

Uso de bifosfonatos orais e intravenosos e sua relação com a osteonecrose do complexo maxilomandibular: revisão de literatura

Use of oral and intravenous bifosfonatos and its relationship with osteonecrosis of the maxillandibular complex: literature review

Davi Ferreira Maia

Cirurgião-Dentista

<https://orcid.org/0000-0002-0591-1247>

Luiz Guilherme Borges

Cirurgião-Dentista/Lages-SC, Brasil

<https://orcid.org/0000-0002-4714-4939>

E-mail: guivolei@live.com

Como citar: Maia DF, Borges LG. Uso de bifosfonatos orais e intravenosos e sua relação com a osteonecrose do complexo maxilomandibular: revisão de literatura. Revista Clínica de Odontologia. 2026;8(1):84-96.

RESUMO

Os bifosfonatos (BF's) são uma classe de fármacos utilizados no tratamento de várias doenças, incluindo tumores malignos e patologias líticas que contribuem para o aparecimento de efeitos adversos como lesões ósseas em pacientes que já fizeram ou fazem o uso desses medicamentos. Além disso, pacientes que apresentam infecções dentárias e doenças periodontais possuem um risco aumentado no aparecimento de osteonecrose dos maxilares induzida por BF's. O presente trabalho tem como objetivo apontar a relação entre o uso de BF's orais e intravenosos com o surgimento de osteonecrose do complexo maxilomandibular utilizando estudos presentes na literatura. Foram contempladas publicações científicas de âmbito nacional e internacional dos sites de busca Google Acadêmico, BBO, SciELO, Lilacs e PubMed. Sabe-se que a osteonecrose tem seu surgimento após intervenções odontológicas, como procedimentos cirúrgicos, implantes e prótese mal adaptada, e que é muito importante o trabalho multidisciplinar entre médicos e cirurgiões dentistas para contribuir diretamente no conhecimento sobre os efeitos adversos que o medicamento traz, visto que o diagnóstico precoce auxilia no tratamento dessa patologia que é considerado desafiadora. Concluiu-se a partir da pesquisa que a administração de BF's por via intravenosa apresenta maiores relações com o surgimento de osteonecrose do que a via oral, devido a sua maior absorção.

Palavras-chave: Bifosfonatos. Osteonecrose. Complexo maxilomandibular.

ABSTRACT

Bisphosphonates (BF's) are a class of drugs used in the treatment of various diseases, including malignant tumors and lytic pathologies that contribute to the appearance of adverse effects such as bone lesions in patients who have already made or made use of these drugs. In addition,

patients with dental infections and periodontal diseases have an increased risk of osteonecrosis of the jaws induced by BF's. The present work aims to point out the relationship between the use of oral and intravenous BF's with the appearance of osteonecrosis of the maxillomandibular complex using studies present in the literature. Scientific publications nationwide and internationally of the search sites Google Acadêmico, BBO, SciELO, Lilacs and PubMed were included. It is known that osteonecrosis has its emergence after dental interventions, such as surgical procedures, implants and poorly adapted prosthesis, and that it is very important the multidisciplinary work between physicians and dentists to directly contribute to the knowledge about the adverse effects that the drug brings, since early diagnosis helps in the treatment of this pathology that is considered challenging. It was concluded from the research that intravenous bf administration has higher relationships with the onset of osteonecrosis than the oral route, due to its greater absorption.

Keywords: Bisphosphonate. Osteonecrosis. Maxilomandibular complex.

INTRODUÇÃO

Os BF são fármacos sintéticos indicados para tratamentos quimioterápicos de tumores malignos, patologias osteólises, doença de Paget, entre outras. Estas drogas possuem grande afinidade com os osteoclastos, onde se depositam e agem inibindo a reabsorção e a remodelação óssea. Suas prescrições e administrações por via oral abrangem, como por exemplo, o alendronato e o etidronato, ou por via parenteral (endovenosa) o ácido zelodônico¹.

Esses medicamentos se depositam na matriz óssea onde se ligam aos cristais de hidroxapatita durante o processo de reabsorção e remodelação realizado pelas células osteoclásticas. Esse processo é natural e de extrema importância, pois repara danos ósseos com depósito de tecido elástico (turnover). Estes fármacos inibem essas funções e estimulam a apoptose dessas células, com isso, os ossos como o da maxila e mandíbula se tornam mais frágeis, suscetíveis à fratura, além de não exercerem de forma correta os reparos fisiológicos de microfraturas².

A necrose dos ossos mandibulares e maxilares se dá a partir de uma inflamação crônica causada principalmente pela deficiência vascular, induzida

pelo uso de BF's. A maioria dos casos tem relação direta à administração endovenosa de ácido zelodrônico e o risco é acentuado quando é feito tratamento dentário sem planejamento, sem tomar devidas precauções ou quando o paciente apresenta uma má higiene oral³.

Já a osteonecrose é definida como um processo inflamatório com a presença de uma exposição óssea ou feridas não cicatrizantes pós extrações dentárias mal planejadas que podem ou não envolver infecções e fistulações decorrentes de infecções da cavidade oral de origem pulpar e/ou periodontal, podendo estar relacionadas após traumas na mucosa⁴. Outro fator de extrema importância para uma possível gênese osteonecrótica é a anatomia mandibular do indivíduo, que apresenta menor irrigação sanguínea e mucosa delgada de revestimento ósseo⁵.

Diante o exposto, o presente trabalho tem como objetivo apontar a relação entre o uso de BF's orais e intravenosos com o surgimento de osteonecrose do complexo maxilomandibular utilizando estudos presentes na literatura.

REVISÃO DE LITERATURA

O uso de BF é um fator essencial para o aparecimento de osteonecrose, devido à indução de inadequada remodelação óssea, onde esse osso se torna hipóxico, e com vascularização comprometida, no entanto, na maioria dos casos é necessária a associação de outros fatores como: a presença de microrganismos dentre eles o biofilme bacteriano, que podem causar infecções secundárias durante a cicatrização dos ossos maxilares e mandibulares, e microimpactos a partir da movimentação fisiológica da mandíbula^{6,7,8,9}.

O tratamento no qual o paciente já foi tratado com BF's ou que ainda faz uso, poderá provocar osteonecrose, e dentre os possíveis sinais e sintomas apresentados estão a exposição desse osso necrótico, aparecimento de fistula

extra ou intraoral persistente, além de dor severa, mobilidade dentária, ulcerações, edema, deficiência na cicatrização do osso alveolar e em alguns casos pode ocorrer até a comunicação buco-sinusal⁶.

O The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons criou um protocolo preventivo com o intuito de diminuir os riscos do surgimento da osteonecrose em pacientes que irão iniciar a terapia com BF. Nesse protocolo o paciente deve apresentar boa condição de saúde oral; procedimentos com envolvimento ósseo devem ser realizados anteriormente ao início do tratamento; realizar o controle da doença e da lesão cariiosa anteriormente; se usuário de próteses, deve-se avaliar a ocorrência de traumas decorrentes e eliminá-los; além de manter a mucosa íntegra, sem lesões e cicatrizada^{6,9}.

Diagnóstico Imaginológico

Primeiramente o diagnóstico é obtido através da coleta de dados e aspectos clínicos apresentados pelos pacientes, as radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas são os exames imaginológicos de grande importância no auxílio do conhecimento e progressão das lesões ósseas em pacientes que são submetidos ao uso de BF's.

Os aspectos radiográficos panorâmicos permitem diagnosticar a presença de lesões osteolíticas, associadas ao envolvimento da cortical óssea, podendo ser observadas também esclerose e sequestros ósseos, reação periosteal, presença de manchas radiolúcidas difusas, espessamento da lâmina dura e aumento do ligamento periodontal no osso alveolar na fase inicial da osteonecrose^{5,10}. Já as tomografias computadorizadas são indicadas por serem exames complementares que proporcionam melhores detalhamentos das alterações e sinais radiográficos, as quais tornam-se imprescindível em casos de osteonecrose mandibular por serem superiores aos exames radiográficos e a sua capacidade de detecção que revelam a exata extensão das alterações ósseas, visualização das estruturas internas e a presença de sequestros ósseos¹¹.

Tratamentos

Atualmente existem vários métodos de tratamento descrito na literatura, porém ainda são encontradas grandes dificuldades devidas suas grandes complexidades. A literatura aponta que para obter o sucesso durante o tratamento é necessário adotar métodos preventivos e conduta para higienização bucal¹². Na grande maioria dos pacientes submetidos a tratamentos com BF tem suas condições bucais precárias, sendo observadas a presença de doenças dentárias pré-existentes, doenças periodontais em estágios avançados, próteses desajustadas e/ou alterações patológicas, sendo esses fatores mais comuns para complicações orais adquiridas durante o tratamento¹³.

Com a comprovação da existência da osteonecrose mandibular, os tratamentos têm como objetivos a redução no controle da dor, controle dos processos infecciosos sobre os tecidos moles e duros e a eliminação da sua progressão, as quais devem incluir procedimentos endodônticos, restaurações e/ou cirurgias antes do início da terapia com BF's^{5,27}.

Protocolos terapêuticos vem sendo proposto na literatura de acordo com os estágios clínicos apresentados pelos pacientes, como os bochechos de clorexidina 0,12% associados a antibioticoterapia; e a ressecção associada à antibioticoterapia¹⁴. A seleção de procedimentos cirúrgicos tem suas indicações em casos mais severos como na presença de fratura patológica, fístula extraoral, e osteólises com aproximação da borda da mandíbula ou ao seio maxilar. Entretanto pacientes que utilizam BF's e necessitam de cirurgias mais invasivas devem suspender o uso da medicação por 3 meses antes do procedimento, e deverá retomar sua utilização somente após a complemento da cicatrização óssea¹⁵.

Outras formas de tratamento também são descritas na literatura, como a terapia com câmara hiperbárica, paratormônio, laserterapia, ozônioterapia e a antibioticoterapia. A utilização da oxigenação hiperbárica como tratamento adjunto ainda é controversa e mais estudos clínicos são necessários para

comprovar sua efetividade¹⁶. Pesquisas comprovam a eficácia na utilização de Paratormônio (PTH) como opção terapêutica em pacientes usuários de BF's, visto que sua atuação aumenta a atividade metabólica dos osteoclastos e osteoblastos direta ou indiretamente¹⁷. Estudiosos analisam a efetividade da laserterapia no tratamento de osteonecrose, e evidenciam a melhora significativa na ausência dos sinais clínicos como: infecção, presença de sintomatologias, fístulas orais e/ou cutâneas e cicatrização da mucosa sobre tecido ósseo em pacientes que desenvolveram osteonecrose¹⁸.

No entanto, a Ozônioterapia mostrou-se a forma de terapia alternativa de maior eficácia e alta resolubilidade, a qual tem potencial de estimular o reparo e cicatrização induzindo a migração de fibroblastos ao local afetado, entretanto o tratamento não é individual, tendo que sua eficácia comprovada pela combinação de antibioticoterapia com debridamento cirúrgicos simples^{4,19}. O uso da antibioticoterapia mostra-se favoráveis com o uso de Metronidazol, Clindamicina ou a Eritromicina²⁰.

METODOLOGIA

Foram realizados levantamentos bibliográficos com temas que abordassem a Relação do uso de BF's com a osteonecrose maxilomandibular contemplando diversas publicações científicas de âmbito nacional e internacional entre os períodos de 2000 a 2022, utilizando as seguintes bases de dados: Google Acadêmico, BBO, SciELO, Lilacs e PubMed, as quais proporcionaram acessos aos trabalhos científicos referentes ao tema de interesse.

Empregaram-se os descritores "Osteonecrose dos Maxilares", "Osteonecrose Mandibular", "Terapêutica medicamentosa com BF's", "Osteonecrose Mandibular associado ao uso de BF's", sendo procurados separadamente por descritores e bases eletrônicas para evitar perdas de citações importantes para o andamento da pesquisa. Tratando-se de uma revisão literária

científica, foram selecionados textos e/ou revisões que fornecessem informações acerca da Relação do uso de BF's com a Osteonecrose Mandibular, respeitando critérios de avaliação e objetivos do estudo.

DISCUSSÃO

Atualmente a literatura científica médica e odontológica vem certificando problemas relacionados ao uso de BF's, onde verificam-se a presença de Osteonecrose em cerca de 1% a 8% dos pacientes que recebem o tratamento²¹. Embora o risco de desenvolvimento da osteonecrose aparenta-se relativamente baixo, seu risco parece aumentar quando a duração da terapia excede 3 anos¹⁶.

A osteonecrose mandibular associado ao uso de BF's é um tema novo na literatura e muitos profissionais da área da saúde ainda desconhecem suas principais implicações e como lidar com pacientes tratados com essa medicação¹¹. O uso de BF's estão ranqueadas entre as noventa drogas mais prescritas e vendidas no mundo, pois proporcionam aos pacientes uma melhora em sua qualidade de vida em relação a dor e eventos indesejados de origem óssea, por este motivo vem sendo prescritos em larga escala^{14,22}.

Características apontam que a osteonecrose trata-se uma séria complicação de difícil tratamento, podendo levar o paciente ao óbito, cujos sintomas incluem dor intensa e perda de grandes porções de mandíbula, surgindo inicialmente com ulcerações na mucosa com exposição óssea²³. Clinicamente apresenta-se visível a exposição dos ossos maxilares ou da mandíbula necrosados, persistindo por oito semanas ou mais sem que haja histórias prévias de radioterapia de cabeça e pescoço, podendo se apresentar assintomáticos entre semanas ou meses, mas quando há presença de infecção ou traumatismo podem apresentar sintomatologias²¹.

A literatura aponta alguns fatores de risco para que ocorra o desenvolvimento de osteonecrose, como cirurgias dento alveolares (risco aumentado em sete vezes), manipulações ósseas, traumas locais como as próteses mal adaptadas, infecções periodontais, periapical e pericoronárias, hipovascularização, bem como fatores sistêmicos, podendo citar Diabetes Mellitus, imunossupressão, câncer e o uso de medicações, como agentes quimioterápicos, corticoides, e diálise renal também parecem estar relacionados^{22,23,24,27}.

Outras características a serem apontadas incluem as vias administrações, onde por via oral sofrem poucas absorções e são interferidas devido à alimentação, levando sua excreção facilitada pelos rins¹⁴.

Estima-se que cerca de 50% das doses administradas acumulam-se em zonas de mineralização óssea, permanecendo por longos período, podendo atingir até 10 anos até sua completa reabsorção. A via de administração intravenosa tem sido usada em pacientes com mielomas múltiplos e tumores sílicos com metástase óssea, sendo a forma mais relacionada com o aparecimento da osteonecrose^{14,21}.

Um estudo com 119 casos de osteonecrose associada ao uso de BF's mostrou que a média de tempo da exposição óssea e aparecimento dos sintomas em pacientes que recebiam administração por via oral (Aledronato) foi de 36 meses, porém os pacientes que utilizavam por via endovenosa (Pamidronato) foi de 14,3 meses, e para os usuários de ácido zelodrônico de 9,4 meses, isso mostra que leva mais tempo pela via oral do que a intravenosa⁸.

A literatura aponta que há uma maior incidência, duas vezes mais, na mandíbula do que na maxila, surgindo na superfície lingual da região posterior e em áreas de fina mucosa sobre proeminências ósseas, e acometendo mais as mulheres do que em homens, visto que há maior incidência do câncer de mamas^{7,14}.

Sua localização predominante na mandíbula (65%) podendo estar relacionada com as variações anatômicas e fisiológica, principalmente devido a sua menor vascularização nesse local, além de ser uma região que recebe estresses diários por meio de forças mastigatórias e o uso de próteses, tudo isso favorece a exposição óssea e a contaminação local, podendo também afetar a maxila (26%), e/ou ambos (9%)²³. Estudos realizados mostram com maior frequência a osteonecrose mandibular com um percentual de (68,1%), acometendo diretamente a região posterior de mandíbula (65,5%)¹⁶.

O tratamento dos pacientes com osteonecrose deve ser multidisciplinar envolvendo a Oncologia, Pneumologista, Medicina Geral e Familiar, Estomatologia e Medicina Dentária e Cirurgia Maxilo-Facial, devido sua complexidade, e a literatura descreve vários protocolos, dentre eles, o melhor meio de tratamento é o método preventivo, adotando minuciosas avaliações clínicas e imagiologia oral com objetivo de eliminar quaisquer focos de infecção e possíveis fatores traumáticos, contudo os profissionais devem realizar semestralmente avaliação da saúde bucal do paciente, adotando medidas profiláticas e instruções de higiene^{4,14,25}.

Além do exame clínico, outro procedimento de extrema importância para diagnóstico são os exames imaginológicos, onde se destacam as radiografias panorâmicas e tomografias computadorizadas que são ferramentas essenciais e com grande capacidade de identificar possíveis alterações como, corticais ósseas irregulares esclerose ósseas, áreas radiolúcidas difusas, sequestros ósseos e anormalidades no canal mandibular^{8, 11}. Pesquisadores avaliaram 119 pacientes que estavam em tratamento com BF's que foram diagnosticados com osteonecrose, a partir da realização de exames radiográficos, identificando a presença de áreas radiolúcidas difusas, presença de osso esclerótico e espessamento do ligamento periodontal⁸.

Em outro estudo, com 15 pacientes diagnosticados com osteonecrose por BF's, os estudiosos buscaram sinais da patologia em exames de imagem e

encontraram com maior frequência o espessamento do ligamento periodontal, esclerose óssea e alteração na cortical mandibular. Com isso, é evidente a importância dos exames imaginológicos como ferramenta para diagnóstico, fornecendo informações necessárias para determinar o diagnóstico e com isso a melhor opção de tratamento²⁶.

A utilidade e ação dos medicamentos apontam que para que a patologia seja devidamente prevenida é necessário o conhecimento adequado dos profissionais da saúde, como os médicos e os cirurgiões-dentistas, sobre o assunto, abordando os riscos que o uso do medicamento proporciona aos pacientes, e ainda a importância de uma boa higiene bucal e visitas ao cirurgião-dentista para avaliações periódicas e condutas que auxiliam à prevenção da osteonecrose e podem contribuir para o sucesso do tratamento em paciente usuário de BF^{12,17,27}.

CONCLUSÃO

Diante dos estudos mencionados por diversos autores na presente revisão, concluiu-se que o uso de medicamentos BF tem grande potencial para desencadear uma osteonecrose do complexo maxilomandibular, pois ao se depositarem na matriz óssea podem alterar ou inibir a função de células osteoclásticas, impedir a angiogênese local e modificar a turnover óssea. Na maioria dos casos são necessários outros fatores para o desenvolvimento das patologias ósseas com caráter necrótico, como traumas, presença de microrganismos ou infecções secundárias.

Para prevenção deve-se realizar consultas durante e após a terapia com BF's, para ser realizada uma anamnese minuciosa, um correto exame clínico e solicitado exames complementares (imaginológicos), que são ferramentas essenciais para determinar o estágio dessa patologia e o correto plano de tratamento.

Diante do exposto, conclui-se que a via de administração intravenosa é mais propícia para o surgimento da osteonecrose maxilomandibular quando comparado a via de administração do que a via oral.

REFERÊNCIAS

1. Martins MAT, Del GA, Martins MD, Pavesi VCS, Lascala CA. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. *Rev Bras Hematol Hemoter*, 2009; 31(1): 41-46.
2. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, 2005;104 (1):83-93.
3. Otero JJ, Mayordomo AR, Suanzes JC, Villar EL, Rosado RL, Moliní MS, Berart P. Osteonecrosis de los maxilares asociada al uso de bifosfonatos: revisión de ocho casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*, 2011; 33(1): 15-21.
4. Clark B, Boyette J, Vural E, Suen J, Anaissie E, Stack B. Bisphosphonates and jaw osteonecrosis: the UAMS experience. *Otolaryngol Head Neck Surg.*, 2007;136: 396-400.
5. Brozozsk MA, Deboni MCZ, Marques MM, Homem MGN. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bifosfonato. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 2012; 52 (2):2012.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *Aust Endod J.*, 2009; 35(3): 119-30.
7. Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate Complications Including Osteonecrosis of the Jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2006; 51(1): 356-60.
8. Marx R. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.*, 2003;61(1): 115-7.

9. Hewitt C, Farah CS. Biphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J oral pathol med.*,2007; 36(6): 319-28.
10. Mourão CFAB, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associadas aos bifosfonatos: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço*, 2013; 42(2):113-117.
11. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Magliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2007;104(3): 249-58.
12. Galvão LG, Moura RP. Uso de bisfosfonatos e sua relação com a osteonecrose dos maxilares: revisão de literatura. Taubaté-SP: Universidade de Taubaté, 2019.
13. Vieira DL, Leite AF, Melo NS, Figueiredo PTS. Tratamento odontológico em pacientes oncológicos. *Oral Sci.*,2012; 4(2)37-42.
14. Barin LM, Pillusky FM, Pasini MM, Danesi CC. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos: uma revisão de literatura. *Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo*, 2016;28(2):126-34.
15. Junior FCD, Casado PL, Barboza ESP. Osteonecrose associada aos bifosfonatos na odontologia. *Rev Periodontia*, 2007;17(4):24-30.
16. Milani CM, Lobo M, Carrilho E, Souza JA, Machado MAN. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bifosfonato: relato de caso. *Revista Odontologia*,2012; 20(39):27-33.
17. Zanata A, Felin GC, Bona MC, Sawazaki R, Conto F. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, 2014; 55(2):115-120.
18. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaici C, Bonanini M. Nd-Yag laser bioestimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg.*, 2008;26 (1):37-46.
19. Braga GM, Maciel AP, Martins LJO, Maluf G; Santos PSS. Ozonioterapia para osteorradição da mandíbula. *Journal of Applied Oral Science*, 2017;25:111.

20. Lopes I, Zenha H, Costa H, Barroso J. Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Uso de Bifosfonatos- Uma Patologia Secundária Grave. *Arquivos de medicina*, 2009; 23(5):181-185.
21. Paz FJS, Paiva THS, Barbosa KGN. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura. *Clipe Odonto.*, 2014;6 (1):59-68.
22. Oliveira SJS, Neto OI. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research - BJSCR.*, 2016;14(1):31-34.
23. Sampaio FC, Veloso HHP, Barbosa DN. Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. *Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre*, 2010; 51(1):31-38.
24. Coelho AI, Gomes OS, Fernandes MH. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. Parte ii: linhas de orientação na consulta de medicina dentária. *Rev port estomatol med dentária cir maxilofac.*, 2010;51(3):185-91.
25. Magopoulos C, Karakinaris G, Telioudis Z, Vahtsevanos K, Dimitrakopoulos I, Antoniadis K, Delaroudis S. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals. *Am J Otolaryngol.*, 2007;28(3):158-63.
26. Phal P, Myall R, Assael L, Weissman J. Imaging Findings of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Am J Neuroradiol.*, 2007;28:1139-45.
27. Frascino AV, Forte, ACCB. Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica. *Atas de Ciências da Saúde*, 2016;4(1):1 2-22.