extrações dentárias subsequentes continuam a ser uma recomendação importante com boa relação custo-benefício (Lidia et al., 2019; Jason et al., 2020).

Alcançar a saúde bucal antes de iniciar as terapias de BP direcionadas à prevenção e controle de fraturas relacionadas à osteoporose é uma meta que destaca a relação vital entre a saúde bucal e a saúde sistêmica. O gerenciamento de pacientes em risco de MRONJ inclui evitar traumas nos ossos da mandíbula e manter a higiene bucal por meio de cuidados odontológicos preventivos. Embora o tratamento para aqueles que desenvolveram MRONJ esteja além do escopo desta revisão, o objetivo é limitar a progressão da doença, controlar infecções secundárias e limitar a dor, mantendo a melhor qualidade de vida para esses indivíduos (Jason et al., 2020).

Para Hasegawa (et al. 2019), nenhum estudo analisou de forma abrangente a influência da inflamação pré-existente, fatores relacionados ao procedimento cirúrgico, como fechamento da ferida primária, fatores demográficos e descontinuidade com medicamentos na incidência de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ) (Hasegawa et al., 2018; Alessandro et al., 2019).

Além do conhecimento da ação das medicações a avaliação da etiologia da MRONJ engloba pelo menos três fatores de risco: fatores relacionados às drogas, fatores locais e fatores sistêmicos. Quanto aos fatores relacionados às drogas utilizadas, a avaliação recai, em grande parte, sobre o uso dos bisfosfonatos. Essa classe de drogas, além de responder pela grande maioria dos casos de MRONJ, é a que tem suas características melhor conhecidas. A potência e a via de administração dos BPs são identificadas como grandes fatores de risco (Lidia et al., 2019; Hasegawa et al., 2018; Alessandro et al., 2019).

Os principais objetivos do tratamento da MRONJ são eliminar a dor, controlar a infecção e minimizar a progressão da necrose óssea. A literatura possui diversos relatos de tratamentos exitosos em todos os estágios de MRONJ, quer sejam eles conservadores ou invasivos. Mas, nas principais diretrizes publicadas, a eleição do tipo de tratamento está vinculada ao estadiamento clínico do paciente. A comissão especial reunida pela AAOMS em setembro de 2013, propôs a utilização de um sistema de estadiamento revisado para melhor orientar as diretrizes de tratamento e coletar dados para avaliar o prognóstico em pacientes que foram expostos a terapias antirresorptivas (IV ou oral) ou antiangiogênicas (Lidia et al., 2019; Hasegawa et al., 2018; Alessandro et al., 2019).

A osteonecrose da mandíbula (ONJ) é classicamente considerada uma interrupção do suprimento vascular ou necrose avascular com exposição dos ossos da mandíbula. Pode ser causada por radiação, terapia com esteróides em altas doses e medicamentos que interrompem o suprimento vascular ou a renovação óssea da mandíbula (Jason et al., 2020).

As medidas preventivas são o melhor caminho a seguir. Deve haver uma completa avaliação odontológica antes que a terapia com bisfosfonatos seja iniciada, a fim de se identificar e superar a presença de infecções e dentes comprometidos e assim se possa minimizar quaisquer chances de sua manifestação. É importante solucionar todas as condições que requeiram remodelação óssea ou o risco de dano na mucosa neste período pré-terapia com bisfosfonatos. Como não há ainda uma etiologia totalmente definida, não existe um padrão de protocolo para seu tratamento (Flores et al., 2016; Smyrna et al., 2019).

5. Considerações Finais

Os bisfosfonatos são utilizados com finalidades terapêuticas, principalmente no tratamento de doenças que atuam no metabolismo ósseo, como a osteoporose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa, doença de Paget, mieloma múltiplo e neoplasias malignas metastáticas, principalmente as originárias de câncer de mama e de próstata. Quanto ao êxito no tratamento da osteonecrose da mandíbula, associada a bisfosfonatos (MRNOJ) ou BRONJ, este ainda é objeto de muitos estudos, com enfoque a enorme quantidade de pesquisas científicas relacionadas ao uso desses fármacos, primordialmente quanto a definitiva exatidão de práticas condizentes e indicadoras de sucesso. O cirurgião oral e maxilofacial é o profissional indicado para efetuar o diagnóstico e tratamento osteonecrose da mandíbula, associada a bisfosfonatos (MRNOJ) ou BRONJ. A saber que não há resolução conhecida para essa necrose avascular do osso induzida por drogas.

Conclui-se que, as cirurgias de remoção da necrose devem ser evitadas, sendo recomendado o imediato início do tratamento, para controle da osteonecrose da mandíbula. Portanto, na maioria dos casos de tratamento de longo prazo é viável a aplicação de antibióticos e enxaguatório bucal, com fins de melhorar os efeitos da doença.

Para trabalhos futuros sugere-se que sejam feitos estudos acerca dos protocolos de tratamentos para o tema de estudo em questão, afim de tentar definir uma metodologia unificada, concisa e assertiva para os diversos estágio de casos clínicos;

bem como sobre a conduta odontológica nestas circunstâncias.

Referências

- Adela, C. L., Roxana, S., Ovidiu, M., & Mariana, P. (2020). Estudo retrospectivo sobre o aparecimento de osteonecrose relacionada à terapia com bifosfonatos. *Rom J Morphol Embryol*. 60(4):1227-1231.
- Aécio, A. C. P. J., Letícia, M. M., Linda, Í. R. M., Jeane, F. C. S. A., & Júlio, C. T. L. (2016). Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. *Artigo Caso Clínico*. 17(1):40-45.
- Alessandro, A., Vanessa, I., Nicolina, P., & Caterina, M. (2019). Agentes anti-reabsortivos e drogas anti-angiogênicas no desenvolvimento da osteonecrose da mandíbula. 248(27):27-29.
- Andres, N. M. R., & Javiera, A. R. D. (2021). Tratamento conservador da osteonecrose maxilar associada a medicamentos refratários usando o protocolo PENTO: relato de um caso. 23 (38):1-10.
- Carlos, R. B., Félix, C., & Víctor, M. (2017). Protocolo clínico de pacientes con historia de uso de bifosfonatos / Clinical protocol for patients with history of use of biphosphonates. 74(5):252-260.
- Diego, T. S., Amanda, S. S., Felipe, S. M., Vinícius, R. V. M. M., André S. S., & Jeferson, F. A. (2017). Tratamento da osteonecrose induzida por uso crônico de bifosfonatos com auxílio de protótipo tridimensional: relato de caso clínico. 38 (1):09- 13.
- Erasmus, F. S. J., Janielma, A. S., Maria, S. S., & Hécio, H. A. M. (2020). *Necrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso*. 6(2):189-203.
- Flores, J. A., Flores, F. W., Diesel, P. G., Trevisan, R. F., & Guarda, V. M. (2016). Osteonecrose associada ao uso de bifosfonatos: um novo desafio para a odontologia. *Campo Mourão*. 1(1):153-166.
- Gupta, M., & Gupta, N. (2021). *Osteonecrose de mandíbula relacionada a bisfosfonato*. 142(11):1-13.
- Hasegawa, T., Hayashida, S., Kondo, E., Takeda, Y., Miyamoto, H., Kawaoka, Y., Ueda, N., Iwata, E., Nakahara, H., Kobayashi, M., Soutome, S., Yamada, S. I., Tojyo, I., Kojima, Y., Umeda, M., Fujita, S., Kurita, H., Shibuya, Y., Kirita, T., & Komori, T. (2018). Osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação após extração dentária em pacientes com câncer: um estudo multicêntrico retrospectivo. *Grupo de estudo japonês de odontologia cooperativa com medicina (JCDM)*. 30(2):231–239.
- Ho-Gul, J., Jae, J. H., Jeong-Hee, Young, H. K., Ji, Y. N., & Han Sang-Sun, H. (2017). *Fatores de risco de osteonecrose da mandíbula após extração dentária em pacientes osteoporóticos em uso de bifosfonatos orais*. 47(1):45-50.
- Jason, T. W., Douglas, M. S., Martha, J. S., & Janice, S. L. (2020). Mitigação da osteonecrose da mandíbula (ONJ) por meio de cuidados odontológicos preventivos e compreensão dos fatores de risco Pesquisa óssea. 8(14):1-12.
- Joshua, S., Andrew, C. B., Jonathan, B. M., & Matthew, E. S. (2016). *Osteonecrose de maxila: um diagnóstico diferencial em pacientes com câncer metastático em uso de bifosfonatos*. 23(5):236-246.
- Juliana, Z. C., Henrique, H., Gustavo, A. C. M., Hélio, S. F., Breno, R. F., & Idelmo, R. G. J. (2019). Implantes em pacientes com osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos. *Relato de caso e revisão de literatura*. 8(1):20-27.
- Kagami, H., Inoue, M., Kobayashi, A., Taguchi, A., Li, X., & Yoshizawa, M. (2018). Problemas com o tratamento cirúrgico da osteonecrose da mandíbula relacionada ao agente antirreabsortivo. 24(1-2):52-56.
- León, A., Miguel, E., & Carlos, H. V. (2020). Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos em Cali - Colômbia / *Osteonecrose Maxilar asociada a bifosfonatos em Cali*, Colômbia. 27(2):11-18.
- Letícia, B., Yolanda, J., Manuel, L., Judith, M. C., & José, B. (2017). Osso necrótico exposto em 183 pacientes com osteonecrose da mandíbula relacionada com bifosfonato: características clínicas associadas. 22(5):581-585.
- Lidia, N. V. C., Nathália, T. F. D., Marília, A., & Karem, L. O. (2018). *Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção*. 31(2):48-63.
- Luisa, M. B., Fernanda, M. P., Marcela, M. P., & Cristiane, C. D. (2016). *Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura*. 28(2):126-134.
- Marília, A. F., Frederico, B. M., & Karem, L. O. (2020). Osteonecrose da mandíbula em paciente em tratamento de osteoporose com bifosfonato oral. *Relato de Caso Clínico*. 11(2):1-5.
- Murilo, S., Karoline, S., Natália, S., Davi, C., & Sirius, I. (2019). Osteonecrose extensa da maxila causada por bisfosfonatos: relato de um caso raro. *J Clin Exp Dent*. 11 (2):203–207.
- Olga, D. F., Vera, P., Rodolfo, M., Vittorio, F., Alberto, B., Lorenzo, L. M., Sipmo, O. B., & Giuseppina, C. (2018). O Manejo Odontológico de Pacientes em Risco de Osteonecrose da Mandíbula Relacionada à Medicação: Novo Paradigma da Prevenção Primária. 20(18):1-11
- Ourlana, G. M., Morten, S., Rui, A. M., Carla, R., Sally, H., Lawrence, D. C., Daniela, N., & Tim, V. W. (2018). *Osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação: definição e melhores práticas para prevenção, diagnóstico e tratamento*. 127(2):117-135.
- Shinichiro, K., Sasaki, M., & Sawase, T. (2019). *Osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos: uma revisão da literatura*. 61(2):99-104.

Smyrna, L. X. S., Manoel, P. L., José, A. L. J., Dantas Ruth, V. F. D., & Raimundo, E. C. N. (2019). Terapia fotodinâmica como coadjuvante no tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de medicamentos (OMAM). 38(4): 1093-110.

Sofía, R. P., Alejandro, O., Daiana, P., Elena, M., Eduardo, C., & Román, L. (2019). Osteonecrosis por bifosfonatos: presentación de un caso clínico / *Osteonecrosis of the jaws: report of a clinical case*. 61(2):36-40.

Souza, M. T., Silva, M. D., & Carvalho, R. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*, 8(1).