

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DOS BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA

Jaw osteonecrosis associated with the use of bisphosphonates: literature review

Carolina Maciel Moraes^{1*}, Daniela Cristina de Oliveira^{2*}, Carla Oliveira Favretto^{2**}

1. Acadêmica do curso de Odontologia da Faculdade Morgana Potrich (FAMP), Mineiros, GO, Brasil.

2. Cirurgiã dentista. Doutorado em Ciências Odontológicas pela Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, UNESP, Brasil. Docente da FAMP- Faculdade Morgana Potrich, Mineiros-GO, Brasil.

Descritores: Osteonecrose;
Maxilares; Bisfosfonatos.

RESUMO - A osteonecrose dos maxilares é uma complicação associada ao uso prolongado dos medicamentos de bisfosfonatos, denosumabe (antirreabsortivo) e ao uso do medicamento antiangiogênico bevacizumabe. Estes são utilizados para doenças metabólicas e oncológicas, a fim de diminuir a ação reabsortiva dos osteoclastos e induzir à deposição pelos osteoblastos. O objetivo é, através de uma revisão de literatura, levantar as consequências do uso de bisfosfonatos na cavidade oral e a importância da prevenção e tratamento de pacientes que fazem uso desse medicamento. O tempo de uso do medicamento, ou a potência do mesmo, poderá acarretar em formação de um osso demasiadamente duro. Quando o uso dos bisfosfonatos é por via intravenosa, predispõe à osteonecrose. O paciente em uso desses medicamentos, quando submetido a procedimentos mais invasivos odontológicos, como extrações alvéolo-dentárias, aumenta a probabilidade de desenvolvimento da doença. Sendo assim, conclui-se que a melhor conduta quando necessário utilizar os bisfosfonatos é a prevenção, realizando uma adequação do meio bucal antes de fazer o uso da medicação, e periodicamente procurando um cirurgião-dentista a fim de analisar o quadro de saúde bucal, diminuindo as chances da incidência de lesões ósseas.

Keywords: Osteonecrosis; Jaws;
Bisphosphonates.

ABSTRACT - Osteonecrosis of the jaws is a complication associated with the prolonged use of bisphosphonate drugs, denosumab (antiresorptive) and the use of the antiangiogenic drug bevacizumab. These are used for metabolic and oncological diseases, in order to decrease the resorptive action of osteoclasts and induce deposition by osteoblasts. The objective is through a literature review to raise the consequences of the use of bisphosphonates in the oral cavity and the importance of prevention and treatment of patients who use this medication. The time of use of the medication, or the potency of it, may result in the formation of an excessively hard bone. When the use of bisphosphonates is intravenous, it predisposes to osteonecrosis. The patient using these drugs, when submitted to more invasive dental procedures, such as dental alveoli extractions, increases the likelihood of developing the disease. Therefore, it is concluded that the best conduct when necessary to use bisphosphonates is prevention, performing an adaptation of the oral environment before using the medication and periodically looking for a dental surgeon in order to analyze the oral health situation, reducing the chances of the incidence of bone injuries.

*Mesma contribuição

**Autor para correspondência: E-mail: carlafavretto@fampfaculdade.com.br

INTRODUÇÃO

A osteonecrose dos maxilares consiste em lesões ósseas expostas ou não à cavidade bucal, representada por bordas irregulares, trabeculados vazios, podendo conter células inflamatórias viáveis de abscessos.¹

A osteonecrose dos maxilares pode estar relacionada à traumas, toxicidade química direta, infecção, uso de medicamento como bisfosfonatos, denosumabe e bevacizumabe.²

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é caracterizada pela presença de uma região de osso necrótico exposto, que não cicatriza por mais de oito semanas em pacientes que tomaram ou estão ingerindo o medicamento como bisfosfonato.² 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.³

Os bisfosfonatos são utilizados em tratamento de metástases ósseas, doenças metabólicas, oncológicas e osteoporose. Sua ação terapêutica está associada à atividade antirreabsortiva e à inibição da atividade osteoclástica.⁴

A maior dificuldade da doença é tratar de forma conservadora, sem recorrer a remoções cirúrgicas de sequestros ósseos. Para os pacientes que irão iniciar o uso de bisfosfonatos, principalmente via intravenosa, é de extrema importância avaliações clínicas e radiográficas orais, os respectivos tratamentos necessários, para alcançar a cicatrização ideal antes do uso da medicação.⁵

Dessa forma, o objetivo desse trabalho é levantar na literatura as consequências do uso de bisfosfonatos na cavidade oral, salientando assim, a importância da prevenção e do tratamento de pacientes que fazem uso desse medicamento, determinando o manejo no controle da dor e melhora do quadro da doença.

METODOLOGIA

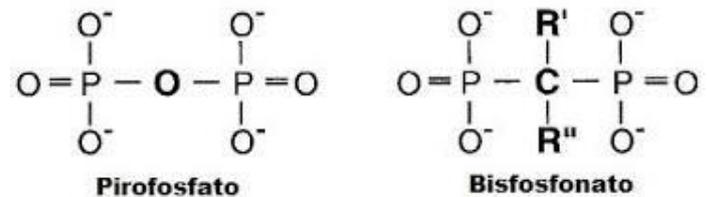
As buscas dos artigos foram realizadas nas seguintes bases eletrônicas de dados bibliográficos - Pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Scientific Electronic Library Online (Scielo). Ao finalizar as pesquisas em cada base, as referências duplicadas foram excluídas. Foram utilizados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Osteonecrose, Bisfosfonatos e Maxilares.

Os critérios de inclusão foram artigos publicados na íntegra, escritos na língua inglesa, portuguesa e espanhola, podendo ser pesquisa de campo, relato de caso ou revisão da literatura. Os artigos incluíam definição, mecanismo, diagnósticos e tratamentos. Artigos não acessíveis através da base de dados, assim como os que não atenderam aos critérios de inclusão, não foram selecionados.

REVISÃO DE LITERATURA

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são substâncias compostas por dois grupos de fosfatos com ligação covalente à molécula de carbono. As cadeias laterais determinam a potência e o mecanismo de ação, podendo levar às alterações. Por sua vez, os bisfosfonatos são análogos às substâncias, como os pirofosfatos, também constituídos por fosfato e carbono em suas ligações.⁶



Fonte: (MEIRA, 2013).

Os grupos R' indicam a afinidade dos bisfosfonatos aos tecidos ósseos, e R'' a potência do medicamento.⁷ Os bisfosfonatos podem ainda ser divididos, relacionado ao grupo R', podendo ter ligações a grupamentos que não contêm moléculas de nitrogênio, como por exemplo, o Etidronato e o Clodronato, exemplos de medicamentos dessa modalidade. E ainda ao agrupamento R', podem se apresentar os compostos nitrogenados, denominados Aminobisfosfonatos, os quais são mais potentes e possuem maior seletividade. Os mais comercializados são: Alendronato, Zoledronato e Pamidronato.^{8,9}

As vias de administração por via oral, são: Risedronato, Ibandronato, Clodronato, e Alendronato, sendo este último mais comercializado. As vias de administração intravenosa são: Zoledronato, Pamidronato e Ibandronato.⁶

Mecanismo de ação dos bisfosfonatos (medicação sistêmica)

Os bisfosfonatos são utilizados a fim de diminuir a perda de estruturas ósseas, em doenças metabólicas como a osteoporose,¹⁰ nas metástases ósseas, para diminuição da dor, risco de fraturas, necessidade de cirurgia e radioterapia.¹¹ Papappetrou (2009) revisou o mecanismo de ação dos bisfosfonatos, expressando a capacidade deles de ligarem-se aos íons bivalentes de cálcio, sendo removidos rapidamente da corrente sanguínea e depositados nas superfícies minerais ósseas que estão no processo fisiológico da reabsorção osteoclástica.¹²

São fármacos bastante utilizados para o tratamento de metástases ósseas, doenças metabólicas do tecido ósseo que envolvem uma atividade de reabsorção óssea elevada, atuam sobre dois meios de ações antiosteoclástica e antiangiogênica.⁴

A ação antiosteoclástica é observada com o uso prolongado desse fármaco, que resulta na supressão da

remodelação óssea, além do desequilíbrio da homeostasia da deposição realizada pelos osteoblastos associada à reabsorção dos tecidos ósseos danificados realizada pelos osteoclastos. Já a ação antiangiogênica diminui a proliferação natural dos vasos sanguíneos, gerando áreas isquêmicas, comprometendo a circulação.^{4,10} A reabsorção óssea realizada pelos osteoclastos, assim como a deposição realizada pelos os osteoblastos, consistem no equilíbrio do sistema esquelético.⁵ Esse processo é essencial nas injúrias que os maxilares sofrem pela mastigação.¹⁰

Os bisfosfonatos alteram o remodelamento ósseo, resultando no comprometimento do reparo.¹³ A diminuição da reparação óssea e a vascularização comprometida expõem a doença osteonecrose dos maxilares.¹⁴ A causa efetiva da osteonecrose não está bem determinada, mas acreditam que os bisfosfonatos promovem a hipovascularização e uma metabolização óssea alterada, que em condições de trauma local e necessidade de reparo ósseo, induz o desenvolvimento da lesão óssea.¹⁵ A melhor explicação para o desenvolvimento da osteonecrose seria a alteração da densidade do osso, efeitos adversos causados pelo uso contínuo dos bisfosfonatos, desencadeando a dificuldade de cicatrização após um trauma, devido com a metabolização do medicamento, induzir à apoptose de queratinócitos, associados às características anatômicas dos maxilares, com rompimento fácil por ser uma mucosa fina, levando à exposição de osso necrótico ao meio bucal.³

Indicações Terapêuticas dos bisfosfonatos

Os bisfosfonatos, tal como pirofosfato, ligam-se fortemente à superfície óssea, explicando a ação específica no tecido ósseo mineralizado. São depositados onde o osso mineral fica exposto aos fluidos circundantes, justamente onde o osso é formado e reabsorvido e são liberados quando o osso onde estão depositados sofre reabsorção.¹⁶

As principais indicações dos bisfosfonatos são nos tratamentos de hipercalemia maligna, que atuam impedindo a osteólise.¹⁷ Segundo Barni e colaboradores (2006), em metástases ósseas, os bisfosfonatos amenizam a dor e evitam as fraturas patológicas, sendo indicados Clodronato e Ibandronato por via oral, Pamidronato, Zoledronato e Ibandronato intravenoso.⁸

No mieloma múltiplo, o bisfosfonato zolendronato revelou-se eficaz na interrupção da progressão da doença.¹⁸ Na doença do Paget caracterizada pela destruição óssea, o tratamento são os agentes antirreabsortivos, como a classe medicamentosa dos bisfosfonatos.¹⁹ Na osteoporose, os bisfosfonatos aumentam a densidade óssea, sendo o alendronato e risendronato os bisfosfonatos de primeira escolha.⁶

Consequência do uso de bisfosfonatos na doença de osteonecrose

A osteonecrose é uma consequência de um conjunto sistêmico comprometendo a vascularização óssea, por causa da ação antiangiogênica dos bisfosfonatos. Pode ser explicada devido à concentração da droga no sistema esquelético, dentre os quais os ossos gnáticos, mandíbula e a maxila, que possuem um nível alto de remodelação óssea.²⁰

Os bisfosfonatos administrados por via intravenosa constituem a classe mais potente em relação aos administrados por via oral. Os zolendronatos e os pamidronatos são os mais potentes de uso clínico de formulações intravenosas.⁵ É relevante ressaltar além dos bisfosfonatos, os medicamentos denosumabe (antirreabsortivo) e bevacizumabe (antiangiogênico) são considerados atualmente como grupo de medicamentos de risco à desenvolver um quadro clínico de osteonecrose.²

O risco do desenvolvimento da doença de osteonecrose com o uso de bisfosfonato é de 3 anos aos que fazem uso oral, e aproximadamente 1 ano para via intravenosa.²¹ Isso porque os bisfosfonatos intravenosos são mais potentes comparados aos bisfosfonatos orais, os quais mais difíceis de serem adequadamente absorvidos.²²

Outro fator são as cirurgias alvéolo-dentárias, consideradas o fator mais relevante que propicia a osteonecrose dos maxilares;²³ pois frente ao processo de metabolização do medicamento, ocorre a diminuição de células epidérmicas, o que dificulta a cicatrização.²⁴

Além dos cuidados aos pacientes que fazem o uso dos bisfosfonatos, é relevante aprimorar os conhecimentos sobre as diversas técnicas cirúrgicas, como a cirurgia ortognática, e as reconstruções, pois são muitos os casos que a melhor forma de tratamento são as ressecções.⁶

Os efeitos isquêmicos da medicação, podem ser acumulativos e o tempo de vida da droga no sistema esquelético é alto.²⁴ Estima-se que o tempo de meia vida dos alendronatos (bisfosfonatos) utilizados por via oral seja de 12 anos.³

Diagnóstico e aspectos clínicos

A osteonecrose foi definida por uma região de osso exposto necrótico que não cicatriza no intervalo de até 8 semanas.³ De acordo com os estudos de Marx et al. 2005, os pacientes podem manter-se assintomáticos por semanas, meses e até anos ou podem apresentar dor se os tecidos adjacentes às lesões ósseas infectar ou dor causada por traumatismo.¹³

Os sinais clínicos incluem exposições de tecido ósseo necrótico, dor localizada, mobilidade dentária (23,5%), fístulas que não regridem (17,6%), edema e parestesia. Frequentemente, essas lesões ósseas surgem a partir de extrações dentárias ou por procedimentos invasivos bucais, porém espontaneamente podem também surgir exposições ósseas necróticas.²⁵ Se não houver regressão das lesões ósseas orais em até seis semanas com acompanhamento adequado, o diagnóstico pode ser estabelecido.²⁶

De acordo com a Sociedade Americana de Investigação Óssea e Mineral (2007), indica-se o diagnóstico diferencial às doenças como: osteoradionecroses, gengivites ou mucosites, disfunções temporo-mandibulares, doenças periodontais, patologias periapicais causadas por cáries dentárias e tumores ósseos.²⁷

Conduas terapêuticas e preventivas

Antes do uso do medicamento, é importante realizar primeiro o tratamento de lesões ou quaisquer doenças que possam acometer à cavidade bucal. As próteses devem ser ajustadas, lesões cariosas e doenças periodontais, devem ser tratadas, as extrações devem ser realizadas, antes do uso dos bisfosfonatos, evitando a osteonecrose dos maxilares.⁵

A conduta terapêutica deve seguir os estágios da osteonecrose:

0-Paciente em risco: Orientações ao paciente à manutenção da higiene oral. Não há tratamento.

1-Exposição de osso necrótico assintomático: Realização de bochechos com soluções antibacterianas e acompanhamento.

2-Osso exposto e necrótico sintomático, infecção e inflamação: Colutório antibacteriano, antibioticoterapia, desbridamento superficial (para aliviar irritações).

3-Osso exposto com inflamação e infecção, podendo apresentar fraturas patológicas, fístulas e comunicações oro-antrais: Bochechos com antibacterianos, antibioticoterapia, desbridamento, ressecções, e acompanhamento.³

Como estratégias de prevenção e tratamento para pacientes medicados com bisfosfonatos, a literatura estabelece o seguinte:

Pacientes que irão iniciar o uso dos bisfosfonatos por via oral ou via intravenosa: avaliar saúde bucal, realizar a adequação do meio bucal (extrações, adaptar próteses) e monitorar o paciente. Só iniciar o uso do medicamento depois da cicatrização bucal.²⁸

As cirurgias dentoalveolares aumentam consideravelmente o risco das lesões osteonecroticas, os abscessos periapicais, e a utilização de próteses totais ou parciais. Deve-se ressaltar que a idade do paciente, hábitos como tabagismo, obesidade, diabetes, e condições sistêmicas que comprometem o suprimento de oxigênio tecidual, são fatores que avaliados, pois são de risco.³

Pacientes sem sintomatologia que estão em uso dos bisfosfonatos orais: O risco de desenvolver osteonecrose está associado ao tratamento igual ou superior a 3 anos. Deve-se suspender temporariamente o medicamento, por até 3 meses, quando necessários procedimentos cirúrgicos, estabelecendo uma área totalmente cicatrizada.²⁰

Pacientes sem sintomatologia em uso dos bisfosfonatos intravenosos: Todos os procedimentos que expõem tecido ósseo, devem ser evitados.²⁰

Pacientes diagnosticados com a osteonecrose dos maxilares: Devem ser considerada as extrações de dentes sintomáticos em áreas extensas necrosadas, pois nesses casos não exacerbará o quadro clínico.⁴

O tratamento cirúrgico é preferível aos pacientes que se encontram no estágio 3 da doença, pois apresentam sequestros maiores e mais circunscritos. Apenas nas áreas com menor exposição de lesão óssea, é melhor realizar o desbridamento. Em ambas, deve-se ter cautela para não remover tecido sadio. O desbridamento é um tratamento conservador que alivia a dor dos tecidos irritados circundantes à lesão óssea e que elimina também o osso necrosado.²⁰

Para essa anomalia óssea não há um padrão definido para tratamento, mas associações de modalidades, principalmente como coadjuvantes à cirurgia, tem demonstrado bons resultados. Entre eles destacam-se a antibioticoterapia, associada à oxigenação hiperbárica, e à sequestrectomia; oxigenação hiperbática associada à antibioticoterapia, laser de baixa intensidade associada à cirurgias, ou à plasma rico em plaquetas e as soluções antimicrobianas.²⁹

DISCUSSÃO

Osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos apresenta-se como uma importante complicação nos tratamentos prolongados com bisfosfonatos indicado em diversas patologias. Dessa forma, aumentam os riscos associados a procedimentos odontológicos, como cirurgias de ordem dentária, periodontal e óssea, devendo o cirurgião-dentista ter conhecimento das consequências desses procedimentos frente a pacientes que usam esse medicamento.⁶

Os bisfosfonatos servem para o tratamento de pacientes portadores de doenças que alteram o equilíbrio entre neoformação e reabsorção óssea.³⁰ No entanto, estão relacionados com a inibição da reabsorção óssea e calcificação heterotrópica,³⁰ pois diferencia-se pela presença de uma molécula de Carbono (C) no lugar da molécula de Oxigênio (O₂), causando uma maior afinidade desse medicamento pelo tecido ósseo.³¹

Foi divulgado em 2013 pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) a recomendação de interrupção do uso dos bisfosfonatos por mais de 3 anos. Todavia, sugeriu a avaliação dos casos individualmente, justificando quando necessário o uso desse medicamento após 3 anos de uso.³²

O tratamento da osteonecrose é bastante complexo, por isso a preocupação tanto com os tratamentos quanto prevenção. A literatura estabelece diversos protocolos terapêuticos com grandes chances de sucesso. Contudo vale salientar que a prevenção é fundamental, pois a maioria dos casos é desencadeada por fatores traumáticos, quadros infecciosos que originam a exposição e necrose óssea.³³ O quadro se agrava quando há associação com o uso de bisfosfonatos.³³

No processo preventivo, é importante o papel do dentista antes mesmo de iniciar o tratamento com bisfosfonatos, sendo fundamental incluir uma avaliação clínica e imaginológica da saúde oral, afim de eliminar focos de infecção. Além disso, deve ser estabelecido consultas odontológicas periódicas para eliminar todos os possíveis fatores traumáticos.²

Para pacientes que necessitam de intervenção com procedimentos intrabucais invasivos, é necessário o teste CTx (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I), marcador de reabsorção óssea, a qual avalia o risco de desenvolver a osteonecrose. Sendo o resultado ideal de 150 pg/ml, caso seja menor, deve-se reforçar ao paciente quanto ao risco de desenvolver a osteonecrose.³⁴

Frente a isso, o médico sempre deve indicar aos pacientes uma avaliação odontológica antes de começar qualquer tratamento e o dentista deve estar em alerta para identificar e poder prevenir as complicações decorrentes do uso dessa droga.²

Portanto, todos os profissionais da saúde devem estar atentos a estes pacientes e conhecer dessa alteração óssea, para assim, trabalharem de forma multidisciplinar, favorecendo o diagnóstico precoce e ampliando o campo de prevenção.²

CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares acometem principalmente pacientes oncológicos, pois estes utilizam as formulações intravenosas, apresentando alta morbidade aos pacientes acometidos por essas lesões osteonecroticas. Na anamnese é importante avaliar o risco-benefício, o tempo de uso do medicamento, e a potência do mesmo. Portanto, antes do início de terapia com bisfosfonatos, é imprescindível a adequação do meio bucal do paciente e a orientação desse à manutenção da higiene oral, evitando quaisquer intercorrências durante o uso da medicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva E.C.A., Sanches M.B., Flores D.F., Watanabe S., Silva F.P.Y., Silva B.S.F. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Recidiva após radioterapia de cabeça e pescoço. Rev Odontol Bras Central, 2015, Vol 24, Pag. 49.
2. Chaves R.A.C., Queiroz T.P., Faloni A.P.S. Bisfosfonatos e denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. Revista Brasileira Multidisciplinar Rebram, 2018, Vol 21, Pag. 68.
3. Carvalho L.N.V., Duarte N.T., Figueiredo M.A., Ortega K.L. Osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicações: Diagnóstico, tratamento e prevenção. Ver. CES Odont, 2018, Vol 31, Pag. 48.

4. Brozski M., Traina A., Deboni M., Marques M., Naclério-Homem M. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. Ver.Bras.Reumatol, 2012, Vol 52, Pag. 268.
5. Coelho A.L., Gomes O.S., Fernandes M.H. Revisão: Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso dos bisfosfonatos. Parte I: Etiologia e Apresentação Clínica. Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial, 2010, Vol 51, Pag. 95.
6. Meira H. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: Revisão de literatura e relato de casos. [Dissertação de Especialização]. Belo Horizonte: Universidade Federal Minas Gerais; 2013. P(82p).
7. Fernandes C., Leite R.S., Lanças F.M. Bisfosfonatos: Síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. Quim. Nova, 2005, Vol 28, Pag. 274.
8. Barni S., Mandala M., Cazzaniga M. Bisphosphonates and metastatic bone disease. In: Annals of Oncology, 2013, Vol 2, Pag. 91.
9. Capelari M., Zillioto T., Marzola C., Toledo Filho J., Pastori C., Toledo G., et al. Osteonecrose dos maxilares associada à bisfosfonatos: revista de literatura e relato de caso, [Monografia]. Bauru: Associação Paulista de Cirurgiões Dentistas; 2010. P(36p).
10. Pedrosa C. Osteonecrose Associado aos Bisfosfonatos, [Dissertação de Mestrado]. Porto: Instituto Biomédicas Abel Salazar; 2010. P(15p).
11. Woo S.B., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Narrative review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws, 2006, Vol 61, Pag. 144.
12. Papapetrou P.D. Bisphosphonate-associated adverse events. Hormones (Athens), 2009, Vol 8. Pag. 96.
13. Marx R.E., Sawatari Y., Fortin M., Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg, 2005, Vol 63, Pag. 75.
14. Peterson L. J., Cortezzi W., (Ed.) (Trad.) Cirurgia oral e maxillofacial contemporânea/ Editor sênior Larry J. Peterson; supervisão da tradução Wladimir Cortezzi, 2000, Vol 3, Pag. 702.
15. Martins M.A.T., Delgioglio A., Martins M.D., Pavesi V.C.S., Lascala C.A. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. Res Bras Hematol Hemoter, 2009, Vol 31. Pag.41.
16. Rodan G.A., Fleisch H.A. Bisfosfonatos: Mecanismos de ação. J Clin Invest, 1996, Vol 97. Pag. 2692.

17. Farias M.L.F. A Hipercalcemia nas Malignidades: Aspectos Clínicos, Diagnósticos e Terapêuticos. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2005, Vol 49, Pag. 816.
18. Avilés M., Neri N., Huerta-Guzman J., Nambo M.J. Randomized clinical trial of zoledronic acid in multiple myeloma patients undergoing high-dose chemotherapy and stem-cell transplantation. *Curr Oncol*, 2013, Vol 20, Pag. 13.
19. Seton M., Krane S.M. Use of zoledronic acid in the treatment of Paget's disease. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2013, Vol 3, Pag. 913.
20. Scarpa L.C., Mello Leite L.C., César J. T. L., Arantes D.C. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*, 2010, Vol 12, Pag. 86.
21. Junquera L.M., Martín-granizo R. Diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteonecrosis de los maxilares por bisfosfonatos. *Diagnosis, prevention, and treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Recommendations of the Spanish Society of Oral and Maxillofacial Surgery (SECOM)*. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac*, 2008, Vol 30, Pag. 145.
22. Ruggiero S. L., Dodson T. B., Assael L.A., Landesberg R., Marx R. E., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, Vol 67, Pag. 2.
23. Allen M.R., Burr D.B. A patogênese da osteonecrose da mandíbula relacionada ao bisfosfonato: tantas hipóteses, poucos dados. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009, Vol 67, Pag. 61.
24. Poubel V.L., Sales D., Gil L.F., Lima J.N., Claus J., Gil J.N. Osteonecrose maxilo-mandibular: Revisão bibliográfica. *Rev. Cir. Traumatol. Buco-Maxilo-Fac*, 2012, Vol 12, Pag. 33.
25. Ruggiero S.L., Mehrotra B., Rosenberg T.J., Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004, Vol 62, Pag. 527.
26. Weitzman R., Sauter N., Eriksen E.F., et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients, May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, Vol 62, Pag. 148.
27. Khosla S., Burr D., Cauley J., et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*, 2007, Vol 22, Pag. 1479.
28. Ruggiero S. G.J., Marx R.E., Hoff A.O., Schubert M.M., Hurn J.M., et al. Practical Guidelines for the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Cancer. *J Oncol Pract*, 2006, Vol 2. Pag. 7.
29. Ribeiro G.H., Chrun E.S., Dutra K.L., Daniel F.I., Grando L.J. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, Vol 84. Pag. 102.
30. Castro L.F., Silva A.T.A., Chung M.C. Bifosfonatos (BFs) como transportadores osteoporóticos no planejamento de fármacos. *Quim Nova*, 2004, Vol 27. Pag. 456.
31. Martins M.A.T. Estudo retrospectivo da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos em pacientes oncológicos: fatores de risco, aspectos clínicos, imagiológicos e terapêuticos, [Tese de Doutorado]. São Paulo: Universidade São Paulo; 2009. P(126p).
32. Caires E.L.P., Bezerra M.C., Junqueira A.F.T.A., Fontenele S.M.A., Andrade S.C.A., Alva C.B. Tratamento da osteoporose pós-menopáusia: um algoritmo baseado na literatura para uso no sistema público de saúde. *Rev bras reumatol*, 2017, Vol 57, Pag. 256.
33. Izquierdo C.M., Oliveira M.G., Weber J.B.B. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura, 2011, Vol 16, Pag. 1.
34. Santos L.C.S., Renato P., Gusmão J.M.R., Almeida O.D.S. Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários. *Revista Bahiana de Odontologia*, 2016, Vol 7, Pag. 22.