

**BISFOSFONATOS E OSTEONECROSE DA MANDÍBULA: O IMPACTO DAS TERAPIAS ANTINEOPLÁSICAS NAS ESTRUTURAS ÓSSEAS DA CAVIDADE ORAL**



<https://doi.org/10.56238/arev7n4-168>

**Data de submissão:** 15/03/2025

**Data de publicação:** 15/04/2025

**Pedro Guimarães Sampaio Trajano dos Santos**

Graduação em Odontologia  
Faculdade de Odontologia do Recife, Brasil  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: pedroguimaraessampaio@gmail.com

**Rosana Maria Coelho Travassos**

Doutoramento em Endodontia  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: rosana.travassos@upe.br,

**Luciane Farias de Araujo**

Doutoramento em Radiologia  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: luciane.araujo@upe.br,

**Gleicy Fátima Medeiros de Souza**

Professor Assistente  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: gleicy.medeiros@upe.br,

**Ronaldo de Carvalho Raimundo**

Doutoramento em Cirurgia Bucomaxilofacial  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: ronaldo.carvalho@upe.br,

**Vânia Cavalcanti Ribeiro da Silva**

Doutoramento em Medicina Dentária  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: vania.silva@upe.br,

**Mônica Maria de Albuquerque Pontes**

Doutoramento em Medicina Dentária  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: monica.pontes@upe.br,

**Maria Tereza Moura de Oliveira Cavalcanti**

Doutoramento em Medicina Dentária  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: tereza.moura@upe.br

**Verônica Maria de Sá Rodrigues**

Doutoramento em Medicina Dentária  
Universidade de Pernambuco  
Recife – Pernambuco, Brasil  
E-mail: veronica.rodrigues@upe.br

**Alexandre Batista Lopes do Nascimento**

Doutoramento em Medicina Dentária

Universidade de Pernambuco

Recife – Pernambuco, Brasil

E-mail: Alexandre.nascimento1@upe.br

**Tereza Augusta Maciel**

Mestrado em Odontologia

Universidade de Pernambuco

Recife – Pernambuco, Brasil

E-mail: tereza.maciel@upe.br

**Luciano Barreto Silva**

Doutoramento em Endodontia

Universidade de Pernambuco

Recife – Pernambuco, Brasil

E-mail: lucianobarreto63@gmail.com

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste artigo de revisão narrativa da literatura é abordar o uso de bisfosfonatos em terapias antineoplásicas e como esses bisfosfonatos podem estar relacionados ao desencadeamento da osteonecrose da mandíbula. **Metodologia:** Durante a construção e desenvolvimento deste artigo de revisão narrativa da literatura, foi utilizado o trabalho de Rother (2007), um estudo que aborda as diferenças entre uma revisão narrativa e sistemática da literatura, destacando como deve ser realizada a abordagem e estruturação de cada respectivo tipo de artigo, auxiliando o desenvolvimento do artigo. Foram realizadas buscas em bases de dados online que pudessem contribuir com dados e informações relevantes relacionadas ao tema abordado no artigo. Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Web of Science, BVS/BIREME, PUBMED Central, PROSPERO, Scielo, The Cochrane Library em conjunto com Google Academy. **Resultados:** Os bisfosfonatos são drogas que suprimem a reabsorção óssea pelos osteoclastos, interrompendo a remodelação óssea, resultando em maior densidade de tecido ósseo, e também atuando como inibidor de mediadores inflamatórios, razão pela qual essas drogas são comumente utilizadas no tratamento de doenças do metabolismo ósseo ou neoplasia do tecido ósseo. **Conclusão:** A osteonecrose da mandíbula é uma condição preocupante desencadeada pelo uso crônico de bisfosfonatos, mas mais estudos são necessários para fornecer maiores níveis de evidência sobre sua fisiopatologia e como o tratamento dessa condição deve ser conduzido, papel que deve ser desempenhado pelo médico em conjunto com o dentista.

**Palavras-chave:** Bifosfonato. Osteonecrose associada a bisfosfonatos. Osteonecrose. Maxila. Mandíbula.

## 1 INTRODUÇÃO

Algumas patologias como doença de Paget, osteoporose, neoplasias que apresentam metástases ósseas ou não, entre outras doenças que afetam o metabolismo ósseo, irão interferir no equilíbrio no processo de remodelação óssea, desencadeando um desequilíbrio, resultando em reabsorção exagerada, o que resultará em diminuição da qualidade e quantidade de matriz, densidade e espessura óssea, iniciando um processo patológico (Fernandes et al., 2005; Sousa & Jardim Junior, 2008; Mendes, 2017). Devido ao grande número de doenças que causam perda óssea por reabsorção, as empresas farmacêuticas se preocuparam em criar medicamentos que induzissem a produção de matriz óssea pelos osteoblastos e que, ao mesmo tempo, reduzissem a atividade dos osteoblastos, diminuindo a reabsorção óssea. Dessa forma, os medicamentos antirreabsortivos começaram a ser criados (Sousa & Jardim Junior, 2008; Mendes, 2017). Os bisfosfonatos análogos sintéticos da substância pirofosfato são um medicamento que causa homeostase durante o processo de remodelação em situações fisiológicas. Esses tipos de drogas causam apoptose nos osteoclastos, o que consequentemente causa uma diminuição da atividade osteoclastica, promovendo atividade osteoblástica que se destacará, produzindo matriz óssea. No entanto, esses medicamentos têm efeitos adversos que podem causar danos ao corpo humano, principalmente na área onde os dentistas trabalham, nos maxilares (Santos & Ferreira Neto, 2021; Carlessi & Maragno, 2017; Parrião et al., 2021).

Embora os Bisfosfonatos tenham uma gama de benefícios no tratamento de diferentes patologias, desde 2005, cada vez mais estudos vêm observando e estudando uma possível correlação entre a medicação e uma condição patológica extremamente debilitante e grave, na qual suas manifestações clínicas afetam exclusivamente a maxila e a mandíbula, condição denominada "osteonecrose dos maxilares". Na grande maioria dos casos, a osteonecrose da mandíbula e/ou maxila ocorre como resultado de ser induzida por infecções, radioterapia e certos medicamentos. No entanto, como essa patologia ainda não tem uma etiologia definida, vários relatos de casos e estudos têm observado a relação dessa patologia em pacientes que foram submetidos a tratamentos à base de bisfosfonatos e que foram submetidos a algum procedimento odontológico, como cirurgias ou extrações dentárias nas regiões de tecido ósseo da região (Gegler et al., 2006; Ruggiero et al., 2006; Marx et al., 2005; Bagan et al., 2005).

Assim, dada a alta correlação entre a osteonecrose da mandíbula e o uso de bisfosfonatos, fica claro que é importante que os cirurgiões-dentistas estejam cientes dos medicamentos que seus pacientes estão usando e usaram nos últimos meses, quais patologias eles têm e se estão passando por algum tratamento, pois este, quando combinado com determinados procedimentos odontológicos, pode acabar causando patologias graves. Assim, o objetivo desta revisão narrativa da literatura é

abordar o uso de bisfosfonatos em terapias antineoplásicas e como esses bisfosfonatos podem estar relacionados ao aparecimento de osteonecrose da mandíbula.

## 2 METODOLOGIA

Durante a construção e desenvolvimento deste artigo de revisão narrativa da literatura, foi necessário utilizar evidências científicas já comprovadas e publicadas na literatura, que serviriam de guia de como estruturar um artigo desse tipo. Assim, utilizou-se o trabalho de Rother (2007), um estudo que aborda as diferenças entre uma revisão narrativa e sistemática da literatura, destacando como deve ser realizada a abordagem e estruturação de cada respectivo tipo de artigo, auxiliando o desenvolvimento do artigo. Além disso, por se tratar de um artigo de revisão de literatura, foram realizadas buscas em bases de dados online que pudessem contribuir com dados e informações relevantes relacionadas ao tema abordado no artigo. Foram realizadas buscas nas seguintes bases de dados: Web of Science, BVS/BIREME, PUBMED Central, PROSPERO, Scielo, The Cochrane Library em conjunto com Google Academy. Visando apenas estudos e artigos relacionados ao tema abordado no artigo, foram utilizadas as seguintes palavras-chave nas buscas de dados: Bisfosfonato; Osteonecrose Associada a Bisfosfonatos; Osteonecrose; Maxila; Mandíbula.

## 3 RESULTADOS

### 3.1 BIFOSFONATOS: FUNCIONALIDADE E APLICABILIDADE

Os bisfosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico que se ligam avidamente à hidroxiapatita na matriz óssea, particularmente em regiões de alta atividade de remodelação, como o osso trabecular. Seu mecanismo envolve a inibição da farnesil pirofosfato sintase dentro da via do mevalonato, que é essencial para a função dos osteoclastos. Essa inibição resulta em apoptose de osteoclastos, levando a uma redução acentuada na reabsorção e remodelação óssea (Russell et al., 2008).

Clinicamente, os bisfosfonatos revolucionaram o tratamento de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com doença óssea metastática de câncer de mama, próstata e pulmão, bem como mieloma múltiplo. Eles também são agentes de primeira linha para o tratamento e prevenção da osteoporose, doença óssea de Paget e perda óssea induzida por glicocorticoides (Fleisch, 2000). Ao estabilizar a microarquitetura óssea, os bisfosfonatos ajudam a reduzir fraturas patológicas, dor óssea e hipercalcemia de malignidade, melhorando assim a sobrevida e a qualidade de vida em pacientes com neoplasias avançadas.

### 3.2 EFEITOS COLATERAIS DOS BIFOSFONATOS (CURTO VS LONGO PRAZO)

Embora os bifosfonatos sejam geralmente bem tolerados, seus efeitos colaterais podem ser divididos em manifestações de curto e longo prazo.

**Curto prazo:** os efeitos adversos geralmente incluem sintomas semelhantes aos da gripe (particularmente com administração intravenosa), náuseas, vômitos, dor abdominal, diarreia, esofagite (em formulações orais) e reações de fase aguda mediadas por citocinas como IL-6 e TNF- $\alpha$ . A hipocalcemia também é comum, particularmente em pacientes com fatores predisponentes, como deficiência de vitamina D.

**Longo prazo:** os efeitos adversos tornam-se mais relevantes com o uso prolongado (geralmente além de três anos), especialmente em ambientes oncológicos. Estes incluem fraturas femorais atípicas, fibrilação atrial, osteomalácia e, mais notavelmente, osteonecrose da mandíbula relacionada ao bifosfonato (BRONJ), uma complicação grave, mas rara, marcada por exposição óssea, dor e infecção (Khosla et al., 2007; Woo et al., 2006; Ruggiero et al., 2014). A dose cumulativa, a via de administração e a suscetibilidade individual do paciente influenciam significativamente o perfil de risco.

### 3.4 FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE

A ONMB é uma condição multifatorial, com vários elementos predisponentes importantes:

**Tipo e potência do bifosfonato:** Formulações intravenosas, como zoledronato e pamidronato, são significativamente mais potentes e têm maior afinidade pelo osso do que os bifosfonatos orais, levando a maior acúmulo e maior retenção óssea, aumentando assim o risco de osteonecrose (Ruggiero et al., 2014).

**Duração da terapia:** Durações de tratamento superiores a dois anos, particularmente em altas doses como as usadas em terapias contra o câncer, correlacionam-se com uma maior incidência de ONMB.

**Procedimentos odontológicos invasivos:** Extrações dentárias, cirurgias periodontais e colocação de implantes são os eventos desencadeantes mais comuns. O trauma ósseo cria um ambiente favorável para necrose em pacientes com remodelação óssea prejudicada (Marx et al., 2005).

**Terapias concomitantes:** O uso de corticosteróides, agentes antiangiogênicos, quimioterapia e radioterapia prejudica ainda mais a capacidade de cicatrização e a defesa imunológica, exacerbando o risco (Vandone et al., 2007).

**Higiene bucal e estado periodontal:** Má higiene bucal, doença periodontal avançada e infecções locais contribuem significativamente para o início da ONMB (Otto et al., 2012).

**Comorbidades:** Condições sistêmicas como diabetes mellitus, anemia, insuficiência renal, tabagismo e imunossupressão diminuem a capacidade regenerativa do osso e aumentam a vulnerabilidade à necrose.

### 3.5 DIFERENÇA ENTRE OS TIPOS DE BIFOSFONATOS (ORAIS E INTRAVENOSOS)

A via de administração influencia significativamente a farmacocinética, eficácia e risco de complicações.

**Bifosfonato oral:** como o alendronato e o risedronato, são prescritos principalmente para osteoporose e requerem protocolos de administração rigorosos (por exemplo, jejum, postura ereta) para evitar irritação esofágica. Esses medicamentos têm baixa biodisponibilidade oral (~1%) e estão associados a uma menor incidência de ONMB, geralmente variando de 0,01% a 0,1%.

**Bifosfonatos intravenosos:** particularmente ácido zoledrônico e pamidronato, são usados para doenças ósseas malignas e exibem biodisponibilidade e potência muito maiores. O risco cumulativo de ONMB em pacientes com câncer tratados com bifosfonatos IV pode variar de 1% a 11%, dependendo da duração e intensidade do tratamento (Khosla et al., 2007; Woo et al., 2006).

### 3.6 OSTEONECROSE DA MANDÍBULA

A osteonecrose da mandíbula (ONM), especificamente a osteonecrose da mandíbula relacionada ao bifosfonato (BRONJ), é um efeito adverso grave associado principalmente a bifosfonatos de alta potência, particularmente em pacientes oncológicos recebendo formulações intravenosas. De acordo com os critérios diagnósticos estabelecidos pela Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS, 2014), a ONMB é definida como osso exposto na região maxilofacial que não cicatriza em oito semanas em pacientes tratados com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos, sem história de radioterapia na área craniofacial.

O quadro clínico é muitas vezes insidioso nos estágios iniciais e pode incluir exposição óssea assintomática. À medida que a condição progride, os sintomas se intensificam e podem envolver dor orofacial persistente e intensa, inchaço localizado ou difuso dos tecidos moles, eritema, ulceração da mucosa e sinais de infecção secundária, como secreção purulenta ou halitose. O desenvolvimento de fistulas cutâneas ou orais, fraturas patológicas e envolvimento do seio maxilar podem ocorrer em casos avançados. Alguns pacientes relatam dormência ou parestesia, geralmente relacionada ao envolvimento do nervo mandibular.

A mandíbula é mais frequentemente afetada que a maxila, com estimativas sugerindo envolvimento mandibular em aproximadamente dois terços dos casos de ONMB. Essa maior

prevalência é atribuída à cortical densa da mandíbula e à menor vascularização, que reduzem sua capacidade de reparar microtraumas e resistir a processos infeciosos.

A avaliação radiográfica desempenha um papel crucial no diagnóstico e estadiamento da ONMB. Os exames de imagem podem revelar áreas osteolíticas, ruptura do osso cortical, aumento da densidade óssea (esclerose), formação óssea periosteal e presença de sequestro. Técnicas avançadas de imagem, como tomografia computadorizada de feixe cônicoo (TCFC) e ressonância magnética (RM), são frequentemente necessárias para o planejamento cirúrgico e avaliação da extensão da necrose óssea e envolvimento de tecidos moles adjacentes. O curso da doença é tipicamente crônico e refratário ao tratamento devido à remodelação óssea prejudicada e vascularização comprometida. O tratamento continua desafiador e envolve uma combinação de estratégias conservadoras e cirúrgicas, incluindo terapia antimicrobiana, controle da dor, enxaguatórios bucais antissépticos e desbridamento. Em alguns casos, a ressecção segmentar do osso necrótico pode ser necessária. O prognóstico depende do estágio da lesão, das comorbidades do paciente e da adesão aos protocolos preventivos antes do início da terapia com bifosfonatos.

### 3.7 IMPACTO DENTÁRIO DIRETO: EXTRAÇÕES, PRÓTESES MAL AJUSTADAS, ETC.

Entre os fatores de risco mais reconhecidos para o aparecimento de ONMB estão os procedimentos odontológicos invasivos, particularmente as extrações dentárias, que representam uma grande porcentagem dos casos relatados. O trauma cirúrgico associado a esses procedimentos pode expor o osso alveolar e interromper o suprimento vascular local, especialmente em pacientes com cicatrização óssea comprometida devido à inibição da atividade osteoclástica induzida por bisfosfonatos. O osso exposto, por sua vez, torna-se vulnerável à colonização microbiana e infecção, iniciando o processo necrótico. Próteses mal ajustadas representam outro fator desencadeante significativo, especialmente em indivíduos edêntulos submetidos à terapia com bifosfonatos. A irritação crônica e o trauma repetido da mucosa causados por próteses instáveis podem resultar em ulceração e afinamento da mucosa sobrejacente, facilitando a exposição do osso subjacente. Este cenário é particularmente perigoso quando a crista alveolar subjacente já sofreu supressão de remodelação induzida por bisfosfonatos.

A doença periodontal, especialmente em seus estágios avançados, é outro fator de risco potente. A inflamação crônica e os biofilmes microbianos nas bolsas periodontais podem se estender para o osso alveolar, criando um ambiente localizado de infecção persistente. O osso comprometido com bifosfonato é incapaz de responder adequadamente a esse desafio microbiano, contribuindo ainda mais para a necrose. Infecções endodônticas e lesões periapicais também podem servir como fontes de

infecção que comprometem a viabilidade óssea. O atendimento odontológico preventivo é, portanto, de suma importância. As avaliações odontológicas pré-tratamento permitem a identificação e resolução de possíveis focos de infecção ou trauma. Os protocolos clínicos recomendam que todas as extrações necessárias e procedimentos odontológicos invasivos sejam realizados antes de iniciar a terapia com bifosfonatos, sempre que possível. Tratamentos periodontais não cirúrgicos, como raspagem e alisamento radicular, e intervenções restauradoras que minimizam o trauma são preferidos durante o tratamento. De acordo com Bagan et al. (2007), as estratégias preventivas reduzem significativamente a incidência e a gravidade da ONMB, especialmente quando a colaboração multidisciplinar é estabelecida entre as equipes odontológica e oncológica.

### 3.8 BIFOSFONATOS ASSOCIADOS À OSTEONECROSE DA MANDÍBULA

A fisiopatologia da ONMB é complexa e envolve múltiplos mecanismos biológicos que compreendem coletivamente a viabilidade óssea e a capacidade reparadora. A angiogênese suprimida é um dos principais mecanismos. Os bifosfonatos demonstraram exibir propriedades antiangiogênicas ao regular negativamente fatores angiogênicos, como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), prejudicando assim a formação de novos vasos sanguíneos. Essa inibição leva à redução do suprimento vascular ao tecido ósseo, especialmente em áreas como as mandíbulas que já têm circulação colateral relativamente limitada, dificultando o reparo e a regeneração do tecido. A renovação óssea reduzida resulta da supressão direta da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Os bifosfonatos interferem na via do mevalonato, inibindo a farnesil difosfato sintase e levando à apoptose dos osteoclastos. Embora esse mecanismo seja benéfico na redução da perda óssea, ele também diminui a capacidade do osso de remodelar e reparar microdanos, especialmente sob estresse mecânico de mastigação ou trauma dentário.

A infecção e a inflamação crônica também desempenham papéis fundamentais. A cavidade oral abriga uma microbiota complexa e diversificada, e a exposição do osso necrótico permite a colonização bacteriana. A presença de espécies de *Actinomyces* em espécimes histológicos de lesões de ONMB está bem documentada e é considerada uma marca registrada da doença (Sedghizadeh et al., 2008). Essas bactérias geralmente formam biofilmes em superfícies ósseas necróticas, que são resistentes às respostas imunes do hospedeiro e à antibioticoterapia, contribuindo para a cronicidade e persistência da doença. Histopatologicamente, as lesões da ONMB exibem sinais clássicos de necrose avascular. Há presença generalizada de osso lamelar necrótico com lacunas de osteócitos vazios, ausência de atividade osteoblástica e, muitas vezes, um infiltrado periférico composto de neutrófilos, linfócitos e plasmócitos. Colônias de bactérias filamentosas (predominantemente *Actinomyces*) são

frequêntemente observadas. O sequestro do osso desvitalizado e a formação crônica do trato sinusal também podem estar presentes. Em estágios avançados, a necrose pode se estender para tecidos moles e seios da face adjacentes, complicando o tratamento e aumentando a morbidade.

A anatomia e fisiologia únicas dos maxilares - estresse mecânico constante, alta taxa de renovação óssea e exposição ao ambiente externo através da cavidade oral - os tornam particularmente vulneráveis à cascata de eventos patológicos que levam à ONMB. Compreender a interação desses mecanismos é essencial para o desenvolvimento de estratégias preventivas e terapêuticas eficazes.

#### **4 DISCUSSÃO**

A osteonecrose da mandíbula relacionada ao bifosfonato (ONMB) continua sendo uma complicação clínica significativa, especialmente em pacientes oncológicos que recebem bifosfonatos intravenosos de alta potência. Os achados desta revisão são consistentes com a literatura atual, que confirma que fatores de risco como tipo de medicamento, via de administração e duração do tratamento desempenham papéis centrais no desenvolvimento da ONMB (Khosla et al., 2007; Marx et al., 2005). Ao inibir a remodelação óssea mediada por osteoclastos, os bifosfonatos reduzem a capacidade do maxilar de responder a microtraumas e infecções. Isso é particularmente problemático na região maxilofacial devido à sua alta taxa de remodelação e exposição frequente a intervenções odontológicas. Além disso, os efeitos antiangiogênicos das drogas prejudicam o reparo vascular, agravando os processos necróticos (Allen & Burr, 2009; Otto et al., 2012).

O atendimento odontológico preventivo é crucial, como ressaltado por Ruggiero et al. (2014), principalmente antes de iniciar a terapia intravenosa. Os pacientes devem ser submetidos a avaliações odontológicas completas para eliminar possíveis fontes de infecção ou trauma. Isso é vital em ambientes oncológicos, onde o uso de bifosfonatos intravenosos geralmente é de longo prazo e em altas doses. Além disso, a natureza multifatorial da ONMB é evidente em estudos que mostram que a infecção microbiana (por exemplo, *Actinomyces*) é um contribuinte secundário frequente para a cronicidade da lesão (Sedghizadeh et al., 2008). Isso reforça a importância de combinar antibioticoterapia com estratégias cirúrgicas conservadoras. Os bifosfonatos orais apresentam um risco muito menor de ONMB. No entanto, mesmo em pacientes de baixo risco, recomenda-se educação sobre higiene bucal e evitar procedimentos odontológicos invasivos desnecessários (Woo et al., 2006). Finalmente, o diagnóstico precoce e o tratamento interdisciplinar são essenciais para reduzir a progressão da ONMB e melhorar os resultados dos pacientes (AAOMS, 2014).

## 5 CONCLUSÃO

Embora os bisfosfonatos sejam um medicamento extremamente eficiente no tratamento de uma gama de patologias que afetam a estrutura óssea, a osteonecrose da mandíbula é uma condição preocupante desencadeada pelo uso crônico de bisfosfonatos, mas mais estudos são necessários para fornecer maiores níveis de evidência sobre sua fisiopatologia e como o tratamento dessa condição deve ser conduzido, um papel que deve ser desempenhado pelo médico em conjunto com o dentista.

## REFERÊNCIAS

- ROTHER, E. T. Revisão sistemática x revisão narrativa. *Acta Paulista de Enfermagem*, São Paulo, v. 20, n. 2, p. i-ii, 2007.
- FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Química Nova*, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 274-280, 2005.
- SOUZA, F. R. N.; JARDIM JUNIOR, E. G. Osteonecrose associada com o uso dos bifosfonatos. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, João Pessoa, v. 8, n. 3, p. 375-380, 2008.
- MENDES, J. M. Bifosfonatos: aspectos de segurança. 2017. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2017.
- SANTOS, G. M. R. dos; FERREIRA NETO, M.; D'ALMEIDA. Relação da osteonecrose dos maxilares com o uso dos bisfosfonatos: uma revisão integrativa. *Revista Multidisciplinar de Psicologia*, São Paulo, v. 15, n. 56, p. 214-224, 2021.
- CARLESSI, V.; MARAGNO, A. C. Pesquisa de ocorrência de osteonecrose em pacientes oncológicos submetidos ao tratamento com bifosfonatos de um hospital do sul de Santa Catarina. 2017. Monografia (Graduação em Odontologia) – Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2017.
- PARRIÃO, E. V. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar. *Scientia Generalis*, Brasília, v. 1, p. 59, 2020.
- GEGLER, A. et al. Bisfosfonatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 52, n. 1, p. 25-31, 2006.
- RUGGIERO, S. L. et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology Practice*, [s.l.], v. 2, p. 7-14, 2006.
- MARX, R. E. et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, [s.l.], v. 63, n. 11, p. 1567-1575, 2005.
- BAGAN, J. V. et al. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, [s.l.], v. 34, p. 120-123, 2005.
- ALLEN, M. R.; BURR, D. B. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, [s.l.], v. 67, supl. 1, p. 61-70, 2009.
- AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS. Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw – 2014 update. [S.l.]: AAOMS, 2014.
- BAGAN, J. V. et al. Osteonecrosis of the jaws in intravenous bisphosphonate use: proposal for a modification of the clinical classification. *Oral Oncology*, [s.l.], v. 43, n. 3, p. 274-276, 2007.

FLEISCH, H. Bisphosphonates in bone disease: from the laboratory to the patient. 3. ed. London: Parthenon Publishing, 2000.

KHOSLA, S. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, [s.l.], v. 22, n. 10, p. 1479-1491, 2007.

OTTO, S. et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence – a multi-centre study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, [s.l.], v. 40, n. 3, p. 272-277, 2012.

RUSSELL, R. G. G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International*, [s.l.], v. 19, n. 6, p. 733-759, 2008.

RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, [s.l.], v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014.

SEDGHIZADEH, P. P. et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Journal of the American Dental Association*, [s.l.], v. 139, n. 3, p. 322-332, 2008.

VANDONE, A. M. et al. Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center experience. *Annals of Oncology*, [s.l.], v. 18, n. 1, p. 43-46, 2007.