

Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos

Main aspects of oral and maxillofacial surgery in the patient under bisphosphonate therapy

Principales aspectos de la cirugía oral y maxilofacial en el paciente en tratamiento con bisfosfonatos

Recebido: 12/11/2022 | Revisado: 20/11/2022 | Aceitado: 21/11/2022 | Publicado: 27/11/2022

Rafael Meneses Bomfim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0336-3144>

Centro Universitário UNIFTC, Brasil

E-mail: rafael_meneses@hotmail.com

Wanessa Maurício da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0261-4570>

Centro Universitário UNIFTC, Brasil

E-mail: nessie.mauricio@outlook.com

Kimberly Damazio Tiburcio

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7850-8619>

Centro Universitário Anhanguera Pitágoras Unopar, Brasil

E-mail: kimberly.damz@hotmail.com

Jamesson dos Santos Celestino

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2829-9572>

Centro Universitário UniFBV, Brasil

E-mail: dr.jamesson@outlook.com

Ana Letícia de Albuquerque Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9716-8912>

Universidade Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: draleticia1999@gmail.com

Yanca dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1403-0027>

Centro Universitário UNIFTC, Brasil

E-mail: yancasantos078@gmail.com

Talita Gomes Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9461-2504>

Centro Universitário Maurício de Nassau, Brasil

E-mail: talitagomesd@outlook.com

Rhuan Alexandre Pereira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0285-9535>

Faculdade de Enfermagem e Medicina Nova Esperança, Brasil

E-mail: rhuanalexandre6@gmail.com

Ana Lúcia de Matos Paz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5042-1757>

Centro Universitário UNIESP, Brasil

E-mail: analuciapaz@outlook.com.br

Davi Torquato Dantas

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5465-577X>

Universidade do Estado do Rio Grande do Norte, Brasil

E-mail: torquatoufrn@hotmail.com

Resumo

Os bisfosfonatos são uma classe de compostos usados para o tratamento de muitas condições médicas diferentes. Seu uso aumentou dramaticamente nos últimos anos, à medida que surgiram novas indicações para seu uso. As indicações atuais incluem o tratamento de mieloma múltiplo, hipercalcemia, lesões osteolíticas de doença metastática, doença de Paget e, mais comumente, osteoporose. Embora essas drogas sejam benéficas, uma complicação significativa e potencialmente devastadora - osteonecrose dos maxilares - foi relatada denominada osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos (BRON), tem sido cada vez mais reconhecida. Nesse contexto, este estudo tem como finalidade realizar uma revisão da literatura no que diz respeito aos principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos, e relatar as manifestações clínicas da osteonecrose mandibular relacionada ao fármaco em questão. Para que esse objetivo fosse alcançado, foi feito o levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect. Os resultados apontam que, com o uso crescente de bisfosfonatos na população feminina, o BRON da mandíbula provavelmente será um problema crescente que exigirá tratamento e gerenciamento complexos por cirurgiões

bucomaxilofaciais. Como tal, nossa especialidade será fundamental para fornecer respostas a questões difíceis de gerenciamento e resultados de tratamento. Infelizmente, neste momento, apenas o tratamento paliativo pode ser oferecido aos pacientes que sofrem desse processo potencialmente devastador. O aumento da conscientização e vigilância pode reduzir possíveis complicações. Mais estudos analisando fatores de risco específicos podem ajudar a prevenir esse processo antes de seu início.

Palavras-chave: Osteonecrose; Osteogênese; Cirurgia oral.

Abstract

Bisphosphonates are a class of compounds used to treat many different medical conditions. Its use has increased dramatically in recent years as new indications for its use have emerged. Current indications include the treatment of multiple myeloma, hypercalcemia, osteolytic lesions of metastatic disease, Paget's disease, and, most commonly, osteoporosis. While these drugs are beneficial, a significant and potentially devastating complication - osteonecrosis of the jaws - has been reported termed bisphosphonate-related osteonecrosis (BRON), and has been increasingly recognized. In this context, this study aims to carry out a literature review regarding the main aspects of oral and maxillofacial surgery in patients undergoing therapy with bisphosphonates, and to report the clinical manifestations of mandibular osteonecrosis related to the drug in question. In order to achieve this objective, a bibliographical survey was carried out in the databases SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) and ScienceDirect. The results indicate that, with the increasing use of bisphosphonates in the female population, BRON of the mandible is likely to be an increasing problem that will require complex treatment and management by oral and maxillofacial surgeons. As such, our expertise will be critical in providing answers to difficult questions of management and treatment outcomes. Unfortunately, at this time, only palliative care can be offered to patients suffering from this potentially devastating process. Increased awareness and vigilance can reduce potential complications. More studies looking at specific risk factors may help prevent this process before it starts.

Keywords: Osteonecrosis; Osteogenesis; Oral surgery.

Resumen

Los bisfosfonatos son una clase de compuestos que se utilizan para tratar muchas afecciones médicas diferentes. Su uso se ha incrementado dramáticamente en los últimos años a medida que han surgido nuevas indicaciones para su uso. Las indicaciones actuales incluyen el tratamiento de mieloma múltiple, hipercalcemia, lesiones osteolíticas de enfermedad metastásica, enfermedad de Paget y, más comúnmente, osteoporosis. Si bien estos medicamentos son beneficiosos, se ha informado una complicación importante y potencialmente devastadora, la osteonecrosis de los maxilares, denominada osteonecrosis relacionada con bisfosfonatos (BRON), y se reconoce cada vez más. En este contexto, este estudio tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura sobre los principales aspectos de la cirugía oral y maxilofacial en pacientes en tratamiento con bisfosfonatos, y reportar las manifestaciones clínicas de la osteonecrosis mandibular relacionadas con el fármaco en cuestión. Para lograr este objetivo se realizó un levantamiento bibliográfico en SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), EE.UU. Biblioteca Nacional de Medicina (PUBMED) y ScienceDirect. Los resultados indican que, con el uso creciente de bisfosfonatos en la población femenina, es probable que el BRON de la mandíbula sea un problema creciente que requerirá un tratamiento y manejo complejos por parte de los cirujanos orales y maxilofaciales. Como tal, nuestra experiencia será fundamental para brindar respuestas a preguntas difíciles sobre el manejo y los resultados del tratamiento. Desafortunadamente, en este momento, solo se pueden ofrecer cuidados paliativos a los pacientes que sufren este proceso potencialmente devastador. Una mayor conciencia y vigilancia pueden reducir las posibles complicaciones. Más estudios que analicen factores de riesgo específicos pueden ayudar a prevenir este proceso antes de que comience.

Palabras clave: Osteonecrosis; Osteogénesis; Cirugía oral.

1. Introdução

Os primeiros relatos da associação entre o uso de drogas e bisfosfonatos no desenvolvimento de osteonecrose (ON) foram relatados em 2004. Desde então, inúmeros estudos foram realizados para avaliar essa relação no que diz respeito à sua incidência, sua etiologia e possível tratamento métodos. Nos últimos anos, muitos estudos têm mostrado uma relação significativa entre a administração de essas drogas e casos de ON, normalmente em pacientes submetidos a esta terapia com doses semanais regulares para um longo período não inferior a três anos (Heufelder et al. 2014; Loureiro & Leandro 2010).

Os bisfosfonatos são uma classe de compostos usados para o tratamento de muitas condições médicas diferentes. Seu uso aumentou dramaticamente nos últimos anos, à medida que surgiram novas indicações para seu uso. As indicações atuais incluem o tratamento de mieloma múltiplo, hipercalcemia de malignidade, lesões osteolíticas de doença metastática, doença de Paget e, mais comumente, osteoporose. Embora essas drogas sejam benéficas, uma complicaçāo significativa e potencialmente

devastadora - osteonecrose dos maxilares - foi relatada denominada osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos (BRON), tem sido cada vez mais reconhecida (De Almeida Freire et al. 2020; Alzoman 2011; Patntirapong et al. 2019).

A entidade clínica da BRON é semelhante à necrose elementar por fósforo da mandíbula relatada há mais de um século. Inicialmente, BRON foi visto apenas com o uso das formas intravenosas mais potentes da droga; no entanto, houve relatos de osteonecrose em pacientes que estão tomando as formas orais menos potentes. Este achado alarmante pode ter implicações significativas à medida que o número de pacientes em uso de bisfosfonatos orais aumenta (Colella, et al., 2009; McLeod, et al., 2012)

Apesar de encontrada em ambos os sexos, a literatura relata mais casos de ORB em mulheres do que em homens, o que provavelmente é reflexo do grande número de casos relatados em pacientes com câncer de mama. Com a osteoporose pós-menopausa como indicação para o uso de bisfosfonatos, uma grande porcentagem da população feminina também pode estar em risco de desenvolver BRON (Graves et al. 2016; Nisi et al. 2015).

Nesse sentido, este estudo possui como objetivo revisar a literatura acerca dos principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos, bem como descrever as manifestações clínicas da osteonecrose mandibular relacionada ao fármaco.

2 Metodologia

2.1 Característica do estudo

Refere-se a uma revisão da literatura, de modalidade narrativa. Este tipo de revisão literária propicia a busca examinada a partir de perspectivas de diversos autores e referências sobre determinado tema em questão, nesse caso, os aspectos da cirurgia bucomaxilofacial em pacientes sob terapia com bisfosfonatos (Pereira et al. 2018).

Com o objetivo de estabelecer um melhor

A fim de que haja direcionamento na pesquisa, delineou-se como questão norteadora: “quais os principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial em pacientes sob terapia com bisfosfonatos?”

2.2 Estratégia de Busca

Para a elaboração deste trabalho foi realizada um levantamento bibliográfico, a partir das bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Electronic Library Online (Scielo), U.S. National Library of Medicine (PUBMED) e ScienceDirect, com utilizando o gerenciador de referências Mendeley. Os artigos foram coletados no junho a outubro do ano de 2022 e contemplados entre os anos de 2015 a 2022.

2.3 Critérios de elegibilidade

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. Foram excluídos os artigos que não atendiam a questão norteadora e aos critérios de inclusão citados, editoriais e os que não demonstraram adequadamente o referencial teórico e metodológico e/ou rigor científico e ético, além disso, os estudos duplicados foram contabilizados apenas uma vez.

2.4 Seleção de estudos

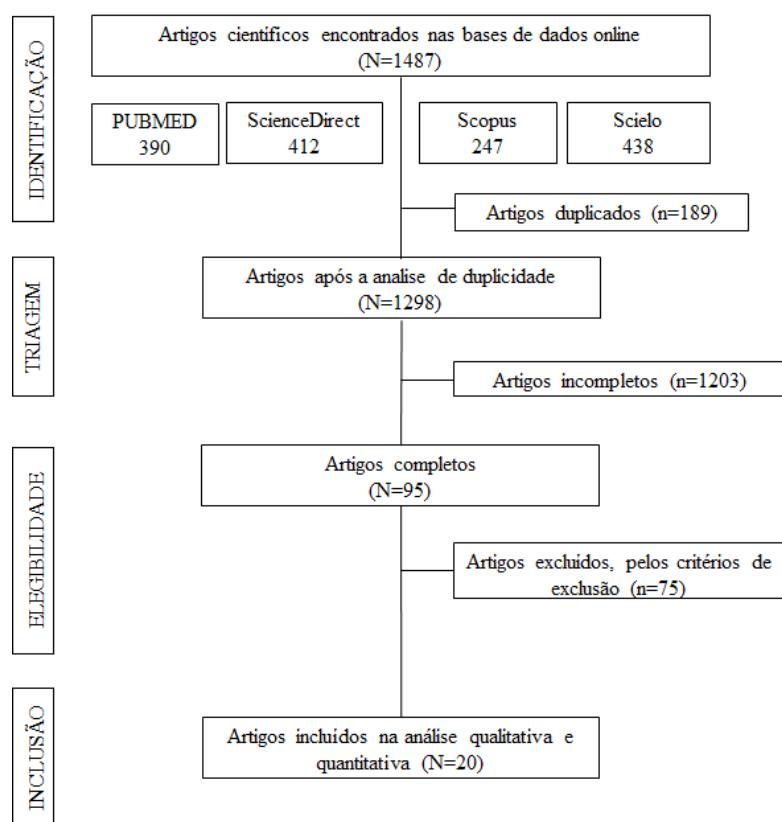
A estratégia de pesquisa baseou-se na leitura dos títulos para encontrar estudos que investigassem a temática da pesquisa. Caso atingisse esse primeiro objetivo, posteriormente, os resumos eram lidos e, persistindo na inclusão, era feita a leitura do artigo completo. Quando havia dúvida sobre a inclusão,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

tomada em consenso. Na sequência metodológica foi realizada a busca e leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados, os quais foram analisados para inclusão da amostra.

3. Resultados e discussão

A partir do levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados citadas, apontou-se 1487 trabalhos científicos, cujo 189 eram duplicados com dois ou mais índices. Seguido, foi feita a leitura e análise dos títulos/resumos dos artigos e, a partir dessa etapa, 1203 foram deletados dessa pesquisa. A sequência metodológica baseou-se na leitura de 81 artigos, e partir dos critérios de inclusão e exclusão, somente 20 trabalhos foram utilizados para compor o presente estudo. Para um melhor detalhamento da abordagem metodológica, foi realizado um fluxograma (Figura 1).

Figura 1 – Fluxograma de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Autoria própria (2022).

3.1 Patogênese de osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos

O mecanismo da ABRON ainda não é muito bem elucidado pela literatura. Entretanto, sabe-se que a remodelação óssea e a cicatrização de feridas são dois processos naturais que são defeituosos no início da BRON. A remodelação óssea fisiológica é um processo contínuo que repara os microdanos ocorridos durante a função normal. Este processo envolve osteoclastos, osteoblastos e a formação de vasos sanguíneos. Os bisfosfonatos são incorporados na matriz óssea e são internalizados pelos osteoclastos à medida que quebram a matriz óssea. O pamidronato e o ácido zolendrônico inibem irreversivelmente os osteoclastos, interrompendo a via do mevalonato, o que resulta em diminuição da função dos osteoclastos e apoptose. A inibição de osteoclastos mediada por bisfosfonatos e a apoptose prematura prejudicam a liberação de citocinas necessárias para a proliferação de osteoblastos, o que resulta em diminuição da renovação óssea e necrose subsequente (Colella et al. 2009; McLeod et al. 2012).

Os ossos maxilares parecem ser a única parte do esqueleto afetada pelo BRON. A maioria dos casos ocorre após trauma dentoalveolar. A cavidade oral é um ambiente único no qual a renovação óssea ocorre em alta taxa, o que pode fazer com que a concentração de bisfosfonatos na mandíbula e na maxila seja elevada. Teoricamente, em locais de trauma dentoalveolar (ou seja, extração, implantes) a remodelação óssea é ativa, e é provável que a concentração de bisfosfonatos nesses locais também possa ser elevada (Menga, et al., 2018).

Durante as consultas odontológicas de rotina, o paciente pode apresentar o osso alveolar exposto sem queixa de sintomatologia ou evidentes de eritema ou secreção. Em alguns casos, pode relatar dor e infecção local e/ou generalizada. O paciente também queixar-se de ter sido submetido a um tratamento prévio invasivo ou trauma causado por prótese dentária (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	Osso aparente exposto/necrótico inexistente (com a presença sinal e/ou sintomas sugestivos de doença futura)
Estágio I	Tecido ósseo exposto/necrótico em paciente sintomatologia e 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).

3.2 Tratamento

3.2.1 Antes de iniciar terapia com bisfosfonatos

Os pacientes que estão programados para iniciar a terapia com bisfosfonatos intravenosos devem ser submetidos a um exame odontológico completo por um médico experiente. O exame deve identificar infecção ativa e quaisquer fontes de infecções potenciais. Dentes não restauráveis devem ser extraídos. Dentes parcialmente impactados ou associados a pericoronite devem ser extraídos, mas dentes completamente cobertos por tecido mole ou duro podem ser deixados no local. Pacientes edêntulos devem ser examinados minuciosamente quanto a qualquer trauma de mucosa por dentaduras. Se possível, a terapia com bisfosfonatos deve ser adiada por 4 a 6 semanas após a cirurgia oral para garantir a cicatrização adequada. O controle da cárie e a profilaxia dentária são fundamentais na prevenção de doenças dentárias, que podem resultar em futuras intervenções cirúrgicas. Os pacientes devem ser educados sobre a importância de uma boa higiene bucal e exames odontológicos regulares. Os sinais e sintomas iniciais de BRON devem ser explicados aos pacientes (Yamashita et al. 2021).

3.2.2 Pacientes em terapia com bisfosfonatos sem osteonecrose associada ao medicamento

A redução do risco é importante neste grupo de pacientes. Esses pacientes devem ser submetidos a um exame completo, caso ainda não tenha sido realizado. A probabilidade de um paciente que está recebendo terapia com bisfosfonatos desenvolver osteonecrose BRON dos maxilares não é totalmente conhecida. Os pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosos estão em maior risco de desenvolver BRON. A duração da terapia antes do desenvolvimento do osso exposto difere para as formas intravenosa versus oral. O ácido zolendrônico, a forma mais potente, pode induzir a exposição óssea em 6 meses, enquanto as

formas orais menos potentes podem levar de 3 a 5 anos. Todas as tentativas devem ser feitas para limitar a cirurgia dentoalveolar nesses pacientes. Dentes não restauráveis devem receber tratamento endodôntico e ser retidos em vez de extraídos. Dentes móveis podem ser imobilizados, a menos que tenham abscessos periodontais grosseiros, o que exigiria a extração. A colocação de implantes dentários em pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosos é desencorajada(Vuorimies et al. 2017).

Embora o risco de comprometimento da cicatrização óssea em pacientes que recebem bisfosfonatos orais seja muito menor do que em pacientes que estão recebendo terapia intravenosa, não é zero. Em uma pesquisa publicada pela American Dental Association, o risco de BRON em pacientes recebendo bisfosfonatos orais foi estimado em 0,7 casos por 100.000 pacientes-ano. Em geral, esses pacientes parecem ter manifestações menos graves de necrose e respondem mais prontamente ao tratamento. Embora não consideremos a terapia oral com bisfosfonatos uma contraindicação absoluta em pacientes que necessitam de cirurgia dentoalveolar, eles devem ser informados sobre os riscos potenciais. A relação do uso de bisfosfonatos orais e necrose claramente requer mais análises e pesquisas (Alzoman 2011).

3.2.3 Pacientes com osteonecrose sintomática

Um diagnóstico de BRON é estabelecido por achados clínicos e radiográficos. A biópsia de tecido raramente é necessária, a menos que haja forte suspeita de doença metastática e se os resultados da biópsia alterarem o tratamento. Os achados histopatológicos na ORB são geralmente osso necrótico com restos bacterianos e tecido de granulação. Culturas microbianas de infecções ativas podem ajudar a orientar a terapia antimicrobiana (Santini et al. 2003).

O manejo da osteonecrose fulminante é desafiador. Ao contrário da osteorradiacioneose e da osteomielite, a intervenção cirúrgica pode não levar a uma resolução previsível. Em alguns casos, a ressecção da maxila segue um curso mais previsível de sucesso do que as ressecções marginais ou segmentares da mandíbula. Como os bifosfonatos são depositados em toda a massa óssea, o osso adjacente a um local de desbridamento cirúrgico também é afetado (Rogers et al. 2015).

A intervenção cirúrgica deve ser adiada o máximo possível. O uso de oxigenoterapia hiperbárica no tratamento da OBRO não foi estabelecido e deve ser mais estudado. O corte de pedaços de osso expostos, que servem como fontes de irritação para tecidos moles, pode ser feito sem risco de desenvolver áreas adicionais de osso exposto. Como o risco de desenvolver osteonecrose após cirurgia dentoalveolar é maior em pacientes que já apresentam osso exposto, os procedimentos dentoalveolares devem ser evitados (Olson, et al., 2005; Yamashita et al. 2021).

Em casos graves em que grandes áreas necróticas levam a fratura patológica ou infecção persistente e dor, a ressecção cirúrgica do osso envolvido é indicada. Neste caso, o defeito cirúrgico pode ser tratado com uma placa de reconstrução em ponte ou um obturador. A reconstrução imediata desses locais com osso vascularizado ou não vascularizado não é indicada devido à probabilidade de que a margem de ressecção possa não ser viável está indicada a ressecção cirúrgica do osso envolvido. Neste caso, o defeito cirúrgico pode ser tratado com uma placa de reconstrução em ponte ou um obturador. A reconstrução imediata desses locais com osso vascularizado ou não vascularizado não é indicada devido à probabilidade de que a margem de ressecção possa não ser viável (Olson et al. 2005; Yamashita et al. 2021).

Sabendo que a resolução completa do BRON pode nunca ocorrer, o controle da dor e a limitação do osso exposto devem ser os objetivos do tratamento. No estágio 1 da doença, enxaguatórios bucais antimicrobianos (gluconato de clorexidina 0,12%) podem ser benéficos juntamente com acompanhamento periódico e exames clínicos. No estágio 2 da doença, antibióticos baseados em resultados de cultura e sensibilidade, juntamente com enxaguatórios bucais antimicrobianos, são benéficos, assim como o controle da dor. A duração da terapia antimicrobiana ainda é controversa. A terapia antimicrobiana de longo prazo pode ser necessária em alguns casos. No estágio 3 da doença, o grande volume de osso necrótico representa um desafio clínico. Antibióticos intravenosos são usados, mas desbridamento ou ressecção extensos podem ser a única opção para aliviar a dor e estabilizar o processo da doença (Bernardinho et al. 2009; Nadar et al. 2021).

Como os bisfosfonatos permanecem incorporados à massa óssea por um longo período de tempo, a descontinuação da terapia não provou ser benéfica no controle da doença sintomática. Isso é importante devido ao fato de que esses medicamentos são eficazes em diminuir a dor óssea e retardar a progressão da lesão óssea metastática em pacientes com câncer metastático. Em nossa experiência, a descontinuação da terapia com bisfosfonatos intravenosos não teve um impacto significativo na gravidade da BRON em curto prazo. O benefício da descontinuação a longo prazo da terapia com bisfosfonatos continua a ser determinado. A descontinuação da terapia com bisfosfonatos orais em pacientes com BRON foi associada à melhora gradual da doença clínica. O benefício de interromper a terapia com bisfosfonatos orais requer mais estudos, no entanto. A modificação ou interrupção da terapia com bisfosfonatos orais deve ser feita apenas em consulta com o médico assistente (Bernardinho et al. 2009; Nadar et al. 2021).

4 Considerações Finais

Com o uso crescente de bisfosfonatos na população feminina, o BRON da mandíbula provavelmente será um problema crescente que exigirá tratamento e gerenciamento complexos por cirurgiões bucomaxilofaciais. Como tal, nossa especialidade será fundamental para fornecer respostas a questões difíceis de gerenciamento e resultados de tratamento. Infelizmente, neste momento, apenas o tratamento paliativo pode ser oferecido aos pacientes que sofrem desse processo potencialmente devastador. O aumento da conscientização e vigilância pode reduzir possíveis complicações. Mais estudos analisando fatores de risco específicos podem ajudar a prevenir esse processo antes de seu início.

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. doi: <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., Dias, G., & Gomes. (2009). *Osteonecrose dos maxilares associada à utilização de bisfosfonatos: quais as evidências científicas atuais?* Vol. 3322.
- 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.07.097>.
- Graves, L. L., Bukata, S. V., Nona Aghazadehsanai, T. I., Chang, N. R. G., & 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>.
- Heufelder, M. J., Hendricks, J., Remmerbach, T., Frerich, B., Hemprich, A., & Wilde, F. (2014). "Principles of Oral Surgery for Prevention of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw." *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 117(6):e429–35. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.08.442>.
- Loureiro, C. C. S., & Leandro, L. F. L. (2010). "Advantages and Disadvantages of the Use of Bisphosphonates in Oral and Maxillofacial Surgery." *International Dental Journal* 60(4):263–68. https://doi.org/10.1922/IDJ_2519Pierotti06.
- 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. doi: <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., G. M., Franssen, N. W. M., Van Dijk, K., Codee-van der Schilden, M., de Weijert, E., Oosterwijk, M., Iafisco, N., Margiotta, S., Heskamp, J. J. J. P., van den Beucken, & Leeuwenburgh, S. C. G. (2021). "Bone Tumor-Targeted Delivery of Theranostic 195mPt-Bisphosphonate Complexes Promotes Killing of Metastatic Tumor Cells." *Materials Today Bio* 9:100088. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100088>.
- Nisi, M., F. La Ferla, D. Karapetsa, S. Gennai, M. Miccoli, A. Baggiani, F. Graziani, & M. Gabriele. 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. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.014>.
- Olson, K. B., C. Michael Hellie, & Pienta, K. J. 2005. "Osteonecrosis of Jaw in Patient with Hormone-Refractory Prostate Cancer Treated with Zoledronic

Acid." *Urology* 66(3):658.e1-658.e3. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2005.03.028>.

Patntirapong, Somying, Pawinee Phupunporn, Daranee Vanichtantiphong, and Watcharawee Thanetchaloempong. 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>.

Pereira, A., Shitsuka, D., Parreira, F., and Shitsuka, R. 2018. *Método Qualitativo, Quantitativo Ou Quali-Quanti*.

Rogers, M. J., D. Ph, S. Gordon, D. Ph, H. L. Benford, B. Sc, S. P. Luckman, & D. Ph. 2015. "Bisphosphonates."

Santini, D., U. Vespaiani Gentilucci, B., Vincenzi, A., Vasaturo, P., 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>.

Vuorimies, I., Heidi Arponen, Helena Valta, Outi Tiesalo, Marja Ekholt, Helena Ranta, Marjut Evälahti, Outi Mäkitie, and Janna Waltimo-Sirén. 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>.