

A RELAÇÃO ENTRE O USO DOS BIFOSFATOS E O DESENVOLVIMENTO DE OSTEONECROSE DOS OSSOS MAXILARES

**Kétlin Fagundes Teixeira¹; Nathalia Baldicera Lopes²; Nathalia Lucca³
Felipe Flores⁴;**

RESUMO

Os bisfosfonatos são uma classe de medicamentos responsáveis por prevenir a diminuição da densidade óssea, atuam no metabolismo ósseo em pacientes com doenças que causam fragilidade óssea, como por exemplo doença de Paget, osteoporose, hipercalcemia associada a neoplasias malignas, metástases ósseas e mieloma múltiplo. O corpo absorve o tecido ósseo através de células denominadas osteoclastos e o regenera. Mas, em algumas doenças como a osteoporose, a nova criação óssea não acompanha a remoção da camada óssea anterior realizada. Esse problema pode favorecer o paciente a apresentar fraturas ósseas. Desde 2003, vários estudos vêm sendo abordados sobre a relação entre o uso dos bifosfonatos e maior chance de ocorrência de osteonecrose dos maxilares, que pode se instalar espontaneamente ou após exodontias, uso de próteses, doenças periodontais e infecções dentais. Até o presente momento, nenhum tratamento foi capaz de reverter 100% um caso de osteonecrose. A prevenção é a melhor forma de tratamento.

Palavras-chave: Necrose avascular, mandíbula, maxila, disfosfonatos, osteoporose.

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde

1. INTRODUÇÃO

Os bisfosfonatos formam uma classe de elementos químicos que agem como inibidores da reabsorção óssea. São análogos sintéticos da substância endógena denominada de ácido pirofosfórico, um antirreabsortivo natural presente no organismo. Estes medicamentos são os principais indicados para pacientes com doenças que afetam o metabolismo ósseo por agirem sobre a enzima farnesil difosfato sintase inibindo-a, causando uma série de alterações citoesqueléticas, reduzindo a capacidade de reabsorção óssea dos osteoclastos e induzindo a apoptose dessas células. Ou seja, agem diminuindo o processo de reabsorção e aumentando a massa óssea em pacientes com doenças metabólicas, como a doença de Paget, osteoporose, osteogênese imperfeita, displasia fibrosa, mieloma múltiplo, bem como no controle de metástases, reduzindo a dor e o risco de fraturas.

A relação entre o uso dos bisfosfonatos e osteonecrose dos maxilares foi descrita pela primeira vez por Marx (2003), que relatou uma série de 36 casos em que os pacientes estavam em tratamento com *bisfosfonatos* e tiveram exposições ósseas dolorosas em maxila. A osteonecrose é caracterizada como a incapacidade do tecido afetado de se reparar e se remodelar.

A etiopatogenia da doença ainda é discutida na literatura, mas se sabe que corrobora para a gênese da osteonecrose (Salvatore L, 2014) exposição a fatores desencadeantes, normalmente associados a condições bucais como extrações dentárias, cirurgias orais com manipulação óssea, próteses mal adaptadas e doenças periodontais prévias. Ainda, o elevado consumo de álcool e fumo, uso de glicocorticoides e comorbidades sistêmicas preexistentes podem contribuir para o desenvolvimento dessa lesão.

Sabe-se que o uso de bisfosfonatos intravenosos usados em pacientes oncológicos representam um perigo maior para o surgimento do problema do que aqueles utilizados de forma oral em pacientes com osteoporose. Mas, também, o surgimento de problemas de osteonecrose pode depender do tempo de uso do fármaco.

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) classifica a osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) em quatro estágios (0, I, II e III)

com recomendações terapêuticas específicas para cada um dos estágios descritos. No estágio 0, em que não há evidência clínica de osso necrótico, a conduta é apenas com manejo sistêmico. Nos estágios I e II, o tratamento preconizado inicialmente é conservador e tem como objetivo principal a preservação da qualidade de vida, a atenuação dos quadros de dor e infecções e a prevenção do surgimento de novas áreas necróticas, incluindo o uso de enxaguatórios bucais com soluções antibacterianas e/ou antibioticoterapias. O estágio III deve ser tratado por meio de abordagem cirúrgica, incluindo debridamento e/ou ressecção do osso infectado. (LACERDA JCT, et al. 2017) Entretanto, os casos de osteonecrose podem não responder aos tratamentos convencionais acima citados.

Por isso, o tratamento da osteonecrose associada aos bifosfonatos (OAB) é bastante variado, controverso e desafiador e nenhum tratamento 100% efetivo tem sido proposto até o momento. (BODEM et al. 2016). Como a condição é de difícil manejo, a atuação preventiva para os pacientes que apresentam risco é de fundamental importância. Os estudos tem defendido que a manipulação cirúrgica da área necrótica, quando indicada, deve se ater à sequestrectomia e/ou desbridamento ósseo conservador ao invés de se tentarem cirurgias mais radicais, com grandes descolamentos teciduais. (LACERDA JCT, et al. 2017).

O objetivo deste artigo é apresentar o principal papel dos bisfosfonatos no metabolismo ósseo, de que forma essa interação pode acabar resultando em osteonecrose dos maxilares, quais os pacientes que estão em maior risco de desenvolver o problema e quais as condutas que se devem seguir em cada caso, bem como o importante papel do odontólogo na prevenção e manejo do problema.

2. METODOLOGIA

Esse estudo é resultante do processo de levantamento e análise do que já foi publicado sobre o tema, realizado através da revisão dos artigos em português e inglês disponíveis na literatura, no portal SCIELO, GOOGLE ACADEMICO e PUBMED.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O tecido ósseo possui células responsáveis pelo seu metabolismo: os osteoblastos formam os ossos por deposição de materiais protéicos na matriz, levando à mineralização; os osteoclastos fazem a reabsorção óssea, essas células destroem a matriz sempre que o osso precisa ser remodelado e os osteócitos, encontram-se localizados profundamente nas fibras protéicas da matriz óssea estando envolvidos na homeostase do cálcio plasmático. A manutenção da matriz é feita pelos osteócitos, a sua morte promove a reabsorção da matriz pela atividade dos osteoclastos, seguida pelo reparo ou remodelação do tecido ósseo pelos osteoblastos. Esse processo é chamado de metabolismo ósseo e é essencial para o correto equilíbrio do organismo. Entretanto, em algumas doenças ósseas o corpo não consegue manter o metabolismo ósseo em pleno equilíbrio. Dessa forma, os bisfosfonatos (BP's) tornaram-se uma alternativa para o tratamento de doenças onde há uma excessiva atividade dos osteoclastos, ou seja, aumento da reabsorção óssea normal, incluindo doença de Paget, hipercalcemia maligna, osteoporose e doença metastática e osteolítica.

Os BP's foram descobertos em 1969, quando eram chamados de difosfonatos, os quais são similares ao pirofosfato inorgânico (PPI). Os bisfosfonatos inibem a reabsorção óssea por adsorção seletiva às superfícies minerais e subsequente internalização por osteoclastos de reabsorção óssea, onde interferem em vários processos bioquímicos (Russell, 2007). São divididos em dois grupos: aqueles que portam nitrogênio (incluindo pamidronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato) e os biofosfatos que não portam nitrogênio (como etidronato e clodronato).

O alvo principal dos bisfosfonatos é a *farnesil pirofosfato sintase* (FPPS) dentro dos osteoclastos, e a estrutura cristalina desta enzima recentemente elucidada revela como os BPs se ligam e inibem, no sítio ativo, por meio de seus átomos de nitrogênio, a atividade dos osteoclastos.

Os biofosfonatos são administrados por duas vias: intravenosa e oral. Por via oral, apenas uma pequena porcentagem de moléculas se ligam à hidroxiapatita do tecido ósseo, são usados em osteopenia, osteoporose, doença de Paget e osteogênese imperfeita em crianças. Já por via intravenosa, mais utilizados em

pacientes com carcinoma de mama e próstata, cinquenta por cento das moléculas irão desempenhar sua função, ou seja, a via de administração potencializa a droga.

De acordo com a Associação Americana de Cirurgiões Bucomaxilofaciais (AAOMS), a Osteonecrose da Mandíbula Associada ao Bisfosfonato, se refere a exposição de osso na região maxilofacial persistente por mais de 8 semanas em indivíduos que fazem uso de bisfosfonatos e não foram submetidos à radiação. Devido à sua afinidade pela hidroxiapatita, esses medicamentos são rapidamente dirigidos aos ossos e se acumulam com o passar do tempo. Bifosfonatos contendo nitrogênio são mais potentes e oferecem maiores riscos de osteonecrose que os não nitrogenados

O risco de osteonecrose avascular dos maxilares existe, variando de 0,8% a 12%. (Passeri et al. 2011). A ocorrência é mais frequentemente relacionada ao uso intravenoso, mensal e por um período maior que 3 anos. O uso dos BFT nessas condições é mais comum no tratamento da hipercalcemia secundária a tumores malignos; das metástase ósseas de câncer de mama, próstata e pulmão e das doenças osteolíticas, como o mieloma múltiplo. Para o desenvolvimento da osteonecrose, se compararmos os bisfosfonatos utilizados por via oral como o alendronato, seria necessário um tempo de uso do fármaco de quatro anos a seis meses, em média, para seu desenvolvimento, enquanto a administração intravenosa de zoledronato, por um período superior a um ano e meio, já existe risco de desenvolvimento do problema.

Conforme pesquisa, um controle australiano estima a incidência em pacientes com uso semanal de alendronato variando de 0,01% a 0,04%. Entre 13 mil pacientes de uma seguradora americana, que fazem uso de BFT oral por longo tempo, a prevalência foi de 0,06% ou 1:1.700 pacientes. O uso oral é mais comum no tratamento de osteoporose. Apesar do risco para desenvolvimento da osteonecrose ser em média 5 vezes menor em pacientes que fazem o uso da medicação oral, esse risco ainda existe. Um estudo em questão utilizou mais de 500 mil pacientes, especificamente mulheres após a menopausa (entre a sexta e a sétima década de vida), que utilizavam medicação oral com bisfosfonatos, sendo percebido que o risco deste grupo apresentar osteonecrose de maxilares aumentava

em 6 vezes comparado às pessoas que nunca haviam tomado o medicamento. Apesar das comprovações na relação entre bisfosfonatos e a osteonecrose, há um estudo que demonstra uma incidência um pouco mais baixa utilizando um outro medicamento, o Bevacizumab. Neste, a ocorrência permaneceu entre 0,3% a 0,4% em uma análise com 3560 pacientes, demonstrando que, não necessariamente, todos os medicamentos que utilizam bisfosfonatos irão apresentar grandes reações.

Os processos envolvidos quanto a patogênese da osteonecrose ainda não são completamente claros. A presença do nitrogênio na formulação do medicamento confere a característica de difícil metabolização dos bisfosfonatos, levando ao acúmulo nos ossos e uma ação prolongada. Estudos mostram duas possíveis teorias que explicam o mecanismo de surgimento de um quadro de osteonecrose: inibição da remodelação óssea e inibição da angiogênese capilar.

Com relação a inibição da remodelação, a produção, distribuição e apoptose das células ósseas é diminuída com o uso prolongado dos bisfosfonatos provocando danos persistentes na integridade óssea, acumulando-os e, por consequência, resultando em uma estrutura com baixa competência biomecânica. Nesse caso, os osteoclastos têm sua atividade reduzida, não reabsorvendo a matriz mineral oriunda da apoptose dos osteoblastos e osteócitos. A ineficiência ou, em alguns casos, até

mesmo inexistência deste fenômeno inviabiliza a liberação de citocinas da proteína morfogenética óssea (BMP) e do fator de crescimento, responsável pela indução da

diferenciação das células mesenquimais, tornando os túbulos responsáveis pela passagem de vasos sanguíneos e células nervosas, acelulares e necróticos.

Com relação a inibição da angiogênese capilar, sugere-se que, a partir da utilização dos bisfosfonatos, principalmente o pamidronato e o ácido zoledrônico, inibe-se a angiogênese capilar, responsável pelo desenvolvimento de novos vasos sanguíneos, acarretando diminuição na formação de túbulos capilares e retração do fator de crescimento endotelial. Sem um fornecimento de sangue adequado, partes do osso podem morrer, sendo difícil curar a infecção dessas áreas de osso

necrótico, pois as células que combatem infecções naturais do corpo e os antibióticos não conseguem alcançar essa região.

Conforme discutido previamente, a etiopatogenia da osteonecrose dos maxilares associada ao uso dos bisfosfonatos até o momento permanece incerta. Alguns fatores predisponentes para o seu desenvolvimento são citados na literatura, incluindo o tipo de medicamento usado, a via de administração, o tempo de utilização do medicamento, a administração concomitante a outros fármacos, a presença de doenças sistêmicas, e, também, a realização de procedimentos cirúrgicos intrabucais. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose estão procedimentos odontológicos invasivos como, por exemplo, a extração dentária prévia, onde ocorre a manipulação de tecido ósseo; a presença de exostoses ósseas (tórus lingual e tórus palatino); próteses mal adaptadas e presença de problemas periodontais. Ainda, o elevado consumo de álcool e fumo, uso de glicocorticoides e comorbidades sistêmicas preexistentes podem contribuir para o desenvolvimento dessa lesão.

O diagnóstico de osteonecrose maxilar associada a bisfosfonatos é definido a partir das seguintes características: tratamento atual ou anterior com bisfosfonatos e o aparecimento de osso exposto na região maxilofacial, que persisti por mais de 8 semanas. O risco de desenvolver esta patologia em pacientes que recebem bisfosfonatos intravenosos é significativamente maior do que quando administrados por via oral e a potência e dose de bisfosfonatos podem estar relacionadas ao início da osteonecrose. Um levantamento realizado em ratos de laboratório, apresentou que o uso oncológico dos bisfosfonatos, muito comumente endovenoso, possui uma prevalência ainda maior de osteonecrose, principalmente quando há presença de inflamações orais (mesmo as que não são relacionadas com cirurgia bucal) que, segundo a pesquisa, seriam facilitadores do processo de necrose, algo visualizado em ratos que também tinham periodontite. Entretanto, observações indicam que extrações dentárias são um fator determinante para a ocorrência de osteonecrose em 67% dos casos, visto que uma revisão de 114 casos analisados na Austrália mostrou que 73% dos casos ocorreram após as extrações. A frequência em pacientes com osteoporose foi de 0,01% - 0,04% e se ocorreu a extração dental foi

de 0,9% - 0,34%. Em pacientes com metástases ósseas a incidência foi de 0,33% - 1,15% e após extrações foi de 6,7% - 9,1%.

Diferentemente da maioria dos casos em que a osteonecrose é desencadeada por um procedimento cirúrgico intraoral, um relato de caso publicado, recentemente, o paciente fazia uso de ácido zolendrônico (Zometa®) durante 25 meses, na dose de 4 mg por 4 semanas, para tratamento de metástase causadas por um câncer de próstata e, também, fazia uso de uma PPR apoiada em mucosa, o que desencadeou o surgimento da osteonecrose.

O estudo de Kim (2019) conclui que os pacientes que utilizam próteses e bisfosfonatos têm o dobro de chances de desenvolverem osteonecrose, associado a isso, as altas doses ou o uso prolongado dos bisfosfonatos nesses pacientes também aumenta o risco de desenvolvimento da osteonecrose. Ademais, com essa exposição do osso e a falta de higienização a microbiota oral migra para a área exposta promovendo infecção e colaborando ainda mais para o desenvolvimento da doença.

Vescovi et. al. (2011), em seu estudo de 567 casos, relatou que somente 21 pacientes (3,7%) desenvolveram osteonecrose desencadeados pelo trauma de uma prótese. Em 180 casos (31,8%), nenhum evento precipitativo foi identificado e, em 4 casos (2,0%), a osteonecrose estava associada com doença periodontal avançada. No grupo de pacientes que apresentaram osteonecrose desencadeada por procedimentos cirúrgicos (362 pacientes), 361 (63,8% do total de pacientes) ocorreram após exodontia e, apenas, um caso ocorreu após a instalação de implante.

As comorbidades como a diabetes, a obesidade, baixa concentração de hemoglobina e diálise renal também têm sido considerados fatores de risco para o desenvolvimento da osteonecrose dos maxilares em pacientes que usam bisfosfonatos. A diabetes é apontada pelos autores Assouline-Dayana et al. (2002); Mariotti (2008); Izotti et al. (2013) como fator de risco para desenvolvimento da osteonecrose, devido às alterações vasculares. É possível que cofatores como o diabetes e a corticoterapia desempenhem papel fundamental no desenvolvimento da osteonecrose em usuários de alendronato. Por outro lado, o efeito mais significativo

dos corticosteroides no tecido ósseo é a inibição da formação óssea, corticosteróides podem, inclusive, causar algum tipo de dano a mucosa oral de forma consistente, ou reduzir a capacidade imunológica do paciente, sendo, talvez, um fator facilitador para a osteonecrose.

Além dos fatores de risco sistêmicos e locais também devem ser checados hábitos como fumo. Segundo AssoulineDayan et al. (2002) o fumo do cigarro é uma mistura extremamente complexa de mutagênicos que representam um fator de risco para uma variedade de doenças. O efeito direto do fumo no vaso sanguíneo pode contribuir significativamente para a osteonecrose dos maxilares. Na verdade, a fumaça aumenta a vasoconstrição e trombose no osso, levando a estados isquêmicos que podem estar subjacentes a fisiopatologia da osteonecrose.

Quanto aos procedimentos odontológicos, o uso oral de BFT não é tão crítico para o risco de osteonecrose avascular dos maxilares. Dessa forma, cirurgias orais eletivas não são contraindicadas, mas o paciente deve estar consciente do risco. Se as condições sistêmicas permitirem, deve-se considerar a interrupção dos BFT orais por um período de 3 meses antes e 3 meses após a cirurgia eletiva, para diminuir o risco de osteonecrose. A osteonecrose em pacientes oncológicos usuários de bisfosfonatos intravenosos pode ser vista, principalmente, pós exodontia ou mesmo de forma espontânea como observado por Marx (2003) e Ruggiero et al. (2004).

A grande maioria dos casos de osteonecrose dos maxilares ocorreu nos pacientes tratados com zoledronato ou pamidronato de forma endovenosa. A American Dental Association (ADA)² e a AAOMS²¹ corroboram que tal risco é dose/tempo-dependente.

A predileção pelos maxilares também não está totalmente elucidada, mas há indícios de que a microbiota oral, juntamente com o estresse mecânico a que são submetidos os ossos gnáticos durante a função, fazem com que micro danos fisiológicos ocorram na cavidade oral.

O tratamento da osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos é bastante desafiador, visto que até o presente momento, nenhum tratamento totalmente efetivo foi proposto. O principal objetivo do tratamento nos pacientes que apresentam a doença em estágio inicial visa preservação da

qualidade de vida, controle da dor e infecção e evitar o surgimento de novas áreas necróticas. Atualmente, as técnicas mais empregadas no tratamento da osteonecrose, dependendo de cada caso, são desbridamento local e sequestrectomia conservadora.

4. CONCLUSÃO

A osteonecrose dos maxilares está frequentemente relacionada aos pacientes que fazem o uso de bisfosfonatos de forma endovenosa, e apesar de menos frequente, mas possível, a pacientes que fazem uso dos bisfosfonatos de forma oral. Atualmente, a melhor forma de evitar o desenvolvimento da doença é prevenindo o seu surgimento, através de uma anamnese detalhada do paciente e sempre que possível antes do tratamento com BFT intravenoso. O paciente deve passar por um exame oral completo, todos os dentes não tratáveis devem ser extraídos, todos os procedimentos dentários invasivos devem ser concluídos e o paciente deve apresentar uma boa saúde periodontal e as próteses devem estar bem adaptadas. Dessa forma, o risco de osteonecrose dos maxilares é diminuído, porém não eliminado. Quando houver necessidade de cirurgia prévia, caso as condições sistêmicas permitam, deve-se adiar o início da utilização dos BFT até a completa cicatrização da mucosa na área operada ou ainda, se possível, até completa reparação óssea.

REFERÊNCIAS

Assouline-Dayana, Y., Chang, C., Greenspan, A., Shoenfeld, Y., & Gershwin, M. E. (2002, October). Pathogenesis and natural history of osteonecrosis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*, v. 32, n. 2, pp. 94-124. WB Saunders.

Bodem JP, Schaal C, Kargus S, Saure D, Mertens C, Engel M, Hoffmann J, Freudlsperger C. Surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw stages II and III. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 121: pp. 367–372, 2016.

Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 966:73-81, Jun 2002. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04204.x. PMID: 12114261.

Chaves, R. A. D. C., Queiroz, T. P., & Faloni, A. P. D. S. Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. *RebraM*, v. 21, n. 2, pp. 66-80, 2018.

de Oliveira, M. A., Martins, F., Asah, D. A., da Silva Santos, P. S., & Gallottini, M. Osteonecrose induzida por bisfosfonatos: relato de caso clínico e protocolo de atendimento/Osteonecrosis induced by bisphosphonates: case study and protocol service. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*, v. 59, n. 1, pp. 43-48, 2014.

Germano, V. E., de Medeiros, A. M. G., Xavier, C. M. R., Fonseca, D. A. M., & de Lima, E. L. F. USO DE BISFOSFONATOS E A OCORRÊNCIA DA OSTEONECROSE DOS MAXILARES: UMA REVISÃO DE LITERATURA. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, v. 18, n. 2, pp. 127-134, 2020.

Izzotti A, Menini M, Pulliero A, Dini G, Cartiglia C, Pera P, et al. Biphosphonates-associated osteonecrosis of the jaw: the role of geneenvironment interaction. *J Anterior Med Hyg*, v. 54, n. 3, pp. 138-45, 2013.

Júnior, A. A. C. P. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *CEP*, v. 31, n. 1, pp. 404-07, 2017.

KIM, M. S. et al. Immediate reconstruction of mandibular defect after treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) with rhBMP-2/ACS and miniplate: Review of 3 cases. *Int J Surg Case Rep*, v. 66, p. 25-29, 2020. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.11.038.

Lacerda JCTL, Júnior ABCP, Macedo LM, Moreira LIR, Alves JFCS. Osteonecrose dos Maxilares Associada ao uso de Bisfosfonatos. *Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-Fac*, v. 17, n. 1, pp. 40-45, 2017.

Manfredi, M.; Merigo,E.; Guidotti,R.; Meleti,M.; Vescovi,P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int. J.Oral Maxillofac. Surg*, v. 40, n. 3, pp. 277–284, 2011.



Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 61:1115-7, 2003.

Mariotti A. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ*. V. 72, n. 8, pp. 919-29, 2008.

Passeri, Luis Augusto, Bértolo, Manoel Barros e Abuabara, Allan. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n. 4, pp. 404-407, 2011. Disponível em: <>. Epub 11 Jul 2011. ISSN 1809-4570

Ruggiero, S. L., Mehrotra, B., Rosenberg, T. J., & Engroff, S. L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, v. 62, n. 5, pp. 527-534, 2004.

Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics*, 119 Suppl 2:S150-62, Mar 2007. doi: 10.1542/peds.2006-2023H. PMID: 17332236

Salvatore L, Thomas B, Fantasia J, Aghaloo T, O’Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Update. *J Oral Maxillofac Surg*; 72(10):1938-5, 2014.