FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Portaria MEC 278/2016 - D.O.U. 19/04/2016
Portaria MEC 946/2016 - D.O.U. 19/08/2016

Especialização em Implantodontia

Vanessa Barreira Franco

Bifosfonatos e Alterações na Cavidade Oral.

São Paulo

2021

Vanessa Barreira Franco

Bifosfonatos e Alterações na Cavidade Oral.

Monografia apresentada ao Programa de pós-graduação em Odontologia da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial à obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Me. Paulo. R. Ramalho

São Paulo

2021

Monografia intitulada “**Bifosfonatos e alterações na cavidade oral**” de autoria do aluno **Vanessa Barreira Franco.**

Aprovado em ____/____/_____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Banca Examinadora

_____

Prof. Me. Paulo R. Ramalho

_____

Prof. Ricardo Elias Jugdar

_____

Prof. Pedro Paulo Pita

São Paulo, _____, _____ 2021

Faculdade Sete Lagoas FACSETE

Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170_Set Lagoas, MG

Telefone (31)3773-3268 – www.facsete.edu.br

Monografia intitulada “**Bifosfonatos e alterações na cavidade oral**” de autoria do aluno **Vanessa Barreira Franco.**

Aprovado em ____/____/_____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Banca Examinadora

_____

Prof. Me. Paulo R. Ramalho

_____

Prof. Ricardo Elias Jugdar

_____

Prof. Pedro Paulo Pita

São Paulo, _____, _____ 2021

Faculdade Sete Lagoas FACSETE

Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170_Set Lagoas, MG

Telefone (31)3773-3268 – www.facsete.edu.br

Monografia intitulada “**Bifosfonatos e alterações na cavidade oral**” de autoria do aluno **Vanessa Barreira Franco.**

Aprovado em ____/____/_____ pela banca constituída dos seguintes professores:

Banca Examinadora

_____

Prof. Me. Paulo R. Ramalho

_____

Prof. Ricardo Elias Jugdar

_____

Prof. Pedro Paulo Pita

São Paulo, _____, _____ 2021

Faculdade Sete Lagoas FACSETE

Rua Ítalo Pontelo 50 – 35.700-170_Set Lagoas, MG

Telefone (31)3773-3268 – www.facsete.edu.br

Agradecimentos

A incrível possibilidade de sempre aprender mais.

Agradeço aos meus pais pelo apoio incondicional, sempre. Ao meu marido e meu filho, por suportar o tempo ausente, e a todos nesta jornada que me fizeram crescer. Aos meus orientadores que me nortearam para o desenvolvimento técnico e cientifico para a conclusão desse trabalho. Em especial ao Prof. Me. Paulo Ramalho pelo apoio e incentivo desta pesquisa.

“Não é força, mas a constância dos bons resultados que conduzem o homem a felicidade.”

Friedrich Nietzsche

Resumo

Bifosfonato de sódio (BFS) é um medicamento utilizado no tratamento de doenças ósseas, como osteoporose, doença de Paget, mieloma múltiplo e hipercalcemia. No entanto, osteonecrose nos ossos da maxila e/ou mandíbula tem sido relatada em pacientes que fazem terapia crônica com BFS. O local mais frequente de ocorrência é na mandíbula, porém sua predileção ainda não é muito bem esclarecida. A sua administração pode ser oral ou intravenosa sendo que, nesta última não são recomendados procedimentos cirúrgicos invasivos. Bifosfonatos são medicamentos que alteram o metabolismo ósseo, aumentam a massa óssea e diminuem o risco de fratura. Sabe-se que a ação dos BFs no metabolismo ósseo deve-se à redução no turnover ósseo e à inibição de novas unidades multicelulares ósseas.

Palavras chave: Bifosfonatos, Tratamento, Osteonecrose.

Abstract

Sodium bisphosphonate (BFS) is a medicine used to treat bone diseases such as osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma and hypercalcemia. However, osteonecrosis in the jaw and/or jaw bones has been reported in patients undergoing chronic BFS therapy. The most frequent place of occurrence is in the mandible, but its predilection is not yet very well understood. Its administration may be oral or intravenous and invasive surgical procedures are not recommended in the latter. Bisphosphonates are medications that alter bone metabolism, increase bone mass and decrease the risk of fracture. It is known that the action of BFs on bone metabolism is due to the reduction in bone turnover and inhibition of new multicellular bone units.

Keywords: Bifosfonatos, Treatment, Osteonecrosis.

Sumário

1. Introdução.....11
2. Proposição.....13
3. Revisão de Literatura.....14
4. Discussão.....19
5. Conclusão.....21
6. Referencias bibliograficas.....22

1- **Introdução**

Rocha et al (2019) relata que, os Bifosfonatos são drogas antirreabsortivas empregadas no tratamento de diversas patologias ósseas. Uma das principais complicações relacionadas ao uso desse tipo de medicamento é a osteonecrose dos maxilares associada a medicações. Tratamentos conservadores são recomendados, mas os resultados da literatura são controversos e nem sempre efetivos.

Segundo Scarpa et al (2010) os medicamentos contendo BFS têm sido amplamente prescritos no tratamento de doenças esqueléticas. Indica-se no tratamento de mieloma múltiplo, metástase óssea causada por câncer de mama e próstata, doença de Paget, assim como para a prevenção da osteoporose.

Dentre os mecanismos de ação dos bifosfonatos, podemos citar a sua atividade antiosteoclástica e antiangiogênica, que altera o metabolismo ósseo, inibindo a reabsorção óssea e diminuindo o turnover ósseo

Ribeiro et al (2018) aponta que, a osteonecrose da mandíbula pode resultar da radiação usada na radioterapia para tratamento de tumores malignos ou de medicamentos usados para remodelação óssea e antiangiogênese, como os Bifosfonatos. Essas condições podem ser associadas a fatores desencadeantes, como infecção, trauma e diminuição da vascularização.

Pinto Junior (2016) diz que a osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) é caracterizada por uma área de exposição óssea na maxila e/ou mandíbula de difícil reparo, acometendo pacientes que mantenham uso contínuo ou nos quais foram administrados bifosfonatos (BFs), sem terem sido submetidos à irradiação do complexo Maxilomandibular.

Souza Junior (2020) relata que a Osteonecrose Maxilomandibular relacionada a Bifosfonatos (OMRB) tem sido relatada como um efeito adverso grave dessas

drogas, especialmente se utilizadas em altas doses e por tempo prolongado, caracterizando-se pela morte e destruição progressiva dos tecidos ósseos gnáticos.

Em 2015 um estudo publicado pelo CRO indica que a remoção cirúrgica de um elemento dentário (exodontia) tem sido relatada como o principal fator inicial e um dos fatores de risco mais comuns da OMB entre pacientes que receberam BF. Representam cerca de 86% dos casos e o risco relativo de desenvolver (OMB) nesses pacientes é 5,3-53 vezes maior do que em pacientes que fazem uso de BF e não se submetem a procedimentos exodônticos.

Scarpa, Leite, Lacerda e Arantes (2010) afirmam que, a destruição provocada pela osteonecrose nos maxilares secundários à terapia com BFS é considerada um fenômeno tempo-dose dependente devido à longa meia-vida, até dez anos dos BFs no osso. Portanto, a presença de sinais clínicos, como exposição do osso necrosado, varia de nove meses a três anos podendo estar associada a quadros dolorosos, mobilidade dentária e fístulas.

2- **Proposição**

Estudos indicam que o uso de bifosfonatos no tratamento odontológico, pode acarretar sérias alterações na cavidade oral, especialmente se utilizados em altas doses, e, naqueles pacientes que já apresentam determinadas comorbidades. Diante desse contexto, o objetivo deste é realizar uma revisão de literatura, onde serão apontados os riscos do uso do mesmo. Os artigos para o estudo foram selecionados por meio de buscas eletrônicas em bases de dados sem restrição de idiomas. Como ferramenta para a busca precisa dos artigos, foi utilizado “DECS – descritores em ciências da saúde”.

Descritores: Bifosfonatos, Tratamento, Osteonecrose.

3- **Revisão de Literatura**

Sampaio, Veloso e Barbosa (2010) contam que, Bifosfonatos são análogos sintéticos do pirofosfato nos quais a ponte de oxigênio é substituída por um carbono (P-C-P), formando duas cadeias principais (R1 e R2). A presença de nitrogênio na cadeia R2 faz que essas drogas sejam classificadas em bifosfonatos nitrogenados ou aminobifosfonatos. Possuem meia vida longa, podendo durar meses a anos, por se aderirem ao mineral ósseo e lá permanecerem até que o sítio ósseo em que se encontra seja reabsorvido.

Louraço (2012) apontou que a Medicina Dentária é confrontada com um número crescente de pacientes sob terapêutica com Bisfosfonatos (BFF) que requerem cirurgia de implantes para a sua reabilitação oral. No entanto, inúmeras questões sobre a gestão do pré e pós-operatório permanecem obscuras para o clínico.

Góes e Lima (2011) relatam que os bifosfonatos vêm sendo utilizados como terapia adjuvante para a doença periodontal. Estudos têm demonstrado que BFs promovem redução da perda óssea e melhora em parâmetros inflamatórios. Entretanto, alguns estudos têm se mostrado conflitantes no que diz respeito ao seu real benefício clínico.

Junior et al (2016), os bifosfonatos são uma classe de medicamentos, que têm por função a inibição da atividade dos osteoclastos, interferindo na remodelação e no turnover ósseo. São indicados para retardar a metástase óssea em algumas condições malignas, como em mielomas múltiplos, câncer de mama e próstata, e outras condições benignas, como no tratamento da doença de Paget e da osteoporose.

Junior Souza et al (2020), apontam que os bifosfonatos são medicamentos que objetivam reduzir a reabsorção óssea por provocarem a apoptose de osteoclastos. Contudo, apesar dos benefícios associados ao tratamento com bifosfonatos, esses medicamentos vêm sendo relacionados a osteonecrose maxilo-mandibular, materializando-se como um preocupante quadro de interesse à saúde pública.

Rocha et al (2019) continua dizendo; são drogas antirreabsortivas empregadas no tratamento de diversas patologias ósseas. Uma das principais complicações

relacionadas ao uso desse tipo de medicamento é a osteonecrose dos maxilares associada a medicações.

Scarpa, Leite, Lacerda e Arantes (2010) reafirmam que após a administração em longo prazo, a incapacidade dos osteoclastos na reabsorção óssea faz que os osteoblastos e os osteócitos morram, deixando uma matriz acelular no osso. A consequência disso é a degeneração dos capilares, a vascularização e a alta susceptibilidade a fraturas.

Poleti (2008) concluiu que o local mais frequente de ocorrência é na mandíbula, porém sua predileção ainda não é muito bem esclarecida. Acredita-se que esteja relacionada à capacidade das drogas em causar alterações vasculares, visto que a mandíbula é menos vascularizada que a maxila.

Junior et al (2016), descreveram que os medicamentos apresentam dosagens e potências variadas, sendo a ocorrência e a severidade da osteonecrose associada ao bifosfonato, (OAB) tempo-dose dependente. A administração por via parenteral vem sendo associada a um expressivo número de casos de osteonecrose dos maxilares.

Junior, Casado e Barbosa (2007) disseram que um estudo envolvendo 368 relatos de OAB na Austrália detectou que 94% dos casos eram em pacientes que apresentavam mieloma múltiplo ou metástase óssea e recebiam bifosfonatos intravenosos. Uma pequena proporção fazia uso de bifosfonatos via oral para tratamento de osteoporose. O estudo também relatou que 60% dos casos precederam um procedimento cirúrgico-odontológico.

> Os BFs afetam o remodelamento ósseo em vários níveis, apesar dos mecanismos exatos ainda não terem sido completamente elucidados. No nível tecidual, os BFs inibem a reabsorção óssea, diminuindo o remodelamento ósseo, podendo alterar o grau de formação óssea. No nível celular, os BFs alteram os osteoclastos inibindo sua função de várias maneiras, tais como: inibição do recrutamento e diminuição do tempo de vida dos osteoclastos e inibição da atividade osteoclástica na superfície óssea. No nível molecular tem se evidenciado que os BFs modulam as funções dos osteoclastos pela interação com receptores da superfície celular ou por enzima intracelular. Apesar de todos os benefícios da terapia com bifosfonatos, essas drogas vêm sendo associadas, desde 2003, a uma debilitante complicação que afeta exclusivamente a mandíbula e a maxila denominada de osteonecrose dos maxilares. **Martins et al (2009).**

Mourão, Moura e Manso (2013) dizem que alguns estudos mostraram que a OAB parece estar mais relacionada à utilização dos bifosfonatos intravenosos,

com utilização mensal, por um período maior que três anos. Porém o grande número de pacientes em tratamento de osteoporose, que usam os bifosfonatos orais por um longo período, podem apresentar o desenvolvimento desta lesão, já que o tempo de uso é um dos fatores de risco.

Bispo (2013) completa dizendo que o BFSs, Incorporam-se na estrutura óssea, degradando-se de forma lenta, com meia-vida de até 12 anos. Além do alto turnover, a mandíbula tem uma maior tendência em acumular o fósforo, devido a suas características anatômicas e fisiológicas, designadamente sua menor vascularização.

Barin et al (2016), relata que a osteonecrose apresenta comportamento indolente e de difícil controle, definida pela exposição óssea espontânea ou por feridas não cicatrizantes, que podem ou não estar associadas a infecção, fístula ou fratura. Tal manifestação associada aos BFS passou a estar localizada quase exclusivamente nos maxilares, sendo então denominada Osteonecrose dos Maxilares associada ao uso de BFS.

Izquierdo, Oliveira e Weber (2011) apontam; a etiopatogenia da osteonecrose continua incerta, mas a relação entre o uso de bifosfonato e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após a manipulação ou trauma está cada vez mais evidente. A doença de base do paciente não parece influenciar tanto quanto o tipo, a dose e o tempo de administração do fármaco.

Forte e Francino (2016); classificam a osteonecrose; como uma complicação decorrente do uso dos BFs e esses fármacos uma vez que são depositados na matriz óssea mineralizada se tornam capazes de diminuir o metabolismo ósseo, ocasionando em uma remodelação e reparação de feridas deficientes, após a ocorrência de traumas, sejam eles fisiológicos ou induzidos, levando à exposição de um osso necrótico na região da maxila e/ou mandíbula.

Sampaio Veloso e Barbosa (2010), afirmam que as lesões de osteonecrose dos maxilares surgem, geralmente, como ulcerações na mucosa com exposição óssea subjacente e com dor associada, embora em um terço dos casos seja indolor. Apresentam localização predominante na mandíbula (65%), embora também existam relatos de casos na maxila (26%), em ambos (9%), e no palato.

Essas lesões tornam-se persistentes, não reagindo aos tratamentos convencionais.

Santos e Campos (2020) indicam que, antes de iniciar o tratamento com bifosfonatos ou outro antirreabsortivo, o paciente deve ser informado acerca dos riscos e benefícios. Embora incomum, a Osteonecrose associada ao uso desses fármacos é uma complicação de difícil manejo, que exige o envolvimento de uma equipe multidisciplinar.

> **Bispo (2013)** afirma que pacientes que serão submetidos à reabilitação com implantes osseointegrados devem ser orientados para: execução de exames de rotina na cavidade bucal e execução de tratamentos de emergência não invasivos antecipadamente; estabilidade de quaisquer afecções bucais; evitar traumas ou procedimentos invasivos antes do início da terapêutica com bisfosfonatos; evitar procedimentos invasivos como a colocação de implantes, caso necessário, interromper 3 meses antes da intervenção e 3 meses depois com consentimento do médico que prescreve a terapia medicamentosa e promover próteses sobre implantes adaptadas e reembasadas evitando traumatismos.

Izquierdo et al (2011) aponta o seguinte; o tratamento da osteonecrose é bastante complexo e diversos protocolos terapêuticos vêm sendo descritos na literatura com índices variáveis de sucesso. Assim, pensando nessa forma de osteonecrose, a prevenção é fundamental, pois a maior parte dos casos é desencadeada por algum fator traumático, quadros infecciosos que levam ao rompimento da mucosa oral, infecção, exposição e necrose óssea.

Santos et al (2016) informa que alguns estudos corroboram quanto à influência dos BFs no insucesso após integração ideal dos implantes, e sugere mais avaliações quanto a contribuição das micro trincas geradas no processo de inserção para tal fenômeno.

Zanicotti et al (2018), continua afirmando que tratamento conservador implica combater infecções e minimizar os fatores ambientais conhecidos que possam prejudicar a cicatrização, o que inclui a promoção de higiene bucal, o uso de colutórios tópicos antimicrobianos e terapia sistêmica anti-infecciosa.

Chaves et al (2018); aponta que o uso de antirreabsortivos orais ou intravenosos não é uma contraindicação absoluta para a instalação de implantes dentários, já que os implantes podem osseointegrar de forma efetiva (CHADHA et al., 2013). Além disso, o uso de antirreabsortivos não necessariamente reduz a taxa de sobrevivência dos implantes instalados.

Izquierdo et al (2011) continua dizendo que a etiopatogenia da osteonecrose continua incerta, mas a relação entre o uso de BPs e o desenvolvimento de necrose óssea em tecidos bucais após a manipulação ou trauma está cada vez mais evidente. A doença de base do paciente não parece influenciar tanto quanto o tipo, a dose e o tempo de administração do fármaco.

Santos et al (2016) aponta que existe também evidências limitadas sobre o desenvolvimento de Osteonecrose mandibular decorrentes da ação do efeito de outros fatores de risco, tais como a potência do fármaco utilizado, a duração da terapia, a idade avançada, estado odontogênico e periodontal, corticoterapia concomitante, doenças sistêmicas como diabetes e tabagismo.

Cordeiro e Gottardo (2018) dizem que o tratamento da osteonecrose induzida pelos bifosfonatos apresenta poucas alternativas terapêuticas, porém é aconselhável que o paciente seja avaliado pelo profissional cirurgião dentista que pode solicitar exame laboratorial (CTX) que auxilie no diagnóstico, ainda sendo interessante a comunicação entre o médico e o dentista para elaborarem um plano de tratamento com objetivo de melhorar a qualidade de vida do paciente em questão.

Ribeiro et al (2018), afirmam que a melhor maneira de reduzir o risco de ONM é: 1) conhecimento profissional sobre a saúde geral de seus pacientes; 2) critérios rígidos para avaliações dentárias em pacientes elegíveis para RT de cabeça e pescoço, bem como em pacientes em tratamento com agentes antirreabsortivos e antiangiogênicos; 3) eliminação de todas as infecções dentárias e melhoria da saúde bucal na prevenção de futuras terapias invasivas.

4- Discussão

Ribeiro et al (2018), remodelação óssea é um processo fisiológico de equilíbrio entre a deposição (atividade osteoblástica) e a reabsorção (atividade osteoclástica) desse tecido. O processo patológico se estabelece quando ocorre um desequilíbrio entre essas atividades. Os sinais e sintomas clínicos incluem necrose óssea, dor, disgeusia, fístula oroantral, odor ruim, trismo, fístula extraoral e outros.

Guerreiro (2015) a osteonecrose dos maxilares tem sido associada ao tratamento com bifosfonatos, particularmente ao uso de intravenosos para tratamento de doenças malignas. A osteonecrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos é uma condição que se apresenta como uma área de osso exposto, necrosado, na região maxilofacial.

Izquierdo et al (2011) a osteonecrose relacionada aos bisfosfonatos ocorre exclusivamente nos ossos maxilares, sendo a mandíbula a mais afetada. O fármaco selecionado, a dose, a via de administração e o tempo de tratamento são características importantes que interferem na resposta clínica e no acúmulo no organismo.

Scarpa, Leite, Lacerda e Arantes (2010) Os pacientes afetados podem apresentar edema, dor, sangramento, drenagem de pus persistente e fístulas intra e extra-orais, halitose severa, parestesia do lábio inferior e mobilidade dentária. Radiograficamente pode ser observado aumento da densidade trabecular, cicatrização deficiente de alvéolos de extração, alargamento do canal mandibular e/ou do assoalho do seio maxilar e neoformação óssea periosteal.

Zanicotti et al (2018) explanam que pacientes que utilizam bifosfonatos devem passar por uma minuciosa avaliação odontológica prévia, e para procedimentos invasivos futuros, possam ser planejados ou prevenidos, uma vez que são fatores desencadeantes para osteonecrose induzidas por medicamentos, independentemente da via de administração do BF.

Consolaro e Consolaro (2008); apontam que observaram um detalhe muito importante na compreensão dos bisfosfonatos e na sua forma de ação sobre o organismo; refere-se ao tipo de bisfosfonato. Cada componente deste grupo de medicamentos tem um perfil de ação e efeitos colaterais específicos. Não se deve generalizar para todos os bisfosfonatos as características de algum tipo específico.

5- Conclusão

Considerando-se que a literatura apresenta dados relevantes sobre as implicações do Bifosfonato em pacientes predispostos a desencadear a osteonecrose, pós implantes, e, sendo um complicador para a remodelação óssea, cabe aos profissionais cirurgião dentista e médico, avaliarem os riscos e benefícios do procedimento, levando em conta o bem estar do paciente. O risco que o profissional corre quando decide intervir em um paciente que faz uso de bifosfonato ainda não pode ser mensurado, já que os dados da literatura ainda são controversos.

6-Referencias Bibliográficas

- BARIN, L.M; PILLUSKY, F.M; PASINI, M.M; DANESI, C.C; Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bifosfanatos, Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo 2016; 28(2): 126-34, mai-ago.

-BISPO L.B.; Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. Rev. Bras. Odontol. vol.70 no.2 Rio de Janeiro Jul./dez. 2013.

-CHAVES, R.A.C, ET AL. Bifosfonatos e Denosumabes: Mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. revista brasileira multidisciplinar REBRAM -Vol. 21, n.2, 2018.

-CONSOLARO. A; CONSOLARO M.O. Os Bifosfonatos e o tratamento ortodôntico: analise criteriosa e conhecimento prévio são necessários. Rev. Dent. Press Ortodon. Ortop. Facial vol.13 no.4 Maringa July/Aug. 2008.

-CORDEIRO F.L.L, GOTTARDO, V.D. Bifosfonatos na Odontologia. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research – BJSCR Vol.25, n.1, pp.44-48 (Dez 2018 – Fev 2019.

- FORTE A.C.C.B.A; FRASCINO; A.V.M; Interação dos Bisfosfonatos na Cirurgia Odontológica; Atas de Ciências da Saúde, São Paulo, vol. 4, n°. 1, pág. 12-22, 2016.

-GOES, P.; LIMA, V. Efeito dos bisfosfonatos na doença periodontal: revisão narrativa da literatura. Rev. Odontol. UNESP, Araraquara. set./out., 2011; 40(5): 255-263 © 2011 - ISSN 1807-2577 Artigo de revisão; REVISTA DE ODONTOLOGIA DA UNESP.

-GUERREIRO, I.P. Influência dos Bifosfonatos nos implantes orais: Revisão bibliográfica. Instituto Superior de Ciência da Saúde Egas Moniz, junho 2015.

- IZQUIERDO.C.M.; OLIVEIRA, M.G.; WEBER. J.B.B; terapêutica com Bifosfonatos: implicações no paciente odontológico – revisão de literatura - Therapy with bisphosphonates: implications for dental patient – literature review- RFO UPF vol.16 no.3 Passo Fundo set./dez. 2011.

-JUNIOR, E.F.S, J, A, S, SOARES, M.S.S, MORAIS, H.H.A; Necrose Mandibular Associada ao uso de Bifosfanatos: Relato de caso, Revista Ciência Plural. 2020; 6(2):189-203

-JUNIOR, F; CASADO, P.L; BARBOSA E.S.P.; Osteonecrose Associada aos Bifosfanatos na Odontologia. Osteonecrosis associated with bisphosphonates in Dentistry Clébio Derocy. Rev. Periodontia - Dezembro 2007 - Volume 17 - Número 04.

-LOURAÇO, A.M; Terapêutica com Bisfosfonatos e a colocação de Implantes: Revisão da Literatura; MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA DENTÁRIA 2012; UNIVERSIDADE DE LISBOA FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA repositório.ul.pt.

- MARTINS, M.A.T; ET AL; OSTEONECROSE dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico; Rev. Bras. Hematol. Hemoter. vol.31 no.1 São Paulo Jan./fev. 2009 Epub Mar 06, 2009

-MOURÃO, C.F.A.B; MOURA, A.P; MANSO, J.E.F; Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura, Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.42, nº 2, p. 113-117, abril / maio / junho 2013.

-POLETI, M.L; O que o Cirurgião -Dentista Precisa Saber Sobre os Bifosfanatos. FOL-Faculdade de Odontologia de Lins/UNIMEP. Osteonecroses of the jaw in patients receiving intravenous or oral Bifphosphonates, de King AE, Umland EM. Pharmacotherapy 2008; 28 (5): 667-77

- RIBEIRO, G.H; ET AL. Osteonecrose da mandíbula: revisão e atualização em etiologia e tratamento. Braz. J. Otorhinolaryngol. vol.84 no.1 São Paulo jan./fev.2018.

-ROCHA, A.F.L; ET AL; Osteonecrose mandibular associada ao uso de bisfosfonatos tratada com plasma rico em fibrina leucocitária: relato de caso. Rev. Odontol. UNESP. 2019; 48(N Especial):15

- SAMPAIO, F.C.; VELOSO, H.H.P; BARBOSA, D.N; Mecanismos de Ação Dos Bifosfonatos e sua Influência no Prognóstico do Tratamento Endodôntico. Bisphosphonates Mechanisms of Action and its Influence in the Endodontic Treatment Prognosis. Rev. Fac. Odontol. Porto Alegre, v. 51, n. 1, p. 31-38, jan./abr., 2010.

-SANTOS, L.C.S; ET AL. Influencia do uso de Bifosfonatos em Pacientes Submetidos a Implantes Dentários. Revista Bahiana de Odontologia. 2016 Mar;7(1):22-30.

-SANTOS, P.S.F.L.; CAMPOS, S.A.L.P; Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. J Dent Public. Health. 2020;11(1):25-32.

-SCARPA, L.C; LEITE, L.C.M; LACERDA, J.C.T; ARANTES, D.C.B. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonatos de sódio 2010; 12(1):86-92 Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde.

-ZANICOTTI, R.T.S; ET AL. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. RSBO. 2018 Jan-Jun;15(1):50-9.