

**OSTEONECROSE DOS MAXILARES INDUZIDA POR BISFOSFONATOS  
INTRAVENOSOS**

**OSTEONECROSIS OF THE JAWS INDUCED BY INTRAVENOUS  
BISPHOSPHONATES**

Lenise Mirelle Barroso De Sales\*  
Thays Souza Bermeo Vasconcelos\*  
Esp. Diandra Campos\*\*  
Esp. Jonathan Amorim\*\*\*

**RESUMO**

Os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados para prevenção de perda de massa óssea em algumas doenças osteodegenerativas e como medicamentos antitumorais. Este fármaco apresenta alguns efeitos colaterais, e um desses efeitos foi descoberto recentemente denominado: Osteonecrose relacionada ao uso de bisfosfonatos, que é caracterizada pelo aparecimento de uma inflamação nos tecidos moles e exposição do tecido ósseo necrótico na mandíbula ou maxila, por um período superior a 8 semanas em doentes que estão ou já estiveram fazendo tratamento com bisfosfonatos, sem histórico de radioterapia no local. Apesar da literatura apresentar várias formas de tratamento, não existe um protocolo definido e a prevenção por meio de uma minuciosa anamnese ainda é a melhor escolha. Nesse sentido, é fundamental o conhecimento do mecanismo de ação desse fármaco no organismo pelo CD, tendo assim um bom manejo odontológico. Este trabalho teve como objetivo descrever a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos, visando contribuir com aspectos relevantes na prevenção e tratamento desta patologia óssea. Neste trabalho foi realizado um levantamento bibliográfico em artigos científicos.

Palavras-chave: Bisfosfonatos. Osteonecrose. Remodelação Óssea. Osteonecrose dos maxilares.

**ABSTRACT**

Bisphosphonates are a group of drugs used to prevent bone loss in some osteodegenerative diseases and as antitumor drugs. This drug has some side effects, and one of these effects was recently discovered and called: Bisphosphonate-related osteonecrosis, which is characterized by the appearance of an inflammation in the soft tissues and exposure of necrotic bone tissue in the jaw or mandible, for longer than 8 weeks in patients who are or have been treated with bisphosphonates, with no history of radiotherapy on site. Although there are several forms of treatment in the literature, there is no defined protocol and the prevention through a detailed anamnesis is still the best choice. In this regard, it is fundamental the knowledge of the

---

\*Graduandas de Odontologia da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR. Email: lenisesales@hotmail.com

\*\*Especialista pela Faculdade Faculdade Cathedral e docente do Curso de Odontologia da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR.

\*\*\*Mestre em Endodontia pela Universidade São Leopoldo Mandic- Unidade Campinas e docente do Curso de Odontologia da Faculdade Cathedral, Boa Vista-RR. E-mail: amorim.jonathan@hotmail.com

mechanism action of this drug in the organism by the Dental Surgeon, for having a good dental management. This research had as a focus, to describe the osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates, aiming to contribute with relevant aspects on the prevention and treatment of this bone pathology.

Keywords: Bisphosphonates. Osteonecrosis. Bone Remodeling. Osteonecrosis of the jaws.

## **INTRODUÇÃO**

Os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos utilizados em pacientes portadores de metástases tumorais e em pacientes portadores de doenças osteodegenerativas prevenindo assim a perda de massa óssea nestes casos<sup>1</sup>.

Os bisfosfonatos foram sintetizados pela primeira vez em 1865 na Alemanha, mas são compostos conhecidos pelos químicos desde o século XIX. Eles começaram a ser utilizados na indústria como agentes anticorrosivos e anticalcário e somente na últimas três décadas começaram a ser desenvolvidos como medicamentos para o tratamento de doenças que comprometem o metabolismo ósseo<sup>2</sup>.

Este grupo previne a diminuição da densidade óssea mineral, normalmente utilizados no tratamento de osteoporose e em neoplasias malignas. Os bisfosfonatos inibem a função dos osteoclastos através de células precursoras, levando assim a morte celular. Possuem alta afinidade pelo tecido ósseo, e ficam acumulados neste tecido por um longo período de tempo. Eles têm propriedades que reduzem o número de vasos sanguíneos e inibem a função das células endoteliais. Essas ações geram uma diminuição de regeneração óssea, junto com a hipermineralização e hipovascularização do tecido ósseo, colaborando para o desenvolvimento da osteonecrose por um conjunto de isquemia seguida de infecção secundária<sup>3</sup>.

A osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos é uma patologia caracterizada pelo surgimento de uma inflamação nos tecidos moles e exposição do tecido ósseo por mais de 8 semanas, podendo ser assintomática ou bastante dolorosa, comprometendo o tecido ósseo mandibular ou/e maxilar, mas comum em mandíbula, 65%, devido o osso da mandíbula ser mais compacto e menos vascularizado, e além de tudo a mucosa nessa região é mais fina e mais receptível a expor o tecido ósseo. Na maxila o número de casos é de 26% e com relação ao aparecimento simultâneo na maxila e mandíbula este número é de apenas 9%. A osteonecrose dos maxilares pode ocorrer espontaneamente ou por traumas como exodontias, instalação de implante ou prótese mal adaptada, sempre associado com a terapia com bisfosfonatos<sup>4</sup>.

É de suma importância o conhecimento do mecanismo de ação dos bisfosfonatos no organismo pelo cirurgião dentista, podendo assim evitar e prevenir complicações ao seu

paciente. Veremos que a osteonecrose induzida por bisfosfonatos é rara, porém quando acometida pode ser muito severa. Um dos tratamentos sugeridos pela AAOMS (Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilo Facial) é o desbridamento limitado, antibioticoterapia e enxaguantes bucais. Lembrando que o meio de intervenção cirúrgica varia de cirurgia para cirurgia, dependendo muito do estado do paciente e também do grau que se encontra a osteonecrose. O tratamento é um desafio e deve ser feito por um cirurgião bucomaxilofacial com experiência no tratamento de osteonecrose induzida por bisfosfonatos<sup>5</sup>.

Este trabalho tem como objetivo estudar a associação dos bisfosfonatos com os fatores predisponentes a desenvolver a osteonecrose dos maxilares, caracterizar seus sinais e sintomas e conhecer os protocolos estabelecidos para prevenção e tratamento desta patologia.

## **REFERENCIAL TEÓRICO**

O tecido ósseo possui um alto grau de rigidez, resistência e pressão. Por isso suas principais funções estão relacionadas a proteção e sustentação<sup>6</sup>.

Existem três tipos de células ósseas: os osteoblastos que atuam na formação do tecido ósseo, os osteoclastos que estão associados a reabsorção óssea, e o osteócitos que é a principal célula no tecido ósseo mais duro<sup>7</sup>.

Os osteócitos são células encontradas nas lacunas, lacunas que se formam quando os osteoclastos estão ativos com sua borda corrugada fazendo a reabsorção do tecido ósseo. Os osteoblastos são células que realizam a parte orgânica na matriz<sup>8</sup>.

Já os osteoclastos são células que compõe a matriz óssea, que tem grande participação na reabsorção e remodelação óssea do tecido ósseo. A reabsorção do tecido ósseo só é feita quando os osteoclastos ativos criam sua borda corrugada<sup>9</sup>.

O processo de remodelação óssea normal, acontece da seguinte forma: as células osteoblásticas que lembram muito um epitélio, por um fator sistêmico, deixam a superfície óssea livre, logo em seguida acontece o recrutamento de células precursoras de osteoclastos, a diferenciação dessas células, a formação de um osteoclasto diferenciado e em seguida a formação de um osteoclasto que se torna ativo quando cria sua borda corrugada, a partir desse momento está pronto para fazer a reabsorção da matriz óssea e mandar íon cálcio e outros elementos para o organismo<sup>7</sup>.

No local onde foi feita a reabsorção pelo os osteoclastos formam-se as lacunas, e os osteoblastos são avisados por um fator sistêmico que devem preencher as lacunas deixadas pelos osteoclastos. Após isso, está completo o processo de remodelação óssea, que acontece constantemente em nosso organismos. Lembrando que o defeito de algumas dessas células compromete o processo de remodelação óssea<sup>9</sup>.

Os bisfosfonatos são um grupo de medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, diminuem a perda de massa óssea por meio de uma atividade antirreabsortiva e por esse motivo são utilizados no tratamento de doença que envolvem o metabolismo do tecido ósseo, como osteoporose, mieloma múltiplo, metástase óssea e doença de Paget <sup>10</sup>.

Em meados da década de 60, William Neuman e Herbert Fleisch, demonstraram através de estudos, que o pirofosfato diminuía a formação de dissolução de cristais de fosfato de cálcio, ou seja, sugeriram que este talvez pudesse atuar como um regulador fisiológico da calcificação<sup>11</sup>.

Após estes estudos e experiências, eles demonstraram que os bisfosfonatos agiam de modo similar ao fosfato de cálcio, inibindo a mineralização e a reabsorção óssea. A partir de então nos anos 80 e 90 os bisfosfonatos começaram a ser desenvolvidos e comercializados para o uso clínico em doenças que afetam o aumento da reabsorção e perda de massa óssea<sup>12</sup>.

Este fármaco tem uma grande afinidade pelo cálcio no tecido ósseo, devido ter sido sintetizado em semelhança a molécula de pirofosfato que é um regulador endógeno da mineralização óssea no nosso organismo, que tem também muita afinidade pelo íon cálcio<sup>13</sup>.

Existem algumas diferenças entre eles, primeiro que os bisfosfonatos irão atuar na inibição dos osteoclastos, e não na regulação da mineralização óssea, segundo, os bisfosfonatos na sua cadeia central possui um átomo de carbono resultando em resistência ao medicamento a degradação enzimática, enquanto o pirofosfato que em sua cadeia central possui um átomo de oxigênio e é facilmente solubilizado no nosso organismo, outra diferença é que os bisfosfonatos possuem uma cadeia lateral denominada de R1 onde sua função é aumentar a afinidade da droga pelo íon cálcio, possuindo também uma segunda cadeia lateral denominada de R2 onde foi introduzido um átomo de nitrogênio, fazendo com que a droga ficasse mais potente e mais resistente a degradação<sup>14</sup>.

Os bisfosfonatos são classificados em nitrogenados e não nitrogenados, os mais utilizados atualmente são os nitrogenados por serem mais potentes sendo eles: Alendronato, Ibandronato, Pamidronato, Risendronato e Zolendronato. Destacando-se o Alendronato com sua potência relativa de 100x com via de administração oral e utilizado no tratamento de osteoporose, o Pamidronato e Zolendronato que são bisfosfonatos de alta potência com via de administração endovenosa, utilizados no tratamento de neoplasias malignas <sup>15</sup>.

O mecanismo de ação dos bisfosfonatos é no processo de remodelação óssea, inibindo significativamente os osteoclastos que são células que fazem a reabsorção da matriz óssea, atuando na inibição do recrutamento de células precursoras de osteoclastos, na diferenciação

dessas células, inibindo os osteoclastos já diferenciados a apoptose, e inibindo a função dos osteoclasto já ativos, conseqüentemente uma célula sem função, ela entra em apoptose <sup>14</sup>.

A meia vida plasmática dos bisfosfonatos é de aproximadamente 10 anos, e seu uso prolongado pode resultar em acúmulo substancial da droga no esqueleto<sup>16</sup>.

Os bisfosfonatos são bastante eficazes no tratamento de doenças osteodegenerativas controlando e diminuindo a perda de massa óssea, porém ele não tem somente ações benéficas, pelo contrário, além da inibição dos osteoclastos, ele promove também inibição da angiogênese e induz os queratinócitos á apoptose. Conseqüentemente gerando complicações como a osteonecrose induzida por bisfosfonatos. Podendo ter outras efeitos colaterais como: gastrite, esofagite e cancro do esôfago, sendo administrado por via oral. E por via endovenosa, síndrome gripal, distúrbios hidroelectrolíticos, dores musco-esqueleticas, uveíte, fibrilação auricular e osteonecrose dos maxilares <sup>13</sup>.

Uma das complicações do uso deste fármaco é a osteonecrose dos maxilares, que tem como sintomas principais as dores intensa em forma de lesão necrótica, dentes com mobilidade, exposição do tecido ósseo e edema <sup>17</sup>.

A osteonecrose dos maxilares induzida pelo uso de bisfosfonatos é uma patologia caracterizada pelo aparecimento de uma inflamação nos tecidos moles e exposição de osso necrótico, na mandíbula ou na maxila, por um período superior a 8 semanas em doentes, que fizeram ou fazem terapia com bisfosfonatos, sem ter existido história de radioterapia na região de cabeça e pescoço <sup>18</sup>.

Os primeiros relatos publicados sobre osteonecrose associada ao uso dos bisfosfonatos, foram de Marx, que relatou 36 casos em 2003, no mesmo ano foram relatados mais 5 casos e no ano seguinte, 63 casos <sup>19</sup>. Então tornou-se evidente a preocupação dos cirurgiões dentistas em adquirir maiores esclarecimentos sobre a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos<sup>20</sup>.

O mecanismo pelo qual a ONM (osteonecrose dos maxilares) se desenvolve ainda não é totalmente conhecida. Mas nos últimos anos, diversas hipóteses vem sendo descritos na literatura<sup>21</sup>.

A remodelação óssea é um processo fisiológico que ocorre nos ossos normais e tem como objetivo renovar e reparar. Esta atividade ocorre em compartimentos denominados “unidades multicelulares ósseas.” Estas unidades são formadas por osteoclastos e osteoblastos. Os bisfosfonatos por sua vez se ligam ao osso, agregando-se na matriz óssea, onde atua inibindo a função dos osteoclastos, e sem função a célula entra em apoptose<sup>22</sup>.

Como a remodelação óssea vai ficando profundamente suprimida e a renovação é mínima, o osso fica mais frágil e não é capaz de reparar microdanos que ocorrerem diariamente principalmente nos ossos de mandíbula e maxila, devido a carga mastigatória do dia a dia, o acúmulo de bactérias no sulco gengival, e até mesmo pela escovação agressiva. Então por esse motivo a renovação de tecido ósseo na mandíbula e maxila é mais intensa do que nos outros ossos. Desta forma, um doente tratado com bisfosfonato além de não ter o reparo do tecido ósseo diário necessário, tem a inibição da angiogênese e a apoptose dos queratinócitos, ficando assim suscetível a desenvolver osteonecrose em região de mandíbula e maxila<sup>22</sup>.

O diagnóstico de osteonecrose maxilar associada a bisfosfonatos é definido a partir das seguintes características: tratamento atual ou anterior com bisfosfonatos, osso exposto na região maxilofacial, que persistiu por mais de 8 semanas e sem história de radioterapia para os maxilares. O diagnóstico também inclui entidades como a sinusite, doença periodontal, caries, patologias periapical, osteopetrose, osteoradionecrose, osteomelite, osteonecrose induzida por corticoides, osteíte alveolar e disfunção temporo-mandibular<sup>13</sup>.

Os fatores de risco podem estar associados ao fármaco, como potência do medicamento, uso endovenoso (Pamidronato e Zoledronato) que são mais potentes. Uma vez que administrado via endovenosa, cerca de 50% das moléculas estão viáveis para se ligar a hidroxapatita, e quando administrados por via oral, cerca de apenas 1% das moléculas estão viáveis para se ligar a hidroxapatita, contribuindo também para os fatores associados ao fármaco temos a duração de tratamento. Fatores de riscos locais, como exodontias, instalação de implantes, cirurgia periapical, e lesão por traumas como prótese mal adaptada. Fatores de risco sistêmicos, como idade (o risco aumenta 9x por cada década de vida), obesidade, cancro, osteoporose, quimioterapia, corticoterapia, anemia, hemodiálise, tabagismo e alcoolismo<sup>13</sup>.

Estágios da Osteonecrose: Estágio 0, clinicamente se apresenta sem exposição óssea, podendo apresentar ou não alterações clínicas como: fistulas, mobilidade dentária e alargamento do ligamento periapical. Estágio I: se apresenta clinicamente com exposição assintomática com pequena inflamação de tecido mole. Estágio II: temos clinicamente exposição de osso, com dor e inflamação ou infecção de tecido mole adjacente. Estágio III: clinicamente se apresenta como osso exposto, inflamação ou infecção de tecido mole adjacente, com dor, podendo apresentar osteólise severa estendendo-se até a borda inferior da mandíbula, ou fraturas patológicas e fistulas extra orais<sup>23</sup>.

Os microrganismos encontrados com maior frequência nos ossos expostos são das espécies *Selenoma*, *Streptococcus*, *Bacillus*, *Moraxella*, *Fusobacterium*, *Actinomyces*,

Staphylococcus, Streptococcus. Esses microrganismos são sensíveis à penicilina, por isso essa é a droga de escolha para o tratamento não cirúrgico da doença<sup>23</sup>.

Com a antibioticoterapia temos a preservação da qualidade de vida, prevenção de extensão da lesão, controle da dor, e combate da infecção da lesão. Para pacientes que irão iniciar terapia com bisfosfonato, o protocolo que se deve seguir baseia-se em orientar o paciente sobre a OMAB, medidas de higiene oral, tratamento de cáries, revisão de tratamento endodôntico, exodontias, inclusive de terceiros molares e, ajustes de prótese removível. Para pacientes que estão em tratamento com bisfosfonato, deve-se orientar o paciente, tomar medidas de higiene oral, revisão de tratamento endodôntico insatisfatório, ajustes de próteses removíveis, as exodontias podem ser realizadas sem a suspensão do medicamento caso tenha menos de 3 anos de tratamento com bisfosfonatos, senão, deve ser feita a suspensão do medicamento 4 a 6 meses<sup>13</sup>.

No estágio I, deve ser feita orientações ao paciente, indicações de bochechos com soluções antibacterianas, e acompanhamento criterioso. No estágio II, orientações ao paciente, bochechos com soluções antibacterianas, antibioticoterapia, desbridamento ósseo superficial e acompanhamento criterioso. E no estágio III, segue o mesmo tratamento que o estágio II, porém com cirurgias paliativas, mais agressivas, como em caso de sequestro ósseo, e com possibilidade de suspensão do medicamento<sup>23</sup>.

## **MÉTODOS**

O presente trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura sobre o uso de bisfosfonatos e seu efeito adverso mais recente e severo denominado osteonecrose dos maxilares. Foi desempenhado um estudo bibliográfico de artigos científicos no qual foram selecionados conteúdos de interesse que se identificaram com os objetivos do trabalho. As palavras chaves empregadas de forma combinada: osteonecrose, bisfosfonato. A busca foi realizada nos sites PubMed, Bireme, SciELO e Google Acadêmico, buscando artigos que continham no título algumas das palavras-chaves escolhidas. Foram selecionados 26 artigos, entre revisões de literatura, pesquisas e capítulos de livros.

## **DISCUSSÃO**

Os bisfosfonatos reduzem a reabsorção óssea de maneira dose independente, principalmente ao inibirem o recrutamento e promoverem a apoptose dos osteoclastos. Recentemente, vem sendo identificada uma forte relação entre a utilização crônica destes medicamentos e a osteonecrose dos maxilares, por ele ser benéfico no tratamento de

doença osteodegenerativas é bastante utilizado, porém, possui alguns efeitos colaterais, como, a osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos<sup>24</sup> .

Esta patologia caracterizou-se pela incapacidade do tecido ósseo afetado em reparar e se remodelar frente a quadros inflamatórios desencadeados por estresse mecânico (mastigação), exodontias, irritação para próteses ou infecção dentária e periodontal. Isso ocorre devido a microbiota da cavidade oral, pois vivem em exposição frequente com o ambiente externo em decorrência de procedimentos, desta forma, tornando-os mais sujeitos a infecção<sup>1</sup>.

Embora a remodelação óssea na maxila seja maior, não existe nenhuma evidência de que os bisfosfonatos acumulam-se em maiores concentrações na mandíbula ou que sua remodelação seja afetada a um grau mais elevado. Estudos recentes confirmam que a absorção de bisfosfonatos não é aumentada nos maxilares em relação a outros ossos<sup>21</sup>.

Um estudo realizado em 2014 que observou 63 casos de osteonecrose dos maxilares relacionada com o uso de bisfosfonatos, descreveu que 90% dos pacientes foram submetidos ao tratamento por via endovenosa, porque quando administrado via endovenosa, cerca de 50% das moléculas estão viáveis para se ligar a hidroxapatita, e por via oral apenas 1% se torna viável<sup>25</sup>.

O risco de desenvolver esta patologia em pacientes que recebem bisfosfonatos por via de administração endovenosa é significativamente maior do que quando administrado por via oral. O risco de desenvolver a osteonecrose em pacientes que utilizam bisfosfonatos orais é mais descrito para casos em que a duração do tratamento é superior a 3 anos. Cirurgia dento alveolar eletiva pode não ser contraindicada neste grupo. Recomenda-se que o paciente seja devidamente informado do pequeno risco de comprometimento da cicatrização óssea<sup>16</sup>.

Estudos sugerem que a interrupção dos bisfosfonatos intravenosos não oferecem nenhum benefício a curto prazo. No entanto, a suspensão a longo prazo pode ser benéfica na estabilização de áreas necrosadas, isso se as condições sistêmicas do paciente permitirem<sup>26</sup>.

Estudos anteriores relatam que o tratamento deve variar de acordo com o estágio clínico da doença. No estágio I, indica-se irrigação diária com soluções antimicrobianas. No estágio II, sugere-se irrigação, desbridamento superficial e uso de antibiótico por via oral. Já no estágio III, é sugerido antibióticoterapia, remoção cirúrgica mais ampla para desbridamento do osso e irrigação abundante<sup>27</sup>.

É fundamental que os pacientes sejam educados a respeito da importância da higiene dental e bucal. Além disso, regulares avaliações odontológicas, anamnese cautelosa e relato de qualquer dor ou edema são cruciais para um resultado satisfatório no tratamento<sup>28</sup>.



## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os bisfosfonatos são medicamentos com benefícios evidentes utilizados em doenças metásticas e osteodegenerativas. O mecanismo de ação deste fármaco permite uma melhora significativa na vida de pacientes portadores destas doenças sistêmicas. A osteonecrose dos maxilares é um efeito adverso associado a esta terapêutica e pode ser desencadeado por traumas no osso ou cirurgias invasivas na cavidade oral. O tratamento com bisfosfonatos intravenosos, a dose administrada e a duração do tratamento são fatores determinantes para o desenvolvimento desta patologia. O fato deles serem inibidores da reabsorção óssea, interferindo no processo de remodelação e renovação de um novo osso, torna o paciente sujeito a traumas ou cirurgias orais, suscetíveis a desenvolver esta enfermidade, já que não há um reparo tecidual. A prevenção sempre será o melhor meio de conduzir essa complicação. A comunicação entre o médico geral e o cirurgião dentista do paciente é fundamental nesses casos, obtendo assim um histórico mais completo, detalhado e seguro do paciente, evitando possíveis complicações surpresas. O tratamento deve ser multidisciplinar. E a melhor forma de se conduzir essa complicação é prevenindo-a.

## **REFERÊNCIAS**

- 1 - GEGLER, A; 2006. Bisfosfanatos e osteonecrose maxilar: revisão de literatura e relato de dois casos. Rev Bras. de Cancerologia.
- 2- FLEISCH, H. 2002. Desenvolvimento dos bisfosfonatos. Breast Cancer.
- 3- WEISTEIN, R.S; 2008. Osteonecrose induzida por glicorcoides. Em: Rosen, C.O primer ASBNMR sobre doenças ósseas metabólicas e distúrbios do metabolismo mineral. Washington.
- 4- KHAN, A; MORISSON, A; CHEUNG, A. 2015. Osteonecrosis of the jaw (ONJ): Diagnosis and management in.
- 5- EDWARDS, BJ; HELLSTEIN, JW; JACOB, PL. et al: 2008. Undated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental association Council on scientific affairs. J am Dent Assc 139:1674-1677.
- 6- YASUDA, H; 1998. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor and is identical to trance.
- 7- STANLEY, W; 1990. Anatomia e fisiologia humana.
- 8- JUNQUEIRA, L.C; CARNEIRO, J. 2013. Histologia Básica – 12 . ed ] – Rio de janeiro: Koogan.
- 9- DON, A; SOMUELSON; 2007. Tratado de histopatologia veterinário.

- 10- IZQUERDO, M; OLIVEIRA, M. 2011. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura, revista odonto.
- 11- FLEISCH, H. 2007. Bisfosfonatos: mecanismos de ação. *Endocrine Reviews*, pg 80-100.
- 12- FLEISCH, H. 2000. Bisfosfonatos na doença óssea. Academic Press, Switzerland.
- 13- NETO, T; Gouveia, H; 2010. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos (OMAB) – Artigo de revisão.
- 14- GOYTIA, R.N.; SALAMA, A; KHANUJA, H.S. Bisphosphonates and osteonecrosis: Potential Treatment or Serious Complication. **Orthop Clin N Am**, p. 223-224, 2009.
- 15- RAJESH, G; LOUIS, P.J.; BIRMINGHAM, A.L. 2007. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. **Oral Surg Ora Med Oral Pathol Oral Radiol Endod**: Alabama. V. 104, p. 186-193.
- 16- RUGGIERO, S.L; MEHROTRA, B; ROSENBERG, T. J; ENGROF, F; 2004. Osteonecrosis of the Jaws Associated with the Use of Bisphosphonates. A review of 63 cases. *Oral maxillofac surg*.
- 17- FERNANDEZ, N.P., FRESCO, R.E., URIZAR, J.M.A. 2006. Bisphosphonates and oral pathology. General and preventive aspects. *Med oral patol. Oral. Cirurg. Bucal*
- 18- SERRA, M.P.M; LLORCA, C.S; DONAT, F.J.S; 2008. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: A review and update. *Med. Oral patol. Oral/buccal*.
- 19- MARX, R.E; 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (zometa) induced avascular necrosis of the jaws, *Oral maxillofac*.
- 20- SANTOS, L; 2015. Influência do uso de bisfosfonatos em pacientes submetidos a implantes dentários.
- 21- ODVINA, C.V., ZERWEKH, J.E., RAO, D.S., MAALOUF, N., GOTTSCHALK, F.A., PAK, C.Y.C. 2005. Severely suppressed bone turnover. A potential complication of Aledronate therapy. *The journal of clinical endocrinology and metabolism*.
- 22- MIGLIORATI, C., CASIGLIA. J., EPSTEIN. J., JACOBSEN. P., SIEGEL. M., WOO. S. 2005. Managing the care of patients with bisphosphonates associated osteonecrosis. *Jada*. Vol. 136.
- 23- BROZOSKI, A.M.; TRAINA, A.A.; DEBONI, C.M.; MARQUES, M.M.; NACLERIO-HOMEM, G.M. Osteonecrose maxilar associada ao uso de bisfosfonatos, artigo de revisão, 2012.
- 24- FARNNIR, P, S; 2002. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular.

25- MARTINS, M.A.T; GIGLIO, A; MARTINS, M.D; PAVESI, V.C.S; LASCALA, C.A. 2009. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonato: importante complicação do tratamento oncológico. Ver Bras hemetol hemoter, 31.

26- DINOPAULOS, M.A; KASTRISTIS, E; BOMIA, C; MELKAPAULOS, I; GIKA, D. RAISSOU, M; 2009. Reduction of osteonecrosis of the jaw.

27- COELHO, A.L; GOMES, P.S; FERNANDES, M.H; 2010. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonato. Pert II: linhas de orientação na consulta de medicina dentaria.

28- ZANATA, A; FELIN, G; BONA, M; SAWAZAKI, R; CONTO, F. 2014. Faculdade de Odontologia, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, Brasil.