www.revistaft.com.br

RevistaFT | ISSN 1678-0817 | v.29, n. 146, 2025 | DOI: 10.69849/revistaft/ni10202505162049

Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: uma revisão de literatura

Bisphosphonate-induced osteonecrosis: a literature review

Beatriz Yenikomochian Destro
Jeferson Araújo Ferreira
Nicholas Pascuotte Filippetti
Hélio de Jesus Kiyochi Júnior
Kelly Cristini Tarquinio Marinho
Levy Anderson Cesar Alves

Resumo

Introdução: a osteonecrose dos maxilares está associada ao uso de certos medicamentos, como os bisfosfonatos administrados principalmente por via intravenosa e a longo prazo, sendo uma complicação relevante em pacientes que recebem atualmente ou previamente tratamento para osteoporose e câncer.

Métodos: a revisão de literatura foi dada através de fontes como Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Os termos de busca incluíram "osteonecrose associada a bisfosfonatos", "bisfosfonatos", "remodelação óssea" e "osteoblastos e osteoclastos". Foram incluídos 20 artigos em inglês publicados no período entre 2019 e 2025. **Objetivos:** o principal objetivo desta revisão é evidenciar as características mais importantes da osteonecrose dos maxilares, visando ampliar o conhecimento da doença a fim de atingir prevenção, diagnóstico e tratamento adequados e de atuação integrada entre os profissionais da saúde. **Discussão:** a revisão trouxe informações sobre o desenvolvimento da osteonecrose de acordo com a via administrada do bisfosfonato. Autores comparam a severidade da patogênese quando controlado por via intravenosa ou oral. Além disso, houve divergências quanto à abordagem terapêutica, na qual a grande maioria dos autores afirmam que o tratamento mais eficaz e com menores taxas de recidiva seria a remoção total do osso afetado, associando a outros tipos de tratamentos coadjuvantes. **Conclusão:** a osteonecrose induzida por bisfosfonatos se apresenta rara, porém de alta severidade, exigindo uma abordagem diagnóstica e terapêutica única para cada caso. O

reconhecimento precoce e tratamento adequado são fundamentais para prevenir o estágio mais avançado da doença. A revisão enfatiza a necessidade de atuação integrada das equipes de saúde a fim obter promoção à saúde mais adequada para cada paciente.

Palavras-chave: osteonecrose associada a bisfosfonatos, remodelação óssea, osteoblastos e osteoclastos

Abstract

Introduction: osteonecrosis of the jaw is associated with the use of certain medications, such as bisphosphonates administered mainly intravenously and in the long term, and is a relevant complication in patients currently or previously receiving treatment for osteoporosis and cancer. **Methods:** A literature review was conducted using sources such as Google Scholar, PubMed, and Scielo. The search terms included "bisphosphonates-induced osteonecrosis,", "bone remodeling," and "osteoblasts and osteoclasts." Twenty articles in English published between 2019 and 2025 were included. **Objectives:** The main objective of this review is to highlight the most important characteristics of osteonecrosis of the jaw, including expanding knowledge of the disease in order to achieve prevention, diagnosis, and appropriate treatment, as well as integrated action among health professionals. **Discussion:** The review provided information on the development of osteonecrosis according to the route of administration of the bisphosphonate. The authors compared the severity of the pathogenesis when controlled intravenously or orally. In addition, there were divergences regarding the therapeutic approach, in which the vast majority of authors state that the most effective treatment with the lowest recurrence rates would be the total removal of the affected bone, associated with other types of adjuvant treatments. **Conclusion:** osteonecrosis caused by bisphosphonates is rare, but highly severe, requiring a unique diagnostic and therapeutic approach for each case. Early recognition and appropriate treatment are essential to prevent the most advanced stage of the disease. The review emphasizes the need for integrated action by health teams to achieve the most appropriate health promotion for each patient.

Keywords: bisphosphonate-associated osteonecrosis, bone remodeling, osteoblasts and osteoclasts

1. INTRODUÇÃO

A Osteonecrose Induzida por Medicamentos (ONIM) é definida como uma condição caracterizada pela exposição óssea persistente na região maxilofacial, geralmente associada ao uso de medicamentos antirreabsortivos e/ou antiangiogênicos, como os bisfosfonatos, sem histórico prévio de radioterapia na cabeça ou pescoço (RIBEIRO et al., 2019).

Os bisfosfonatos são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de doenças ósseas caracterizadas por aumento da reabsorção óssea, como a osteoporose, a doença de Paget, e em condições oncológicas com metástases ósseas, como o mieloma múltiplo e o câncer de mama (DIOGUARDI et al., 2023). Esses fármacos atuam inibindo a atividade dos osteoclastos e reduzindo a remodelação óssea, promovendo uma estabilização da matriz óssea e diminuindo a incidência de fraturas patológicas. No entanto, a inibição prolongada da remodelação óssea pode levar a eventos adversos severos, entre os quais destaca-se a osteonecrose dos maxilares (ONM), uma condição debilitante que tem sido associada ao uso de bisfosfonatos, especialmente os administrados por via intravenosa (BYRNE et.al., 2024).

A osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de bisfosfonatos foi inicialmente descrita em 2003 por Robert Marx como um importante efeito adverso da utilização de alguns medicamentos, sendo caracterizada clinicamente por exposição óssea persistente na região maxilofacial, geralmente após procedimentos odontológicos invasivos, como exodontias (AGHALOO et al., 2019). A *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) propôs critérios diagnósticos específicos, incluindo exposição óssea por mais de oito semanas em pacientes sob tratamento com bisfosfonatos, na ausência de radioterapia prévia na cabeça e pescoço.

Sua patogênese ainda é incerta, porém declarada multifatorial, envolvendo a inibição da remodelação óssea, o comprometimento da vascularização óssea, a presença de infecção bacteriana e traumas locais (RIBEIRO et al., 2019). Além disso, fatores de risco como tempo de uso do medicamento, via de administração, comorbidades sistêmicas (como diabetes mellitus), uso concomitante de corticosteroides e higiene oral precária têm sido amplamente descritos como moduladores da suscetibilidade ao desenvolvimento da lesão (AGHALOO et al., 2019).

Embora a incidência da osteonecrose dos maxilares induzida por bisfosfonatos seja relativamente baixa em pacientes tratados com esses medicamentos por via oral, principalmente para osteoporose, sua frequência é significativamente maior em pacientes oncológicos submetidos à terapia intravenosa com altas doses do fármaco (YAROM et al., 2019). Diante disso, Byrne et al. afirmam que a identificação precoce, o manejo adequado e a prevenção da osteonecrose tornaram-se temas centrais na prática clínica odontológica e médica, exigindo uma abordagem multidisciplinar baseada em evidências do quadro clínico.

2. METODOLOGIA

A presente revisão de literatura foi conduzida através de um estudo retrospectivo de artigos científicos originados do Google Acadêmico, PubMed e Scielo. Para a seleção dos estudos foram utilizados termos específicos como “osteonecrose medicamentosa”, “bisfosfonatos”, “remodelação

óssea", "osteoblastos e osteoclastos". Foram selecionados e analisados ao total 20 artigos, publicados somente em inglês, datados no período entre 2019 a 2025.

3. REVISÃO LITERÁRIA

3. 1 Fisiologia e Histologia óssea

A fisiologia óssea é regulada pelo equilíbrio entre osteoblastos, células ósseas jovens, que apresentam grande metabolismo, responsáveis pela síntese da matriz óssea e osteoclastos, que possuem função de reabsorção, originadas nas áreas em que o osso se encontra sob pressão (BOLAMPERTI, VILLA & RUBINACCI, 2022).

No estudo dirigido por Kim JM et al. mencionam que os osteoclastos degradam o osso através da secreção de ácido e enzimas proteolíticas, como a catepsina K (CTSK). Osteoblastos, produzem proteínas extracelulares, como a osteocalcina, fosfatase alcalina e colágeno tipo 1. Em primeiro momento, a matriz extracelular é secretada como osteoide não mineralizado, subsequentemente é mineralizada com o acúmulo de fosfato de hidroxiapatita.

Durante a regeneração óssea, é possível determinar dois caminhos distintos para a formação de osteoblastos: formação óssea intramembranosa e endocondral. O processo intramembranoso é relativamente simples e direto, com a formação de osteoblastos pela diferenciação de células mesenquimatosas indiferenciadas, o processo é relacionado em fraturas mecanicamente estáveis, enquanto fraturas mais complexas envolvem a formação óssea endocondral (MIZOGUCHI & ONO, 2021).

Na presença de M-CSF (Fator Estimulador de Colônias de Macrófagos), as células-tronco hematopoiética são comprometidas para unidades formadoras de colônias de macrófagos (UFC-M). Quando ativadas pelo sinal RANKL-RANK, as UFC-M se diferenciam em osteoclastos mononucleados e, posteriormente, tornam-se osteoclastos multinucleados. Secretado por osteoblastos, células estromais da medula óssea e linfócitos, o RANKL interage com o receptor RANK de precursores de osteoclastos. Com isso, o processo RANKL-RANK promoverá a diferenciação em osteoclastos reabsorventes de osso (KITAURA et al, 2020).

Os osteócitos secretam, também, uma variedade de citocinas e moléculas de sinalização, incluindo esclerostina, RANKL, osteoprotegerina (OPG), TNF-α, IL-1β, IL-6, fator de crescimento fibroblástico (FGF) 23 e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF)-1. Todas as substâncias citadas exercem papéis fundamentais sobre o osteócito, células ósseas e células do sistema imunológico presente no osso (OMI & MISHINA, 2022). A inflamação é relatada como um fator que afeta a sobrevivência e atividade dos osteócitos. Osteócitos apoptóticos sinalizam a necessidade de secretar moléculas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, como RANKL, proteína essencial

na reabsorção óssea. Dessa forma, é recebida a informação sobre os osteoclastos de reabsorção óssea e, consequente, a reabsorção óssea (KITAURA et al., 2020).

Com base em hipóteses para fisiopatologia da OMRM (Osteonecrose dos Maxilares Relacionada a Medicamentos). AGHALOO et al. mencionam o aumento da reabsorção óssea, como causa do crescente número de RANKL ou uma diminuição da OPG (osteoprotegerina). Diante de estados cancerígenos, células tumorais liberam citocinas e fatores de crescimento que, por sua vez, estimulam liberação de RANKL pelos osteoblastos, provocando, assim, o aumento de reabsorção óssea e crescimento das células tumorais (SIMS & MARTIN, 2019).

2.2 Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são medicamentos que atuam no metabolismo ósseo, inibindo a atividade osteoclástica, responsável pela reabsorção óssea. Consequentemente, deve-se ocorrer a diminuição da absorção óssea e o reforço da densidade mineral da região. Esses fármacos são frequentemente utilizados no tratamento de osteoporose e em outras condições que afetam a saúde óssea, como a doença de Paget e algumas neoplasias (VARONI et. al., 2021).

De acordo com a pesquisa feita por DIOGUARDI et al. o mecanismo de ação dos bisfosfonatos se dá através de sua alta afinidade pelo cálcio e forte ligação aos cristais de hidroxiapatita, inibindo a reabsorção óssea e promovendo a apoptose dos osteoclastos. Por conta da alta adesão à matriz óssea, o bisfosfonato é capaz de se manter no organismo por muito tempo, mesmo após a interrupção do tratamento. VARONI et al. citam que o uso prolongado de bisfosfonatos pode levar a efeitos adversos importantes devido à inibição intensa e sustentada da remodelação óssea, um processo essencial para a renovação e manutenção da qualidade do tecido ósseo. Ao suprimir de forma crônica a atividade dos osteoclastos, os bisfosfonatos impedem não apenas a reabsorção, mas também reduzem indiretamente a formação de novo osso, favorecendo o acúmulo de tecido envelhecido e com micro danos estruturais. Esse osso, embora mais denso, torna-se mais frágil e suscetível a fraturas atípicas. Além disso, em regiões com alta remodelação, como os maxilares, a combinação de trauma local, infecção e remodelação óssea comprometida pode desencadear a osteonecrose dos maxilares (BRZARK et. al., 2023).

Os bisfosfonatos são classificados em dois grupos principais, com base em sua estrutura química e mecanismo de ação: bisfosfonatos não nitrogenados ou nitrogenados (LEE et al., 2021). O grupo não nitrogenado atua no interior dos osteoclastos levando a apoptose celular, tendo efeito diminuído e mais lento quando transformados em análogos de ATP não funcionais devido a dependência da atividade intracelular ativa do osteoclasto. São eles conhecidos como Etidronato e Clodronato, contudo, por possuírem baixa potência, têm sido menos utilizados. Enquanto os nitrogenados, grupo com maior destaque atualmente, Alendronato e Zoledronato, atuam inibindo uma proteína do

osteoclasto, farnesil pirofosfato sintase (FPPS), o que impede o funcionamento da célula, gerando apoptose em seguida. É um medicamento mais forte e mais duradouro por permanecer por tempo prolongado no organismo (BRZARK et. al., 2023).

Sendo assim a administração intravenosa de bisfosfonatos, especialmente em pacientes oncológicos, leva a supressão mais intensa do metabolismo ósseo, lesões mais extensas e multifocais, pior prognóstico e maior número de reoperações, além da necessidade de monitoramento mais intensivo e intervenção cirúrgica precoce. Logo, o bisfosfonato intravenoso, apesar de ser administrado por menos tempo, causa maior supressão da remodelação óssea, mais inflamação e lesões mais complexas, exigindo mais cirurgias e tendo pior prognóstico. Já, os bisfosfonatos orais, embora também possam causar osteonecrose com uso prolongado, apresentam uma resposta terapêutica mais favorável e menor taxa de recidiva (LEE et al., 2021).

2.3 Osteonecrose

De acordo com a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, a osteonecrose induzida por medicamentos é atualmente uma condição estabelecida, definida pela exposição óssea que pode ser sondada através de uma fístula(s) intra ou extraoral(ais) na região maxilofacial, que persiste por mais de 8 semanas, ausência de história de radioterapia ou metástases ósseas na mandíbula e histórico de uso atual ou prévio de agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos. A osteonecrose pode apresentar uma variedade de manifestações clínicas: osso exposto na cavidade oral, dor difusa na mandíbula, edema, purulência, dentes móveis, fístula (intra ou extraoral), sinusite, fratura patológica, alterações sensoriais e deformidade maxilofacial (BYRNE et.al., 2024). A mandíbula é mais comumente afetada do que a maxila e sua extensão tanto para a mandíbula quanto maxila pode resultar em grandes regiões necróticas expostas do osso, com déficit sensorial associado, fratura patológica ou fístula oroantral em estágios avançados (LEE et.al., 2021).

A osteonecrose dos maxilares é classificada em estágios clínicos progressivos conforme a gravidade do quadro (TEOFILO et.al., 2021). No estágio 0, não há exposição óssea, mas o paciente pode apresentar sintomas inespecíficos, como dor ou alterações radiográficas sugestivas. No estágio 1, observa-se osso exposto e necrótico na cavidade oral, porém sem dor ou sinais de infecção. Já o estágio 2 é caracterizado por osso exposto associado a sintomas de dor e sinais clínicos evidentes de infecção, como edema, eritema e supuração. No estágio 3, a necrose é extensa, podendo envolver estruturas adjacentes, como seios maxilares e borda mandibular, com complicações como fístulas, fraturas patológicas e comunicações orais anormais. Essa classificação é fundamental para orientar o tratamento e monitorar a evolução clínica dos pacientes em uso de bisfosfonatos (LEE et.al., 2021).

A patogênese da osteonecrose induzida por bisfosfonatos ainda é incerta, porém sabe-se que é multifatorial. Diversas hipóteses foram levantadas, sendo as mais prevalentes: inibição da

remodelação óssea, inflamação ou infecção (permite mais suscetibilidade da doença se desenvolver gerando degradação tecidual), (LEE et.al., 2021). Além disso, há o fator da inibição da angiogênese, os bisfosfonatos (especialmente os nitrogenados como o zoledronato) possuem efeitos antiangiogênicos, reduzindo a formação de novos vasos sanguíneos, o que leva à isquemia óssea, favorecendo a necrose (BYRNE et.al., 2024).

O diagnóstico dessa condição é essencialmente clínico, associando ao histórico medicamentoso, características clínicas citadas anteriormente e exclusão de outras causas (OKAWA et.al., 2021). Inclui-se anamnese, exame físico e complementar com exames de imagem como radiografias panorâmicas, que revelam áreas de esclerose óssea, sequestros ou alterações ósseas não específicas. Em casos mais complexos, a tomografia computadorizada de feixe cônico (CBCT) é útil para avaliar melhor a extensão da lesão. A ressonância magnética pode ser utilizada para investigar o envolvimento dos tecidos moles e a presença de inflamação ao redor do osso necrosado. Contudo, a realização de biópsias deve ser evitada, pois o trauma local pode piorar o quadro de necrose somente é indicada em situações em que se suspeita de outras patologias, como neoplasias (RUGGIERO et al., 2022).

Segundo BYRNE et al. a abordagem terapêutica irá depender do estágio da doença, das condições sistêmicas do paciente e da resposta clínica ao manejo inicial, e por ser um tratamento multifatorial, deve-se controlar o processo infeccioso, reduzindo o progresso da necrose e promovendo a cicatrização tecidual. Em estágios pouco avançados é indicado uma conduta menos agressiva, com uso de antibióticos, enxaguantes antimicrobianos e visitas odontológicas regulares. Pode-se também associar à uma terapia coadjuvante com alguns medicamentos além de fotobiomodulação e ozonoterapia, que tem apresentado um futuro promissor. Em casos mais avançados ou que não obtiveram sucesso em uma abordagem menos invasiva, a indicação seria de tratamento cirúrgico, como debridamento, sequestrectomia, alveoloplastia até ressecções segmentares (OKAWA et.al., 2021).

4. DISCUSSÃO

A análise integrada dos artigos revisados permite observar que o desenvolvimento, o prognóstico e a resposta terapêutica da osteonecrose induzida por medicamentos variam substancialmente conforme a via de administração dos medicamentos, as características do paciente, e a abordagem terapêutica aplicada (RUGGIERO et al., 2022).

Segundo BOLAMPERTI, VILLA & RUBINACCI, o osso é um tecido altamente dinâmico, cuja renovação depende da ação integrada de osteoclastos, osteoblastos e, sobretudo, osteócitos. Fatores

como a supressão da atividade osteoclástica, disfunções na rede de osteócitos e alterações na vascularização são fundamentais para a gênese da osteonecrose.

Um estudo guiado por LEE et al. visou comparar bifosfonatos administrados por via oral e por via intravenosa. 278 pacientes foram divididos em dois grupos, um com uso de bisfosfonatos por via oral (n = 251) e por via intravenosa (n = 27). De acordo com os exames laboratoriais realizados, pode-se concluir que os medicamentos de via intravenosa suprimem mais fortemente o *turnover* ósseo (remodelação) porém induzem um processo inflamatório mais severo. Houve uma análise comparativa robusta entre os efeitos clínicos dos bisfosfonatos orais e intravenosos. Observou-se que pacientes com bisfosfonatos intravenosos (ex: zoledronato) desenvolveram a osteonecrose com menor tempo de uso (31,4 meses) em comparação aos bisfosfonatos orais (53,1 meses). As lesões no grupo intravenoso foram mais extensas, multifocais e exigiram mais cirurgias e teve maior taxa de recidiva pós-operatória (44,4% contra 15,5% orais). Esses achados são coerentes com a farmacocinética do medicamento, devido a via intravenosa conferir maior biodisponibilidade óssea e supressão metabólica mais intensa, explicando a agressividade clínica observada (LEE et al., 2021).

Exame	**Oral BP**	**IV BP**
CTX (reabsorção óssea)	189 pg/mL	134 pg/mL
CRP (inflamação aguda)	1.01 mg/dL	2,13 mg/dL
ESR (inflamação crônica)	40,9 mm/h	49,3 mm/h

Tabela 1 - Achados laboratoriais; Adaptado de Lee et. al, 2021.

Sendo assim a administração intravenosa de bisfosfonatos, especialmente em pacientes oncológicos, leva a supressão mais intensa do metabolismo ósseo, lesões mais extensa e multifocais, pior prognóstico e maior número de reoperações, além da necessidade de monitoramento mais intensivo e intervenção cirúrgica precoce. Logo, o bisfosfonato intravenoso, apesar de ser administrado por menos tempo, causa maior supressão da remodelação óssea, mais inflamação e lesões mais complexas, exigindo mais cirurgias e tendo pior prognóstico. Já, os bisfosfonatos orais, embora também possam causar osteonecrose com uso prolongado, apresentam uma resposta terapêutica mais favorável e menor taxa de recidiva (LEE et al., 2021).

Quadro comparativo: Bisfosfonatos Orais X Intravenosos em casos de Osteonecrose

Critério	BP Oral	BP Intravenoso (IV)
Número de pacientes	251 (90,3%)	27 (9,7%)
Idade média	75 anos	64 anos
Sexo feminino	96,4%	70,4%
Fármaco mais usado	Alendronato (semanal)	Zoledronato (mensal)
Acometimento ósseo	Mandíbula (64,1%) Maxila (28,4%)	Mandíbula (59,3%) Ambos (22,2%)
Tipo de tratamento inicial	Antibióticos	Cirúrgico
Padrão de cicatrização	Bom	Ruim

Tabela 2 - Características da lesão e resultados do tratamento Adaptado de Lee et. al, 2021.

Quanto ao tipo de conduta terapêutica, houveram divergências entre os autores. TEOFILO et.al. confirmaram que, historicamente, tratamentos cirúrgicos como a sequestrectomia e osteoplastia têm taxas de sucesso superiores a 85%, enquanto abordagens conservadoras limitadas alcançam até 20% de eficácia. No entanto, VARONI et. al. desafiam parcialmente essa visão, demonstrando que uma abordagem combinada (terapia antibiótica intensa seguida de cirurgia minimamente invasiva) alcançou taxas de cura clínica superiores a 88%, com sustentação a longo prazo em 92% dos casos. Contudo, a taxa de recorrência em pacientes oncológicos tratados com zoledronato permaneceu elevada (30,4%), demonstrando a necessidade de protocolos individualizados conforme o perfil do paciente e do agente utilizado.

Essas divergências na literatura destacam a importância de uma abordagem personalizada para o manejo das osteonecrose medicamentosa, levando em consideração tanto as características específicas de cada caso quanto às melhores práticas baseadas nas evidências apresentadas. Embora haja consenso sobre a necessidade de tratamento rápido e eficaz, a escolha das intervenções deve ser cuidadosamente considerada, e futuros estudos e pesquisas são necessários para estabelecer diretrizes mais claras e padronizadas, conforme o possível (TEOFILO et.al., 2021).

5. CONCLUSÃO

A presente revisão de literatura sobre osteonecrose induzida por bisfosfonatos revela a grande complexidade e a necessidade do entendimento tanto da doença quanto dos medicamentos que a causam, além de diagnóstico e tratamentos abrangentes multidisciplinares. Além disso, a implementação de protocolos preventivos, acompanhamento odontológico rigoroso antes e durante a terapia medicamentosa, e a conscientização dos profissionais de saúde sobre os fatores de risco são fundamentais para reduzir a incidência da doença. Ainda são necessários estudos clínicos de longo prazo para otimizar as estratégias terapêuticas e aprofundar a compreensão da fisiopatologia envolvida, visando à melhores desfechos clínicos e à qualidade de vida dos pacientes acometidos.

REFERÊNCIAS

1. RIBEIRO GH, Chrun ES, Dutra KL, Daniel FI, Grando LJ. Osteonecrosis of the jaws: a review and update in etiology and treatment. Braz J Otorhinolaryngol. 2018;84:102---8, 2019

2. DIOGUARDI M, Spirito F, Alovisi M, Aiuto R, Garcovich D, Crincoli V, Ballini A, Caloro GA, Lo Muzio L. Location and Gender Differences in Osteonecrosis of the Jaws in Patients Treated with Antiresorptive and Antineoplastic Drugs Undergoing Dentoalveolar Surgical, Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. JClin Med 2023; 12: 3299.

3. BYRNE et al. European Journal of Medical Research (2024) 29:402 https://doi.org/10.1186/s40001-024-01912-6

4. AGHALOO T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015 Nov;27(4):489-96. doi: https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26412796; PMCID: PMC4908822.

5. YAROM, Noam et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline, 2019. Journal Of Clinical Oncology. DOI https://doi.org/10.1200/JCO.19.01186.

6. BOLAMPERTI, VILLA & RUBINACCI; Bone remodeling: an operational process ensuring survival and bone mechanical competence. Springer Nature (2022) https://doi.org/10.1038/s41413-02200219-8.

7. KIM Jm, Lin C, Stavre Z, Greenblatt MB, Shim JH. Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis. Cells. 2020 Sep 10;9(9):2073. doi: https://doi.org/10.3390/cells9092073. PMID: 32927921; PMCID: PMC7564526.

8. MIZOGUCHI T, Ono N. The diverse origin of bone-forming osteoblasts. J Bone Miner Res. 2021 Aug;36(8):1432-1447. doi: https://doi.org/10.1002/jbmr.4410.Epub 2021 Jul 12. PMID: 34213032; PMCID: PMC8338797.

9. KITAURA, Hideki et al., Osteocyte-Related Cytokines Regulate Osteoclast Formation and Bone Resorption, 2020. International Journal of Molecular Sciences; doi: https://doi.org/10.3390/ijms21145169

10. OMI, Maiko; MISHINA, Yuji. Roles of osteoclasts in alveolar bone remodeling, 2022; published by Wiley Periodicals LLC. https://doi.org/10.1002/dvg.23490

11. SIMS, A Natalie & MARTIN, John. Osteoclasts Provide Coupling Signals to Osteoblast Lineage Cells Through Multiple Mechanisms, 2019. Published by Annual Reviews; https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119034425

12. VARONI, E.M.; Lombardi, N.; Villa, G.; Pispero, A.; Sardella, A.; Lodi, G. Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. Antibiotics 2021, 10, 195. https://doi.org/10.3390/antibiotics10020195

13. BRZARK Lon˘car; Horvat, Aleksijevi ć , L.; Vindiš, E.; Kordi ́c, I.; Grani ́c, M.; Vidovi ́c Juras, D.;Andabak Rogulj, A. Osteonecrosis of the Jaw. Dent. J. 2023, 11, 23. https://doi.org/10.3390/dj11010023

14. LEE, Seung; CHOI, Young-So; BAE, Su-Min; KWON, Geon-Tae; Characteristics of patients with osteonecrosis of the jaw with oral versus intravenous bisphosphonate treatment. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery (2021) 43:24; https://doi.org/10.1186/s40902-021-00310-w

15. BYRNE et al. European Journal of Medical Research (2024) 29:402 https://doi.org/10.1186/s40001-024-01912-6

16. OKAWA, Kondo et al. Mechanism of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) revealed by targeted removal of legacy bisphosphonate from jawbone using competing inert hydroxymethylene diphosphonate (2022): https://doi.org/10.7554/eLife.76207

17. RUGGIERO et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws - 2022 Update. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons J Oral Maxillofacial Surgeons 80:920-943, 2022. https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008

18. TEOFILO et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: a literature review. Brazilian Journal of Case Reports (2021); ISSN: 2763-583X. doi:10.52600/2763-583X.bjcr.2021.1.4.190-198.

19. ELGAZ et al. Mesenchymal stromal cells for osteonecrosis. Journal of Translational Medicine (2020) 18:399 https://doi.org/10.1186/s12967-020-02565-9

20. WANG et al. Mechanical regulation of bone remodeling (2022); Springer Nature. https://doi.org/10.1038/s41413-022-00190-4

.