



## OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

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

Access this article online	
<b>Quick Response Code:</b>	
	<b>Website:</b> <a href="https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/56802">https://periodicos.uff.br/ijosd/article/view/56802</a>
	<b>DOI:</b> 10.22409/ijosd.v2i61.56802

**Autores:****Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos**

Graduando em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza-CE, Brasil.

**Clara Rodrigues Damasceno**

Graduando em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza-CE, Brasil.

**José Lourenço Barbosa da Silva**

Graduando em Odontologia pela Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza-CE, Brasil.

**Instituição na qual o trabalho foi realizado:** Faculdade Paulo Picanço (FACPP). Fortaleza-CE, Brasil.**Endereço para correspondência:**

Ricardo Anderson de Oliveira Vasconcelos

Endereço: Rua Padre José Antônio 248, Centro, Caridade-CE, Brasil. CEP: 62730-000.

Telefone: +55 (85) 99861-9484.

E-mail: [vasconcelos.rao@gmail.com](mailto:vasconcelos.rao@gmail.com)

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo apresentar aos profissionais de odontologia, através de uma revisão de literatura, os principais aspectos da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, bem como a importância da prevenção e as principais alternativas de tratamento. Foi realizada uma busca por artigos científicos publicados nos anos de 2003 a 2022, nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (*SciELO*), US National Library of Medicine (*Pubmed*) e Google Scholar. Foram coletados artigos em inglês e



português. As palavras-chave, escolhidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos” e “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”. Embora seja raro, os pacientes submetidos a terapia prolongada com bifosfonatos correm grande risco de desenvolver osteonecrose, principalmente quando não há prevenção. O tratamento preventivo, o controle das condições bucais, e a atuação de uma equipe multidisciplinar é imprescindível para minimizar os riscos de OMB.

**Palavras-chave:** Odontologia; Osteonecrose; Bifosfonatos; Terapêutica.

## ABSTRACT

This article aims to present to dental professionals, through a literature review, the main aspects of osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates, as well as the importance of prevention and the main treatment alternatives. A search was carried out for scientific articles published between 2003 and 2022, in the Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (Pubmed) and Google Scholar databases. Articles in English and Portuguese were collected. The keywords, chosen based on Health Sciences Descriptors (DeCS) were “Osteonecrosis of the Dental Arch Associated with Diphosphonates” and “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”. Although it is rare, patients undergoing prolonged therapy with bisphosphonates are at high risk of developing osteonecrosis, especially when there is no prevention. Preventive treatment, control of oral conditions, and the performance of a multidisciplinary team are essential to minimize the risks of OMB.

**Keywords:** Dentistry; Osteonecrosis; Bisphosphonates; Therapy.

## INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são análogos sintéticos do pirofosfato inorgânico, um inibidor endógeno da calcificação dos tecidos moles, regularizador da mineralização óssea, e que altera o mecanismo de reabsorção e remodelação óssea (LIMA-SOUZA *et al.*, 2022). Esses medicamentos são utilizados desde 1960 para tratamento de diversas desordens ósseas, como a osteoporose, osteogênese imperfeita, doença de Paget, displasia fibrosa, mieloma múltiplo e



neoplasias malignas metastáticas (ENDO *et al.*, 2017; SILVA *et al.*, 2015; VILLATORO-VILLAR; KWOH, 2021).

Os BFs proporcionam melhora na qualidade de vida de muitos pacientes, por isso estão entre as drogas mais prescritas no mundo, inclusive são as mais prescritas para tratamento da osteoporose (BROZOSKI *et al.*, 2012). Entretanto, durante os últimos anos, diversos efeitos adversos associados ao uso dos BFs têm sido relatados na literatura (LIMA-SOUZA *et al.*, 2022; SILVA; CABRAL; VASCONCELOS II, 2021), podendo tais efeitos serem divididos em dois grupos: 1) não relacionados com o esqueleto, como a intolerância gastrointestinal, a toxicidade renal e a hipocalcemia e 2) efeitos adversos associados ao esqueleto, como o comprometimento cicatricial de fraturas e osteonecrose dos maxilares (LEWIECKI, 2011).

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos (OMB) foi descrita primeiramente em 2003 (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2004; MIGLIORATI *et al.*, 2013). Em meados de 2015, devido ao aumento do número de casos de necroses ósseas de maxila e mandíbula relacionadas ao uso de fármacos antirreabsortivos, como o Denosumab, e antiangiogênicos, como o Bevacizumab, a Sunitinib e a Sorafenib (MIGLIORATI; BRENNAN; PETERSON, 2019; RIBEIRO *et al.*, 2018), a OMB passou a ser denominada osteonecrose dos maxilares associado ao uso de medicamentos (MRONJ) (RUGGIERO *et al.*, 2014).

A OMB é definida como: exposição de osso necrótico em região de maxila ou mandíbula, podendo estar associada a fístula intraoral ou extraoral, com duração mínima de oito semanas, nos pacientes que fazem ou fizeram uso de BFs sistemicamente, sem histórico de radioterapia de cabeça e pescoço, e nem doença metastática associada aos maxilares (RUGGIERO *et al.*, 2014; KHAN, 2008).

Algumas características dessa condição já foram descobertas e elucidadas, contudo, sua patogênese é pouco conhecida (ALLEN; BURR, 2009). Ademais, ainda não há consenso na literatura sobre qual a modalidade de tratamento mais efetiva. O risco da terapia com bifosfonatos requer do cirurgião-dentista uma atenção especial, já que cada vez mais casos de osteonecrose associada ao seu uso vem surgindo (SANTOS; CAMPOS, 2020).

Esse trabalho teve como objetivo apresentar aos profissionais de odontologia, através de uma revisão de literatura, os principais aspectos da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos, bem como a importância da prevenção e as principais alternativas de tratamento.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão de literatura do tipo narrativa, onde foi realizada uma busca por artigos científicos publicados nos anos de 2003 a 2022, nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), US National Library of Medicine (*Pubmed*) e Google Scholar. Foram coletados artigos em inglês e português. As palavras-chave, escolhidas com base nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram “Osteonecrose da Arcada Osseodentária Associada a Difosfonatos” e “Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw”.

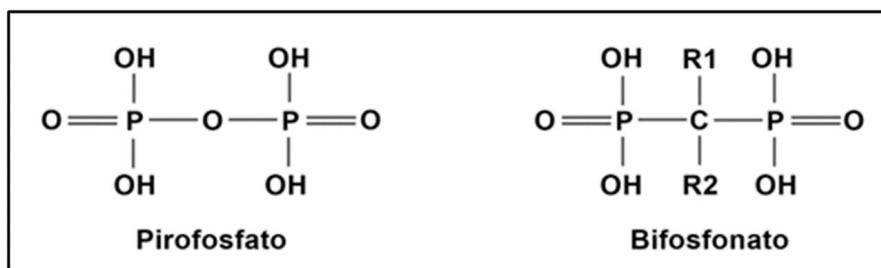
Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados em português e inglês, com data de publicação no período proposto; artigos publicados e indexados nas referidas plataformas de pesquisa; revisões de literatura, relatos de caso e meta-análises sobre o assunto. Os critérios de exclusão utilizados foram: anais publicados em congressos, resenhas, dissertações, trabalhos de conclusão de curso; artigos fora do período proposto e que não se adequavam a temática pesquisada; artigos repetidos ou duplicados nas diferentes bases de dados.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Mecanismo de ação dos bifosfonatos

O pirofosfato, por possuir um átomo de oxigênio em sua porção central (Figura 1), é facilmente solubilizado e rapidamente hidrolisado, desse modo, o seu uso oral é inviável (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005; MORAES *et al.*, 2013). Em contrapartida, os bifosfonatos são capazes de escapar à degradação química e a hidrólise enzimática, devido ao átomo de carbono ligado simultaneamente a dois fosfatos (estrutura P-C-P) (LIMA-SOUZA *et al.*, 2022; ORYAN; SAHVIEH, 2020).

**Figura 1:** Estrutura química dos pirofosfatos e bifosfonatos.



Fonte: Adaptado de FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005.



O grupamento R1 determina a afinidade dos BFs pelos cristais ósseos, enquanto o grupo R2 é responsável pela potência e atividade farmacológica, ou seja, sua atividade antirreabsortiva (FERNANDES; LEITE; LANÇAS, 2005).

Os bifosfonatos são divididos em duas classes: não nitrogenados e nitrogenados (Quadro 1) (STEPANIUK, 2011; PAZIANAS *et al.*, 2013; SENEL *et al.*, 2007). Os não nitrogenados atuam competindo com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativando o processo de apoptose dessas células. Todavia, tem seu potencial de ação reduzido por serem rapidamente metabolizadas (SENEL *et al.*, 2007; TEKIN *et al.*, 2008). Os nitrogenados são mais potentes que os não nitrogenados, e além de induzir o processo de apoptose, inibem a ação da farnesil difosfato sintase, desse modo, interrompendo a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função osteoclástica (SENEL *et al.*, 2007). Por apresentarem nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas se acumulam por longos períodos no tecido ósseo (CARVALHO *et al.*, 2010).

**Quadro 1:** Bifosfonatos: composição, presença de nitrogênio, nomes comerciais, potência relativa e via de administração.

BIFOSFONATO	R1	R2	CATEGORIA	NOMES COMERCIAIS	POTÊNCIA	VIA
<b>Clodronato</b>	Cl	Cl	Não nitrogenado	Bonefos, Ostac	10x	IV/Oral
<b>Etidronato</b>	OH	CH <sub>3</sub>	Não nitrogenado	Didronel	1x	IV
<b>Pamidronato</b>	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Nitrogenado	Aredia	100x	IV
<b>Alendronato</b>	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NH <sub>2</sub>	Nitrogenado	Fosamax, entre outros	500x	Oral
<b>Ibandronato</b>	OH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> )(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> CH <sub>3</sub>	Nitrogenado	Bondronat, Bonviva	1.000 x	IV/Oral
<b>Risedronato</b>	OH	CH <sup>2</sup> -3-piridina	Nitrogenado	Actonel	2.000 x	Oral
<b>Zoledronato</b>	OH	CH <sup>2</sup> -imidazol	Nitrogenado	Zometa, Aclasta	10.000 x	IV

Fonte: Adaptado de STEPANIUK, 2011.

Os não nitrogenados (clodronato, etidronato e tiludronato) são classificados como os de primeira geração. Já os nitrogenados se dividem em BFs alquilaminos (pamidronato, alendronato, neridronato, olpadronato e ibandronato), e BFs heterocíclicos (risedronato e zolendronato). Os BFs alquilaminos são classificados em segunda geração. Enquanto os BFs heterocíclicos, são considerados de terceira geração (TORREGROSA; RAMOS, 2010). Vale ressaltar que os medicamentos de terceira geração são mais potentes que os de segunda, e estes mais potentes que os de primeira (MORAES *et al.*, 2013).



A presença dos BFs altera o mecanismo ósseo, resultando na inibição da reabsorção e diminuindo o turnover ósseo. Essas drogas podem ser administradas por via oral e endovenosa, o uso prolongado desses fármacos pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto (CREMERS; PAPAPOULOS, 2011; RUGGIERO; WOO, 2008). A meia-vida dos bifosfonatos no plasma é de poucas horas, mas no osso, dura cerca de 10 anos (WALTER *et al.*, 2006).

A ocorrência da OMB está diretamente relacionada com a duração de tratamento, dose e via de administração. A maior incidência está nos casos em que os pacientes fazem uso por via endovenosa, com aplicação mensal e por período maior que três anos (DE JESUS *et al.*, 2019). Vale ressaltar que, o uso oral e crônico dos BFs também pode ocasionar o desenvolvimento dessa condição (SANTOS *et al.*, 2020).

### **Definição da OMB e etiopatogenia**

Como citado anteriormente, a OMB é definida como a presença de osso necrótico exposto na região maxilofacial, que não cicatriza no período de oito semanas, em indivíduo com história prévia de tratamento utilizando BFs sistemicamente, e nunca realizou radioterapia nos maxilares (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013; RUGGIERO *et al.*, 2004; KHAN, 2008).

Embora os primeiros casos de OMB tenham sido relatados em 2003, a sua patogênese permanece incerta (MARX, 2003; RUGGIERO *et al.*, 2014). As principais hipóteses discutidas na literatura para o desenvolvimento da (OMB) são: alterações do metabolismo ósseo (remodelação e supressão da imunidade inata ou adquirida), inibição da angiogênese, microtrauma constante, toxicidade dos BFs nos tecidos moles, deficiência de vitamina D, infecção e inflamação (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013; SILVA *et al.*, 2017; YONEDA *et al.*, 2016; HINSON *et al.*, 2014; RUGGIERO *et al.*, 2022).

### **Diagnóstico e características clínicas**

A OMB apresenta aspecto clínico variado. Pode se apresentar de forma assintomática por semanas, meses e anos. No entanto, também pode apresentar exposição de osso necrótico associado a dor e supuração (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013; GUTTA; LOUIS, 2007). Vários sinais e sintomas precedem suas manifestações clínicas, como a dor, eritema, ulceração, edema na mucosa adjacente e mobilidade dentária (ZERVAS *et al.*, 2006).

Na maioria das vezes, o diagnóstico da OMB é definido por análise clínica-imagiológica. Os estágios de apresentação clínica dessa patologia são divididos conforme a sintomatologia e análise das imagens (Quadro 2) (RUGGIERO *et al.*, 2022).

Quadro 2: Estágios clínicos da OMB.

ESTÁGIO	CARACTERÍSTICA CLÍNICA
PACIENTE DE RISCO	Assintomáticos, mas em tratamento com BFs orais ou endovenosos.
ESTÁGIO 0	Sem evidências clínicas de osso necrótico. Mas apresentam sintomas ou achados radiográficos inespecíficos. Por exemplo: Dor no dente sem causa odontogênica; Reabsorção óssea ou perda dentária não associada à doença periodontal; Fístula periodontal não associada à necrose pulpar.
ESTÁGIO 1	Exposição de osso necrótico em pacientes que não apresentam evidências clínicas de infecção.
ESTÁGIO 2	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor e evidências clínicas de infecção.
ESTÁGIO 3	Exposição de osso necrótico em pacientes com dor, infecção e presença de pelo menos um dos seguintes sintomas: Exposição de osso necrótico que se estende além da região alveolar resultando em fratura patológica; Fístula extraoral; Osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio; Comunicação oroantral ou oronasal.

Adaptado de RUGGIERO *et al.*, 2022.

## Exames de imagem

A OMB pode apresentar características imagiológicas que podem ser evidenciadas com auxílio de imagens radiológicas e da medicina nuclear (Quadro 3). A radiografia panorâmica, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética ou a cintilografia óssea por tecnécio 99, são os exames de imagem que podem ser utilizados para o diagnóstico (CHIANDUSSI *et al.*, 2006). A TC é útil no fornecimento de informações acerca da cortical e osso trabeculado (MORAG *et al.*, 2009). Embora a ressonância seja útil na detecção do envolvimento dos tecidos moles, nela não é possível visualizar a destruição do osso cortical. A cintilografia pode mostrar regiões de marcação pelo radioisótopo representativo da hiperatividade dos osteoblastos (CHIANDUSSI *et al.*, 2006).

**Quadro 3:** Características imaginológicas da OMB de acordo com cada exame.

MODALIDADES DE IMAGEM	CARACTERÍSTICAS
RADIOGRAFIA PANORÂMICA E TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE FEIXE CÔNICO	Osteólise, lesões escleróticas, reação periosteal, estreitamento do espaço medular, envolvimento do canal alveolar inferior e fraturas patológicas.
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - CONTRASTE T1	Intensidade do sinal tipicamente reduzida.
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA - CONTRASTE T2	Variável: Pequeno ou leve aumento na intensidade de sinal no início da doença; Aumento ou diminuição da intensidade do sinal nas fases posteriores da patologia.
MATERIAL DE CONTRASTE	Variável: Pode se correlacionar com a diminuição da intensidade do sinal na imagens em contraste T1. Tipicamente apresenta interrupções no contraste T2, normalmente sugestivo de sequestro ósseo.
CENTILOGRAFIA COM TECNÉCIO 99M	Áreas de baixa captação podem estar presentes no início da doença. Já nos estágios posteriores da doença, há um aumento da captação do rádio-isótopo, com interrupções focais centrais.

Adaptado de MORAG *et al.*, 2009.

## Histopatológico

Microscopicamente é possível visualizar osso trabecular necrótico com áreas de tecido vascular ao redor e associados a presença de linfócitos, granulócitos, agregados bacterianos e um misto de infiltrado inflamatório. A maioria das análises microbiológicas detectam algumas espécies fúngicas. Também pode estar presente *Actinomyces* sp. e *Streptococcus intermedius* (MOURÃO; MOURA; MANSO, 2013; ZANATA *et al.*, 2014).

## Fatores de risco

Atualmente, sabe-se que os procedimentos odontológicos mais invasivos estão diretamente relacionados à prevalência da OMB. Desse modo, a exodontia é o principal procedimento associado ao surgimento dessa patologia. A doença periodontal, por ser uma condição muito inflamatória, é um fator de risco importante à OMB. As próteses mal adaptadas também são fatores de risco (ZANATA *et al.*, 2014).

Ademais, o uso de corticoides, a presença de comorbidades como a obesidade, baixa concentração de hemoglobina, diabetes *mellitus*, diálise renal e anemia, são considerados fatores de risco (SANTOS *et al.*, 2020; ZANATA *et al.*, 2014). Vale salientar que, o tempo de uso dos BFs está diretamente ligado ao aumento do risco de OMB (BARASCH *et al.*, 2011).



## Tratamento e prevenção

Atualmente, nenhuma modalidade terapêutica proposta para a OMB é totalmente eficaz. Na literatura há muita controvérsia acerca da realização do tratamento da osteonecrose com permanência da terapia com BFs (OTTESEN; SCHIODT; GOTFREDESEN, 2020). Todavia, a AAOMS, em 2020, propõe que seja descontinuada a utilização dos bifosfonatos nos pacientes que estão submetidos a terapia por via oral a mais de três anos, desde que suas condições sistêmicas permitam. Entretanto, diversos autores alegam que esse método é ineficaz, visto a elevada permanência dessas drogas no organismo (RUGGIERO *et al.*, 2022).

É fundamental que o paciente passe por um atendimento odontológico, e os procedimentos cirúrgicos sejam realizados previamente a terapia antirreabsortiva (RUGGIERO *et al.*, 2022). A profilaxia antibiótica tem sido indicada com objetivo de prevenir o desenvolvimento da necrose. Embora muitos estudos apontam ineficácia nessa abordagem (RUPEL *et al.*, 2014).

Os pacientes em estágio 1 podem ser tratados com bochechos de clorexidina 0,12% e instruções para melhoria da higiene bucal, assim, reduzindo o biofilme da superfície óssea necrótica (HADAYA *et al.*, 2018). Os pacientes em estágio 2 devem receber as mesmas orientações e condutas do estágio 1. No entanto, os casos refratários ou resistentes podem requerer uso prolongado de antibióticos sistêmicos (RUGGIERO *et al.*, 2022; VARONI *et al.*, 2021). Os pacientes em estágio 3 são bons candidatos a ressecção cirúrgica e podem ser tratados dessa forma (RISTOW *et al.*, 2019; CARLSON, 2014).

## CONCLUSÃO

Embora seja raro, os pacientes submetidos a terapia prolongada com bifosfonatos correm grande risco de desenvolver osteonecrose, principalmente quando não há prevenção. O tratamento preventivo, o controle das condições bucais, e a atuação de uma equipe multidisciplinar é imprescindível para minimizar os riscos de OMB. Mais estudos são necessários para compreender essa patologia. Assim, tornando possível a criação de protocolos e tratamento mais eficazes.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. LIMA-SOUZA, R. A. DE et al. Awareness of patients receiving bisphosphonates: a cross-sectional study. *Brazilian Oral Research*, v. 36, 11 nov. 2022.
2. ENDO, Y. et al. Underlying Mechanisms and Therapeutic Strategies for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, v. 40, n. 6, p. 739–750, 2017.
3. SILVA, L. F. et al. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: literature review. *Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 20, n. 1, p. 9–17, 11 dez. 2015.
4. VILLATORO-VILLAR, M.; KWOH, C. K. Bisphosphonates, Bone and Joint Pain. *Current Osteoporosis Reports*, v. 19, n. 4, p. 417–428, 1 ago. 2021.
5. BROZOSKI, M. A. et al. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, p. 265–270, 1 abr. 2012.
6. SILVA, M. S. DA; CABRAL, L. N.; VASCONCELOS II, A. J. A. DE. Osteonecrose Induzida por Bifosfonato em Mandíbula: Relato de Caso. *ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION*, v. 11, n. 1, p. 23–28, 1 set. 2021.
7. LEWIECKI, E. M. Safety of Long-Term Bisphosphonate Therapy for the Management of Osteoporosis. *Drugs*, v. 71, n. 6, p. 791–814, abr. 2011.
8. MARX, R. E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 61, n. 9, p. 1115–1117, set. 2003.
9. RUGGIERO, S. L. et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 62, n. 5, p. 527–534, maio 2004.
10. MIGLIORATI, C. A. et al. Assessing the association between bisphosphonate exposure and delayed mucosal healing after tooth extraction. *Journal of the American Dental Association (1939)*, v. 144, n. 4, p. 406–414, 1 abr. 2013.
11. MIGLIORATI, C. A.; BRENNAN, M. T.; PETERSON, D. E. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. *JNCI Monographs*, v. 2019, n. 53, 1 ago. 2019.



12. RIBEIRO, G. H. et al. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v. 84, p. 102–108, 2018.
13. 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 : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 72, n. 10, p. 1938–56, 2014.
14. KHAN, A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Canadian Family Physician*, v. 54, n. 7, p. 1019–1021, 1 jul. 2008.
15. 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*, v. 67, n. 5, p. 61–70, maio 2009.
16. SANTOS, P.S.F.; CAMPOS, S.A.L.P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. *J Dent Public Health*. 2020;11(1):25-32. doi: 10.17267/2596-3368dentistry. v11v1.2601
17. FERNANDES, C.; LEITE, R. S.; LANÇAS, F. M. Bisfosfonatos: síntese, análises químicas e aplicações farmacológicas. *Química Nova*, v. 28, n. 2, p. 274–280, mar. 2005.
18. MORAES, S. L. C. DE et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 70, n. 2, p. 114–119, 1 dez. 2013.
19. ORYAN, A.; SAHVIEH, S. Effects of bisphosphonates on osteoporosis: Focus on zoledronate. *Life Sciences*, v. 264, p. 118681, out. 2020.
20. STEPANIUK, K. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws: A Review. *Journal of Veterinary Dentistry*, v. 28, n. 4, p. 277–281, dez. 2011.
21. PAZIANAS, M. et al. Inflammatory eye reactions in patients treated with bisphosphonates and other osteoporosis medications: Cohort analysis using a national prescription database. *Journal of Bone and Mineral Research*, v. 28, n. 3, p. 455–463, 15 fev. 2013.
22. SENEL, F. C. et al. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 65, n. 3, p. 562–565, 1 mar. 2007.



23. TEKIN, U. et al. Effects of alendronate on rate of distraction in rabbit mandibles. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, v. 66, n. 10, p. 2042–2049, 1 out. 2008.
24. CARVALHO, P. S. P. DE et al. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. *RFO UPF*, v. 15, n. 2, p. 183–189, 1 ago. 2010.
25. TORREGROSA, J. V.; RAMOS, A. M. Uso de bifosfonatos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr.)*, p. 288–296, 2010.
26. MORAES, S. L. C. DE et al. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Odontologia*, v. 70, n. 2, p. 114–119, 1 dez. 2013.
27. CREMERS, S.; PAPAPOULOS, S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, v. 49, n. 1, p. 42–49, jul. 2011.
28. RUGGIERO, S. L.; WOO, S.-B. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental Clinics of North America*, v. 52, n. 1, p. 111–128, ix, 1 jan. 2008.
29. WALTER, C. et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within the field of osteonecrosis. *Supportive Care in Cancer*, v. 15, n. 2, p. 197–202, 29 ago. 2006.
30. DE JESUS, A. P. et al. Tratamento cirúrgico para osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos: relatos de casos. *Revista da Faculdade de Odontologia - UPF*, v. 24, n. 1, p. 22–30, 28 mar. 2019.
31. SANTOS, W. B. et al. Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso crônico de bisfosfonatos: relato de caso | *Revista Eletrônica Acervo Saúde*. [acervomais.com.br](http://acervomais.com.br), 15 fev. 2020. Available from: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/2398>
32. MOURÃO, C. F.; MOURA, A. P.; FERREIRA MANSO, J. E. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. *Rev. bras. cir. cabeça pescoço*, 2013.
33. SILVA, P. G. et al. Chronic treatment with zoledronic acid increases inflammatory markers in periodontium of rats. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, v. 46, n. 10, p. 1046–1053, 1 nov. 2017.
34. YONEDA, T. et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, v. 35, n. 1, p. 6–19, 29 dez. 2016.



35. HINSON, A. M. et al. Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary. *International Journal of Dentistry*, v. 2014, p. 452737, 2014.
36. RUGGIERO, S. L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 80, n. 5, p. 920–943, maio 2022.
37. GUTTA, R.; LOUIS, P. J. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, v. 104, n. 2, p. 186–193, ago. 2007.
38. ZERVAS, K. et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology*, v. 134, n. 6, p. 620–623, set. 2006.
39. CHIANDUSSI, S. et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dento Maxillo Facial Radiology*, v. 35, n. 4, p. 236–243, 1 jul. 2006.
40. MORAG, Y. et al. Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw: A Pictorial Review. *RadioGraphics*, v. 29, n. 7, p. 1971–1984, nov. 2009.
41. ZANATA, A. et al. Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonato de sódio em paciente com mieloma múltiplo. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária e Cirurgia Maxilofacial*, v. 55, n. 2, p. 115–120, abr. 2014.
42. BARASCH, A. et al. Risk Factors for Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Dental Research*, v. 90, n. 4, p. 439–444, 11 fev. 2011.
43. OTTESEN, C.; SCHIODT, M.; GOTFREDSEN, K. Efficacy of a high-dose antiresorptive drug holiday to reduce the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A systematic review. *Heliyon*, v. 6, n. 4, p. e03795, abr. 2020.
44. RUPEL, K. et al. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncology*, v. 50, n. 11, p. 1049–1057, nov. 2014.
45. HADAYA, D. et al. Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 76, n. 11, p. 2332–2339, nov. 2018.



46. VARONI, E. M. et al. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics*, v. 10, n. 2, p. 195, 17 fev. 2021.
47. RISTOW, O. RUCKSCHLOSS, T. MULLER, M. et al: Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, v. 47, n. 3, p. 491–499, 1 mar. 2019.
48. CARLSON, E. R. Management of Antiresorptive Osteonecrosis of the Jaws With Primary Surgical Resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, v. 72, n. 4, p. 655–657, abr. 2014.