

Cirurgias dento-alveolares em pacientes usuários de bisfosfonatos

Dento-alveolar surgeries in patients using bisphosphonates

Cirurgías dentoalveolares en pacientes que utilizan bisfosfonatos

Recebido: 24/08/2022 | Revisado: 31/08/2022 | Aceito: 03/09/2022 | Publicado: 11/09/2022

Gildo Renê Sousa Ferreira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-2674>
Universidade Regional do Cariri, Brasil
E-mail: rene-tn@hotmail.com

Marcelo Costa Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6606-0538>
Universidade Federal de Jatai, Brasil
E-mail: rodriguesmc17@gmail.com

Grace Kelly Martins Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6679-8930>
Faculdade Morgana Potrich, Brasil
E-mail: carneirogkm.gc@gmail.com

Kaio Henrique da Silva Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9294-5949>
Centro Universitário UniFTC, Brasil
E-mail: Sauketrix16@hotmail.com

Francine Militão dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0178-7381>
Centro Universitário UniFTC, Brasil
E-mail: fnacine-freittas@hotmail.com

Josiane Dias de Freitas Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9548-8162>
Imed, Brasil
E-mail: jdjosimachado@gmail.com

Geraldo Soprani Júnior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4892-6630>
Centro Universitário do Espírito Santo, Brasil
E-mail: jrsoprani@gmail.com

Isabella Pulino Padilha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1699-4893>
Universidade Nove de Julho, Brasil
E-mail: be.pulino@gmail.com

Ingrid Bruna de Menezes Rabelo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3517-5500>
Centro Universitário UniCesumar, Brasil
E-mail: ingridbrunademenezesrabelo@gmail.com

Flávia Renata de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9601-9379>
Centro Universitário Tancredo de Almeida Neves, Brasil
E-mail: florenata.oliveira@gmail.com

Resumo

Os bisfosfonatos (BFs), como alendronato, risedronato, ibandronato e clodronato, são potentes drogas inibidoras de osteoclastos e são considerados a terapia de primeira escolha em doenças que afetam o metabolismo ósseo. Um efeito adverso significativo observado em pacientes em uso de BFs orais ou intravenosos que foram submetidos a procedimentos odontológicos invasivos, como a terapia com implantes, é a osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (OMRB), que é caracterizada clinicamente pela exposição dolorosa do osso na região maxilofacial. Nesse sentido, este estudo possui como objetivo revisar a literatura acerca do protocolo em cirurgias dento-alveolares em pacientes que fazem uso do medicamento bisfosfonatos, bem como descrever as manifestações clínicas da osteonecrose mandibular relacionada ao fármaco. Para a construção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram contemplados entre os anos de 2010 a 2022. A osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos é uma consequência adversa incomum, mas potencialmente muito séria, da terapia medicamentosa para PB. Está principalmente associado ao uso de amino-bifosfonatos mais potentes por longos períodos de tempo. O evento antecedente mais comum ao desenvolvimento de lesões clínicas é o tratamento odontológico invasivo, sendo, portanto, particularmente importante que os profissionais

de saúde bucal tenham uma compreensão de suas causas e manejo. A prevenção continua sendo o aspecto mais importante do manejo e começa no momento da primeira prescrição e deve continuar pelo resto da vida do paciente devido ao efeito duradouro desses medicamentos no osso.

Palavras-chave: Bisfosfonato; Osteonecrose; Mandíbula; Maxila; Odontologia.

Abstract

Bisphosphonates (BFs), such as alendronate, risedronate, ibandronate, and clodronate, are potent osteoclast-inhibiting drugs and are considered the first-choice therapy in diseases that affect bone metabolism. A significant adverse effect seen in patients using oral or intravenous BPs who have undergone invasive dental procedures such as implant therapy is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (OMRB), which is clinically characterized by painful exposure of bone in the maxillofacial region. In this sense, this study aims to review the literature on the protocol in dento-alveolar surgeries in patients using bisphosphonates, as well as to describe the clinical manifestations of drug-related mandibular osteonecrosis. For the construction of this article, a bibliographic survey was carried out in the databases SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and ScienceDirect, with the help of the Mendeley reference manager. The articles were covered between the years 2010 to 2022. Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates is an uncommon, but potentially very serious, adverse consequence of drug therapy for BP. It is mainly associated with the use of more potent amino-bisphosphonates for long periods of time. The most common antecedent event to the development of clinical lesions is invasive dental treatment, and it is therefore particularly important that oral health professionals have an understanding of their causes and management. Prevention remains the most important aspect of management and begins at the time of first prescription and should continue for the rest of the patient's life because of the lasting effect of these drugs on bone.

Keywords: Bisphosphonate; Osteonecrosis; Jaw; Dentistry.

Resumen

Los bisfosfonatos (BF), como el alendronato, el risedronato, el ibandronato y el clodronato, son potentes fármacos inhibidores de los osteoclastos y se consideran la terapia de primera elección en enfermedades que afectan el metabolismo óseo. Un efecto adverso significativo que se observa en pacientes que usan BP orales o intravenosos que se han sometido a procedimientos dentales invasivos, como la terapia con implantes, es la osteonecrosis de la mandíbula relacionada con bisfosfonatos (OMRB), que se caracteriza clínicamente por exposición dolorosa del hueso en la región maxilofacial. En este sentido, este estudio tiene como objetivo revisar la literatura sobre el protocolo en cirugías dentoalveolares en pacientes que utilizan bisfosfonatos, así como describir las manifestaciones clínicas de la osteonecrosis mandibular relacionada con fármacos. Para la construcción de este artículo se realizó un levantamiento bibliográfico en las bases de datos SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Estados Unidos. Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) y ScienceDirect, con la ayuda del gestor de referencias de Mendeley. Los artículos se cubrieron desde 2010 hasta 2022. La osteonecrosis de los maxilares causada por bisfosfonatos es una consecuencia adversa poco común, pero potencialmente muy grave, de la terapia farmacológica para la PA. Se asocia principalmente con el uso de amino-bifosfonatos más potentes durante largos períodos de tiempo. El evento antecedente más común para el desarrollo de lesiones clínicas es el tratamiento dental invasivo y, por lo tanto, es particularmente importante que los profesionales de la salud bucal comprendan sus causas y su manejo. La prevención sigue siendo el aspecto más importante del tratamiento y comienza en el momento de la primera prescripción y debe continuar durante el resto de la vida del paciente debido al efecto duradero de estos fármacos sobre el hueso.

Palabras clave: Bisfosfonato; Osteonecrosis; Mandíbula; Odontología.

1. Introdução

Os bisfosfonatos (BFs), como alendronato, risedronato, ibandronato e clodronato, são potentes drogas inibidoras de osteoclastos e são considerados a terapia de primeira escolha em doenças que afetam o metabolismo ósseo, como osteoporose, mieloma múltiplo, doença de Paget, hipercalcemia de malignidade e câncer metástase óssea. Suas duas principais categorias são os BFs não contendo nitrogênio, que são metabolizados rapidamente, e os BFs contendo nitrogênio, que são mais potentes e não são metabolizados. Uma vez depositados no osso, quantidades muito pequenas de BFs são liberadas na circulação durante o metabolismo. Consequentemente, estima-se que a meia-vida dos BFs no osso seja da ordem de anos (Nadar et al. 2021; Nisi et al. 2015).

Atualmente, podem ser encontrados no mercado bisfosfonatos de administração oral e intravenosa. Os bisfosfonatos orais são basicamente empregados no tratamento da osteoporose, embora existam outras indicações menos frequentes a exemplo da Doença de Paget e da Osteogênese Imperfeita, enquanto que os de administração intravenosa são usualmente indicados para

o tratamento da hipercalcemia associada ao mieloma múltiplo e a tumores sólidos com metástase óssea (De Almeida Freire et al. 2020; Nisi et al. 2015)

A abordagem terapêutica envolvendo a inibição da atividade dos osteoclastos pode ser positiva em ortopedia e traumatologia por diminuir a reabsorção óssea e interferir na formação e crescimento de metástases ósseas. Por outro lado, a inibição dos osteoclastos e a alteração do microambiente ósseo podem ser muito indiretamente deletérias na implantodontia se o metabolismo ósseo estiver bloqueado, pois isso pode prejudicar a osseointegração do implante dentário. No entanto, há relatos de que a entrega local de BFs (via revestimento da superfície do implante e/ou aplicação direta no sítio cirúrgico) promove um efeito positivo na formação óssea peri-implantar em animais e na melhoria da fixação de implantes osseointegrados em humanos (De Almeida Freire et al. 2020; Alzoman 2011; Patntirapong et al. 2019).

Um efeito adverso significativo observado em pacientes em uso de BFs orais ou intravenosos que foram submetidos a procedimentos odontológicos invasivos, como a terapia com implantes, é a osteonecrose da mandíbula relacionada aos bisfosfonatos (OMRB), que é caracterizada clinicamente pela exposição dolorosa do osso na região maxilofacial. Algumas revisões sistemáticas sobre o assunto relataram altas taxas de sobrevida para implantes em pacientes tratados com BFs. No entanto, outros observaram uma relação entre BPs, falha de implante dentário e OMRB (Graves et al. 2016; Nisi et al. 2015)

Nesse sentido, este estudo possui como objetivo revisar a literatura acerca do protocolo em cirurgias dento-alveolares em pacientes que fazem uso do medicamento bisfosfonatos, bem como descrever as manifestações clínicas da osteonecrose mandibular relacionada ao fármaco.

2. Materiais e Métodos

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. A revisão de literatura permite a busca aprofundada dentro de diversos autores e referenciais sobre um tema específico, nesse caso, cirurgias dento-alveolares em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos (Pereira et al., 2018).

Para a construção deste artigo foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (SciELO), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com auxílio do gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram contemplados entre os anos de 2010 a 2022.

A estratégia de pesquisa desenvolvida para identificar os artigos incluídos e avaliados para este estudo baseou-se nos descritores contidos na lista dos Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) e suas combinações no idioma português e inglês: [(bisfosfonatos OR Bisphosphonate) AND (odontologia OR dentistry OR cirurgias OR surgeries OR cirurgias dento-alveolares OR dento-alveolar surgeries OR mandíblar OR jaw OR maxila) AND (osteonecrose OR osteonecrosis)]

Considerou-se como critério de inclusão os artigos completos disponíveis na íntegra nas bases de dados citadas, nos idiomas inglês e português e relacionados com o objetivo deste estudo. Os critérios de exclusão foram artigos incompletos, duplicados, resenhas, estudos *in vitro* e resumos.

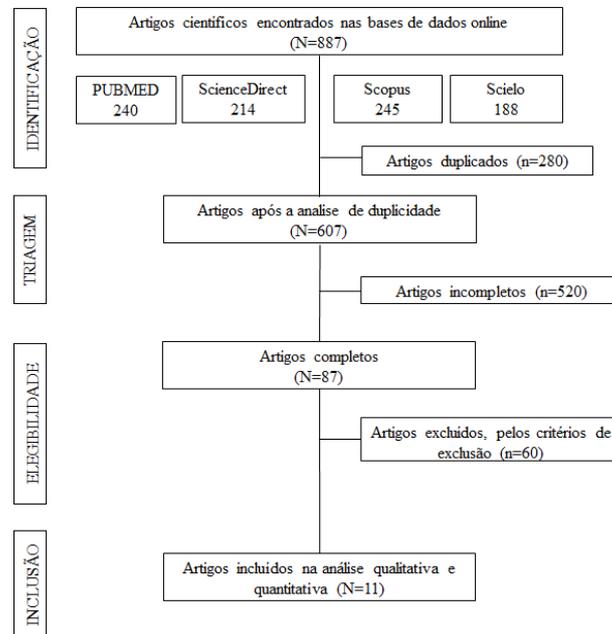
A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura dos títulos para encontrar estudos que investigassem a temática da pesquisa. Caso contemplasse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos eram lidos e, persistindo na inclusão, era feita a leitura do artigo completo. Quando havia dúvida sobre a inclusão, o artigo era lido por outro autor e, a decisão de inclusão ou exclusão era tomada em consenso.

3. Resultados e Discussão

Com base na revisão de literatura feita nas bases de dados eletrônicas citadas, foram identificados 877 artigos científicos, dos quais 280 estavam duplicados com dois ou mais índices. Após a leitura e análise do título e resumos dos demais artigos outros 520 foram excluídos. Assim, 87 artigos foram lidos na íntegra e, com base nos critérios de inclusão e exclusão, apenas 11

artigos foram selecionados para compor este estudo. O fluxograma com detalhamento de todas as etapas de seleção está na Figura 1.

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autores (2022).

A terapia com uso de bisfosfonatos é considerada eficaz para tratar doença óssea. Na literatura encontra-se dois subtipos desse medicamento, sendo os nitrogenados que oferecem maior potência ao fármaco, e os não nitrogenados (Koyama et al. 2020).

Os BFs são potentes inibidores da atividade dos osteoclastos, normalmente empregados no tratamento de doenças esqueléticas como osteoporose primária e secundária e metástases ósseas. Como os BFs interferem no processo de remodelação óssea, essa característica levou à hipótese de que tais drogas poderiam ter um impacto negativo no processo de osseointegração de implantes dentários. Além disso, o trauma cirúrgico da instalação do implante combinado com uma possível inibição do processo de remodelação óssea poderia estar relacionado a uma maior probabilidade de ocorrência de OMRB (Hidaka et al. 2019).

A etiopatogenia da OMRB continua incerta, mas sabe-se que a relação entre o uso de bisfosfonatos e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após manipulação ou trauma tem ficado cada vez mais evidente. Vários fatores de risco estão sendo estudados atualmente e os principais são exodontias prévias, cirurgias periodontais, tratamento endodôntico, tempo de exposição ao fármaco e via de administração (Santos et al. 2008).

Estudos realizados por Brozowski et al. (2012) revelam que os BFs nitrogenados, por administração venosa, são mais potentes quando comparado a administração oral. Além disso, há evidências, de que os medicamentos Zolendronato e Pamidronato são os mais utilizados em pacientes oncológicos. Pesquisas realizadas por Bernardinho et al. (2009) mostram que pacientes tratados com zolendronato possuem o risco de 9,5 vezes maior para o desenvolvimento de OMRB, quando comparado a pacientes que fazem uso de pamidronato.

3.1 Diagnóstico de ONMB

O dado pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) é o mais utilizado; "Os pacientes podem ser considerados como tendo BONJ se tiverem exposto osso na região maxilofacial por pelo menos 8 semanas, estiverem

ou tomaram bisfosfonatos e não tiverem histórico de radioterapia nos maxilares", mas definições claras não são fornecidas em todas as avaliações dos pacientes (Colella, et al., 2009; McLeod, et al., 2012)

Um problema é que no estágio 0 BONJ não há osso exposto, o que é contraditório com a definição básica e Colella et al. sugeriu uma modificação da definição básica para ler "osso exposto ou necrótico". Alguns pacientes também podem apresentar dor intensa ou infecção que, na inspeção, está associada a osso necrótico, mas onde não há defeito na mucosa e, novamente, não está claro como encaixar esses pacientes nos sistemas de estadiamento atuais (Colella et al. 2009; McLeod et al. 2012).

3.2 Apresentação clínica e estadiamento

Os pacientes podem apresentar durante as avaliações odontológicas de rotina como tendo osso alveolar exposto assintomático, sem qualquer evidência de eritema ou secreção ou apresentar dor e evidência de infecção local, ou ocasionalmente infecção generalizada, descarga sinusal ou mesmo uma fratura patológica da mandíbula. Pode haver uma história de tratamento odontológico invasivo ou trauma local de prótese dentária, mas em alguns casos não haverá nenhum fator precedente óbvio (Menga, et al., 2018)

Tabela 1 - Estadiamento da Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Bisfosfonatos. Baseado nas recomendações da American Association of Oral & Maxillofacial Surgeons.

Estadiamento	Manifestações clínicas
Estágio 0	Nenhum osso aparente exposto/necrótico (mas que apresenta sinais e/ou sintomas sugestivos de doença futura)
Estágio I	Osso exposto/necrótico em paciente assintomático sem evidência de infecção
Estágio II	Osso exposto/necrótico associado a infecção localizada
Estágio III	Osso exposto/necrótico associado a fratura patológica, fístula extra-oral ou extensão para o osso basal circundante

Fonte: Traduzido de McLeod et al. (2012)

3.3 Tratamento cirúrgico

O objetivo do tratamento cirúrgico é remover o osso necrótico e criar uma cobertura de tecido mole do osso saudável remanescente. A dificuldade dessa abordagem é saber o quanto a remoção óssea é suficiente porque, como os BFs são administrados sistemicamente e afetam todo o esqueleto ósseo, efetivamente não há osso não afetado (Yamashita et al. 2021).

A abordagem mais comumente recomendada é remover o sequestro ósseo sintomático com mínimo distúrbio dos tecidos moles e evitar maior exposição óssea, embora alguns autores defendam desbridamento mais extenso dos tecidos moles e duros e fechamento primário da ferida (Vuorimies et al. 2017)

O manejo cirúrgico mais radical é defendido onde há grandes segmentos de osso necrótico ou onde há fratura patológica do osso (estágio 3 do AAOMS) (Alzoman 2011).

A ressecção em bloco do osso alveolar e basal da maxila e mandíbula pode então ser reconstruída com uma combinação de retalhos locais ou regionais ou retalhos livres vascularizados ou não vascularizados. Na maxila, uma comunicação oral-nasal ou oral-antral pode ser gerenciada com um obturador (Santini et al. 2003).

3.4 Tratamentos profiláticos

As medidas propostas para reduzir o risco de BONJ onde o tratamento odontológico invasivo é necessário em pacientes já em uso de PB incluem o uso de antibióticos perioperatórios e bochechos com clorexidina, embora existam poucas evidências atualmente mostrando benefícios em seu uso (Rogers et al. 2015).

3.5 Intervenção de tratamentos Odontológicos

A OMRB é mais comumente associada a procedimentos que estimulam o osso alveolar e, portanto, está particularmente associada a extrações dentárias, implantodontia e cirurgia periodontal, embora causas não intervencionistas de estimulação óssea, como infecção periapical ou periodontal, possam ter o mesmo efeito.

Procedimentos de alto risco devem ser evitados, dependendo do tratamento restaurador, incluindo tratamento de canal radicular e tratamento periodontal não cirúrgico.

O uso de implantes dentários osseointegrados está sujeito a alguma controvérsia. Embora alguns tenham relatado boas taxas de sucesso para implantes em pacientes em BP, a natureza e a duração da prescrição de BP geralmente não são claramente definidas, e seria esperado que o risco de complicação do implante seja baixo em pacientes com BP de baixa potência por curtos períodos. Os riscos específicos do paciente devem, portanto, ser considerados ao contemplar o tratamento com implante, e os pacientes devem consentir adequadamente.

Não é ideal sugerir que a cirurgia dento-alveolar deva ser evitada em grupos de pacientes de maior risco, pois isso é ditado pela necessidade clínica do paciente, mas deve-se considerar procedimentos menos invasivos e onde o tratamento invasivo é necessário, o paciente deve consentido.

Tem havido muita discussão sobre os benefícios de parar a droga por um período, as chamadas 'férias da droga'. Sugere-se que a interrupção do tratamento com BP permite a regeneração de osteoclastos e, portanto, melhora a renovação óssea, e isso tem algum suporte de estudos que analisam marcadores bioquímicos de renovação óssea, mas não há consenso sobre a duração necessária da pausa da droga. Qualquer decisão sobre a interrupção temporária da terapia com PB deve obviamente ser tomada em conjunto com o médico prescritor e se isso é possível será determinado pela indicação clínica da terapia com PB.

O uso de marcadores bioquímicos de remodelação óssea para avaliar o risco de OMRB naqueles que necessitam de tratamento odontológico invasivo foi sugerido e, embora seja uma ideia atraente, ainda não existem resultados mostrando uma melhora no resultado em relação a outras melhores práticas.

4. Considerações Finais

A osteonecrose dos maxilares por bifosfonatos é uma consequência adversa incomum, mas potencialmente muito séria, da terapia medicamentosa para PB. Está principalmente associado ao uso de amino-bifosfonatos mais potentes por longos períodos de tempo. O evento antecedente mais comum ao desenvolvimento de lesões clínicas é o tratamento odontológico invasivo, sendo, portanto, particularmente importante que os profissionais de saúde bucal tenham uma compreensão de suas causas e manejo.

A prevenção continua sendo o aspecto mais importante do manejo e começa no momento da primeira prescrição e deve continuar pelo resto da vida do paciente devido ao efeito duradouro desses medicamentos no osso.

Referências

De Almeida Freire, N., Heimlich, F. V., Ramos, M. E. B., Antero, S. A. F., & Israel, M. S. 2020. "Prevention Protocol For Bisphosphonate-Related Osteonecrosis Of The Jaws In A Patient With Hiv." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 129(1):e131–32. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2019.06.575>.

Alzoman, H. A. 2011. "Prevalence of Jaw Osteonecrosis among Patients Receiving Bisphosphonates in Riyadh." *King Saud University Journal of Dental*

Sciences 2(1):29–32. <https://doi.org/10.1016/j.ksujds.2011.03.001>.

Bernardinho, Í. M., Leal, T. R., Filho, R. A. M., & Gomes, G. D.. 2009. *Osteonecrose Dos Maxilares Associada À Utilização De Bisfosfonatos: Quais As Evidências Científicas Atuais?* Vol. 3322.

Brozoski, M. A., Traina, A. A., Deboni, M. C. Z., Marques, M. M., & Naclério-Homem, M. G. 2012. “Osteonecrose Maxilar Associada Ao Uso de Bisfosfonatos.” *Revista Brasileira de Reumatologia* 52(2):265–70. [10.1590/s0482-50042012000200010](https://doi.org/10.1590/s0482-50042012000200010).

Colella, G., Campisi, G., & Fusco, V. 2009. “American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper: Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update: The Need to Refine the BRONJ Definition.” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67(12):2698–99. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.097>.

Graves, L. L., Bukata, S. V., Aghazadehsanai, Nona., Chang, T. I., Garrett, N. R., & Friedlander, A. H.. 2016. “Patients Receiving Parenteral Bisphosphonates for Malignant Disease and Having Developed an Atypical Femoral Fracture Are at Risk of Concomitant Osteonecrosis of the Jaw: An Evidence-Based Review.” *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 74(12):2403–8. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.06.003>.

Hidaka, K., Mikuni-Takagaki, Y., Wada-Takahashi, S., Saita, M., Kawamata, R., Sato, Takenori., Kawata, A., Miyamoto, C., Maehata, Y., Watabe, H., Tani-Ishii, N., Hamada, N., Takahashi, S., Deguchi, S., & Takeuchi, R. 2019. “Low-Intensity Pulsed Ultrasound Prevents Development of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Pathophysiology in a Rat Model.” *Ultrasound in Medicine & Biology* 45(7):1721–32. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.02.015>.

Koyama, C., Hirota, M., Okamoto, Y., Iwai, T., Ogawa, T., Hayakawa, T., & Mitsudo, K. 2020. “A Nitrogen-Containing Bisphosphonate Inhibits Osteoblast Attachment and Impairs Bone Healing in Bone-Compatible Scaffold.” *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* 104:103635. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103635>.

McLeod, N. M. H., Brennan, P. A., & Ruggiero, S. L.. 2012. “Bisphosphonate Osteonecrosis of the Jaw: A Historical and Contemporary Review.” *The Surgeon* 10(1):36–42. <https://doi.org/10.1016/j.surge.2011.09.002>.

Menga, E. N., Webb, A. J., & Mesfin, A. 2018. “Do Bisphosphonates Affect Fusion Rates? How to Manage These Medications in the Perioperative Time Frame.” *Seminars in Spine Surgery* 30(1):46–48. <https://doi.org/10.1053/j.semss.2017.09.009>.

Nadar, R. A., Franssen, G. M. Van Dijk, N. W. M. Codee-van der Schilden, K., de Weijert, M., Oosterwijk, E., Iafisco, M., Margiotta, N., Heskamp, S., van den Beucken, J. J. J. P., & Leeuwenburgh, S. C. G. 2021. “Bone Tumor-Targeted Delivery of Theranostic ^{195m}Pt-Bisphosphonate Complexes Promotes Killing of Metastatic Tumor Cells.” *Materials Today Bio* 9:100088. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100088>.

Nisi, M., La Ferla, F., Karapetsa, D., Gennai, S., Miccoli, M., Baggiani, A., Graziani, F., & Gabriele, M.. 2015. “Risk Factors Influencing BRONJ Staging in Patients Receiving Intravenous Bisphosphonates: A Multivariate Analysis.” *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 44(5):586–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.014>.

Patntirapong, S., Phupunporn, P., Vanichtantiphong, D., & Thanetchaloempong, W. 2019. “Inhibition of Macrophage Viability by Bound and Free Bisphosphonates.” *Acta Histochemica* 121(4):400–406. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2019.02.007>.

Rogers, M. J., D. Ph, S. Gordon, D. Ph, H. L. Benford, B. Sc, S. P. Luckman, and D. Ph. 2015. “Bisphosphonates.”

Santini, D., Vespasiani Gentilucci, U., Vincenzi, B., Picardi, A., Vasaturo, F., La Cesa, A., Onori, N., Scarpa, S., & Tonini, G.. 2003. “The Antineoplastic Role of Bisphosphonates: From Basic Research to Clinical Evidence.” *Annals of Oncology* 14(10):1468–76. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdg401>.

Santos, P. S. S., Gambirazi, L. M., Felix, V. B., & Magalhães, M. H. C. G.. 2008. “Osteonecrose Maxilar Em Pacientes Portadores de Doenças Neoplásicas Sob Uso de Bisfosfonatos.” *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 30(6):0–3. [10.1590/s1516-84842008000600016](https://doi.org/10.1590/s1516-84842008000600016).

Vuorimies, I., Arponen, H., Valta, H., Tiesalo, O., Ekholm, M., Ranta, H., Evälahti, M., Mäkitie, O., & Waltimo-Sirén, J. 2017. “Timing of Dental Development in Osteogenesis Imperfecta Patients with and without Bisphosphonate Treatment.” *Bone* 94:29–33. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.10.004>.

Yamashita, J., Sawa, N., Sawa, Y., & Miyazono, S. 2021. “Effect of Bisphosphonates on Healing of Tooth Extraction Wounds in Infectious Osteomyelitis of the Jaw.” *Bone* 143:115611. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115611>.