

FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE LAGOAS

PABLO LINS INTERAMINENSE

**IMPACTO DOS MEDICAMENTOS BIFOSFONATOS NA TERAPIA COM
IMPLANTES DENTÁRIOS: REVISÃO DE LITERATURA**

**RECIFE
2023**

PABLO LINS INTERAMINENSE

**IMPACTO DOS MEDICAMENTOS BIFOSFONATOS NA TERAPIA COM IMPLANTES
DENTÁRIOS: REVISÃO DE LITERATURA.**

Monografia apresentada ao curso de Especialização da Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas, como requisito parcial para conclusão do Curso de Especialização em Implantodontia.

Área de concentração: Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Farias de Medeiros

**RECIFE
2023**

INTERAMINENSE, Pablo Lins.
Impacto dos medicamentos bifosfonatos na terapia
com implantes dentários: revisão de literatura. /
Pablo Lins Interaminense. – 2023.

Orientador: Professor Dr. Marcelo Farias de Medeiros.
Monografia (especialização) – Faculdade de
Tecnologia de Sete Lagoas, Faculdade Facsete,
2023.

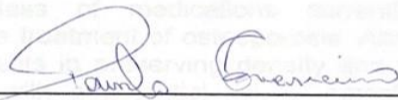
1. Implantodontia. 2. Bifosfonatos.
I.Título. II. Professor Dr. Marcelo Farias de Medeiros

FACULDADE DE TECNOLOGIA DE SETE
LAGOAS

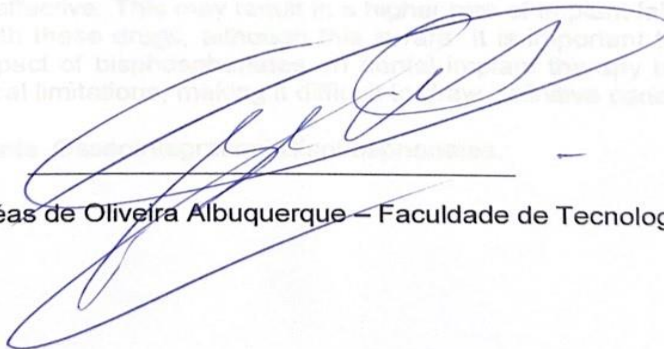
Monografia intitulada **“Impacto dos medicamentos bifosfonatos na terapia com implantes dentários: revisão de literatura”** de autoria do aluno Pablo Lins Interaminense, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:



Professor Dr. Marcelo Farias de Medeiros – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas



Professor Ms. Paulo Célio Guerreiro Barboza - Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas



Professor Ms. Oséas de Oliveira Albuquerque – Faculdade de Tecnologia de Sete Lagoas

Recife, 24 de Outubro de 2023.

RESUMO

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos atualmente considerados como primeira opção farmacológica para o tratamento da osteoporose. Embora esses medicamentos tenham demonstrado benefícios significativos na preservação da densidade e no tratamento de condições ósseas, eles também foram associados a um risco potencial de complicações, como a osteonecrose dos maxilares associada a medicações (MRONJ). Sendo assim, o objetivo central deste estudo é reunir dados e informações sobre o impacto dos medicamentos bifosfonatos na terapia com implantes dentários. Trata-se de uma revisão da literatura, tendo como base revistas e artigos científicos publicados e disponíveis na íntegra em plataformas como o Google Acadêmico, LILACS e PUBMED. Estudos sugerem que os bifosfonatos podem afetar negativamente a integração óssea dos implantes dentários, tornando-a menos eficaz. Isso pode resultar em uma maior taxa de insucesso dos implantes em pacientes que estão em tratamento com estes fármacos, ainda que isto seja raro. É importante ressaltar que muitos estudos sobre o impacto dos bifosfonatos na terapia com implantes dentários têm resultados conflitantes e limitações metodológicas, tornando difícil estabelecer conclusões definitivas.

Palavras-chaves: Implantes dentários. Osseointegração. Bifosfonatos.

ABSTRACT

Bisphosphonates are a class of medications currently considered as the first pharmacological option for the treatment of osteoporosis. Although these medications have demonstrated significant benefits in preserving density and treating bone conditions, they have also been associated with a potential risk of complications such as medication-associated osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Therefore, the central objective of this study is to gather data and information about the impact of bisphosphonate medications on dental implant therapy. This is a literature review, based on magazines and scientific articles published and available in full on platforms such as Google Scholar, LILACS and PUBMED. Studies suggest that bisphosphonates may negatively affect the bone integration of dental implants, making it less effective. This may result in a higher rate of implant failure in patients undergoing treatment with these drugs, although this is rare. It is important to highlight that many studies on the impact of bisphosphonates on dental implant therapy have conflicting results and methodological limitations, making it difficult to draw definitive conclusions.

Keywords: Dental implants. Osseointegration. Bisphosphonates.

SUMÁRIO

1- Introdução	03
2- Materiais e métodos	04
3- Revisão da Literatura	04
4- Discussão	06
5- Considerações finais.....	09
6- Referências bibliográficas	10

1 INTRODUÇÃO

A implantodontia é uma especialidade da Odontologia que visa à reabilitação de pacientes que perderam dentes naturais através da instalação de dispositivos de titânio. Possibilita a reabilitação permanente da mastigação e evita inúmeros problemas relacionados à utilização de próteses removíveis assim como favorecem o resultado estético.

De modo geral, a cirurgia de implante dentário consiste na colocação de um acessório de titânio no osso da arcada afetada com o objetivo de integração óssea (osseointegração). A colocação bem-sucedida e a longevidade dos implantes dentários dependem em grande parte da obtenção da osseointegração durante a cicatrização da ferida. Este é um processo dinâmico que requer o funcionamento normal de componentes biológicos inerentes às atividades que ocorrem durante a remodelação óssea, especificamente, a reabsorção de osso antigo pelos osteoclastos e a formação de osso novo pelos osteoblastos. A formação de novos capilares sanguíneos imaturos (angiogênese) é essencial para alimentar estas atividades porque as células ósseas, como todas as células do corpo humano, requerem um fornecimento de sangue adequado. (FIORILLO et al., 2022)

No entanto, existem alguns fatores que podem interferir com a remodelação óssea e angiogênese, podendo comprometer a osseointegração e resultar na perda prematura do implante (OUANOUNOU et al., 2016), como a saúde sistêmica do paciente e determinadas terapias farmacológicas ou radioterápicas. Entre estes, um que chama a atenção e que muitas vezes é subestimado durante uma primeira consulta odontológica é a ingestão atual ou passada (considerando sua meia-vida) de medicamentos bifosfonatos. Os bifosfonatos são uma categoria de medicamentos utilizados há muito tempo que inibem a remodelação óssea, por isso são utilizados no tratamento de diversas doenças metabólicas e oncológicas, como: osteoporose, osteopenia, osteogênese imperfeita, doença de Paget, mieloma múltiplo, hipercalemia maligna e metástases ósseas após câncer (FIORILLO et al., 2022). Eles se ligam fortemente à superfície óssea e inibem a sua reabsorção. Como os bifosfonatos têm uma meia-vida longa no osso devido à sua ligação irreversível, os pacientes mantêm o seu perfil de risco mesmo após a

interrupção do medicamento. Esta propriedade também explica as complicações em que a cessação da reabsorção óssea leva à interrupção da remodelação óssea. (RAWAL; HILAL, 2020).

Sendo assim, o objetivo central deste estudo é reunir dados e informações sobre o impacto dos medicamentos bifosfonatos na terapia com implantes dentários.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão da literatura, tendo como base revistas científicas e artigos científicos publicados e disponíveis na íntegra em plataformas como o Google Acadêmico, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS e PUBMED.

Foram selecionados artigos e a análise foi desenvolvida nos que contemplavam a temática almejada. Utilizaram-se os descritores “implantes dentários”, “osseointegração” e “bifosfonatos”. Os textos foram selecionados de acordo com a relevância e foram limitados apenas às publicações em língua inglesa.

Os principais critérios de inclusão usados foram artigos, dissertações e teses, em língua inglesa e que estavam alinhados à temática pesquisada, com ênfase nos estudos dos últimos anos.

Após esse processo, foi realizada a leitura, fichamento, resumos e seleção dos dados, de acordo com as informações relevantes à construção do debate sobre os principais fatores que elucidam o impacto dos medicamentos bifosfonatos na terapia com implantes dentários.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Os bifosfonatos são uma classe de medicamentos atualmente considerados como primeira opção farmacológica para o tratamento da osteoporose, como alendronato, ibandronato, risendronato e ácido zoledrônico, (PENONI et al., 2023). Embora esses medicamentos tenham demonstrado benefícios significativos na preservação da densidade óssea e no tratamento de condições ósseas, eles também foram associados a um risco potencial de

complicações, como a osteonecrose dos maxilares (ONM) (YU, 2021) e descritos na literatura pela primeira vez em 2003 (RUPEL; OTTAVIANI; GOBBO et al., 2014).

Uma das principais preocupações com o uso de bifosfonatos na terapia com implantes dentários é o risco aumentado de ONM. A ONM é uma condição rara, mas grave, caracterizada pela morte do osso na mandíbula ou maxila, muitas vezes acompanhada de infecções crônicas. Embora a incidência de ONM relacionada aos bifosfonatos seja relativamente baixa, os pacientes que estão em tratamento com estes fármacos devem ser cuidadosamente avaliados antes da instalação de implantes dentários. Estratégias de gerenciamento como a interrupção temporária do medicamento ou a administração de antibióticos profiláticos, podem ser consideradas para reduzir o risco.

Por esta razão, em 2007, a AAOMS (a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais) estabeleceu uma definição clara do processo, denominando o fenômeno como osteonecrose dos maxilares relacionada ao uso de medicamentos (MRONJ), significando qualquer exposição de osso persistente ou fístula intra ou extraoral na região maxilofacial por mais de 8 semanas, em paciente em tratamento atual ou prévio com drogas antirreabsortivas ou antiangiogênicas e sem história de radioterapia ou metástase óssea em maxilares (PENONI et al., 2023). A MRONJ pode ser dividida em 3 graus: grau 0, sem exposição de qualquer osso necrótico, mas com sintomas clínicos inespecíficos; grau 1, exposição de osso necrótico, assintomático e sem sinais de infecção aguda; grau 2, exposição de osso necrótico associado a dor e sinais de infecção; e grau 3, exposição de osso necrótico associado a dor, sinais de infecção, fístula cutânea e evidência clínica ou radiográfica de sequestro ósseo ou outra complicação (GIL; PONTE; MATEO; GARCÍA, 2019).

Para reduzir a prevalência deste tipo de complicação, a AAOMS estabeleceu um protocolo de atuação na realização de qualquer cirurgia oral, dependendo do tempo que o paciente toma bifosfonatos orais - menos de 3 anos: se não apresentarem nenhum fator de risco, podem ser submetidos a qualquer intervenção cirúrgica sem necessidade de interrupção do tratamento

farmacológico, e mais de 3 anos: em 2014, a AAOMS recomendou a suspensão do medicamento 2 meses antes e 2 meses após a cirurgia, desde que as condições sistêmicas assim o permitam (KHAN et al., 2015).

Devido ao número crescente de pacientes que recebem bifosfonatos, as preocupações dos médicos e cirurgiões-dentistas em relação à MRONJ como uma complicação relacionada à cirurgia oral levaram à descrição de vários protocolos de tratamento, embora nenhum padrão claro tenha sido definido (KHAN et al., 2015).

Até o momento, não há consenso quanto à instalação de implantes dentários em pacientes que recebem bifosfonatos. Muitos estudos mostraram que baixas doses de bifosfonato oral para o tratamento da osteoporose não comprometem a terapia com implantes, embora quase não haja informações relevantes disponíveis sobre o possível efeito da terapia com implantes em pacientes que realizaram altas doses destes fármacos (STAVROPOULOS et al., 2018). Os cirurgiões-dentistas desejam ter mais evidências sobre se as taxas de sucesso da terapia com implantes dentários em pacientes que recebem tratamento com altas doses desta medicação (YU, 2021).

4 DISCUSSÃO

Considera-se que o risco de sofrer MRONJ diminui quando os bifosfonatos são administrados por via oral; entretanto, a prevalência de ONM aumenta se os bifosfonatos forem usados por longos períodos (FLEISHER et al., 2010). Porém, há autores relatando que a MRONJ pode se desenvolver após períodos inferiores a 3 anos fazendo uso da medicação e com a instalação de implantes dentários (HOLZINGER et al., 2014). Ainda assim, Chadha et al. (2013), afirmaram que o histórico de uso de bifosfonato oral ou intravenoso não é considerado contraindicação absoluta para inserção de implante dentário e que os estudos atualmente disponíveis não são suficientemente fortes para apoiar quaisquer conclusões.

Embora seguir as recomendações da AAOMS diminua o risco de MRONJ, a sua ocorrência ainda é uma possibilidade. Se isso acontecer, existem muitos tratamentos possíveis: cirurgia minimamente invasiva, cirurgia de grande porte, terapia com laser, fatores de crescimento (PRGF ou proteína

morfogenética óssea-2), tratamento com ozônio e oxigenoterapia hiperbárica. No entanto, não há evidências científicas claras que estabeleçam qual tratamento utilizar dependendo do tamanho da lesão, localização, tipo de bifosfonato (oral ou intravenoso) e outras patologias associadas ou periodontite (AYORA et al., 2015).

O potencial de ação dos bifosfonatos orais nos maxilares pode ser muito mais agressivo do que se pensava anteriormente, há relatos descritos em que se desenvolveu osteonecrose na mandíbula após a colocação de implantes dentários com uso de bifosfonatos orais (ácido alendrônico) por 20 meses e suspensão dos medicamentos por 5 meses antes do tratamento com implante. (GIL; PONTE; MATEO; GARCÍA, 2019). Entretanto, através de um amplo estudo em 2023, Penoni et al., concluíram que a incidência de MRONJ em pacientes sob tratamento antirreabsortivo para osteoporose foi muito baixa em um período de 9 anos, para procedimentos odontológicos invasivos (4.603) e instalação de próteses removíveis (2.139): apenas 2 casos, o que representa uma frequência geral de 0,03% (2/6.742). Valendo ressaltar que em 173 procedimentos de implantes dentários, não houve nenhum caso de MRONJ. Isto reforça a raridade destes efeitos adversos quando se trata do manejo da osteoporose. Além disso, os protocolos adotados para atender pacientes com osteoporose parecem ser seguros e adequados para a prevenção da MRONJ.

A prevalência da MRONJ varia de 0.01% a 0.04% e de 0.7% a 12% no caso de bifosfonatos orais e intravenosos, respectivamente. Pensa-se que as diferenças percentuais verificadas entre a prevalência de osteonecrose associada a bifosfonatos orais e intravenosos, possam estar relacionadas a diversos fatores como o tipo de bifosfonato utilizado, a via de administração, o seu tempo de utilização e a dose acumulada no organismo (CHRCANOVIC; ALBREKTSSON; WENNERBERG, 2016).

De acordo com Chrcanovic et al. (2016), a ocorrência de osteonecrose influenciará diretamente a taxa de sucesso da colocação de implantes dentários nestes doentes. A maioria dos casos de fracasso de implantes e de osteonecrose descritos na literatura são relacionados com o uso de bifosfonatos intravenosos, uma vez que os mesmos apresentam uma maior potência comparativamente aos orais. Assim pode dizer-se que a presença dos bifosfonatos intravenosos no osso é 142,8 vezes mais elevada

comparativamente aos orais e que existe uma probabilidade de ocorrência de osteonecrose associada aos mesmos 7 vezes superior quando da utilização dos primeiros, apresentando-se o zolendronato intravenoso, e o alendronato oral, como os mais potentes e mais responsáveis por estas reações adversas.

Segundo Pasoff (2013), o exame sérico CTX (sCTX) , pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associado a medicações que interferem no metabolismo ósseo. A identificação se dá através da avaliação de fragmentos específicos derivados da degradação do colágeno tipo I que são liberados na circulação.

Para Uyanne et al. (2013), o exame sCTX é relatado como o marcador de reabsorção óssea que melhor pode auxiliar nesse processo, uma vez que ele age como marcador biológico para atividade osteoclástica, mensurando níveis de remodelação óssea. O seu nível no soro é, portanto, proporcional à quantidade de reabsorção que ocorre no momento da retirada da amostra de sangue. Desta forma, um valor superior a 0,150 ng/ml é considerado um risco baixíssimo, um valor entre 0,100 e 0,150 ng/ml um risco moderado, enquanto valores até 0,100 ng/ml foram apontados como risco elevado de apresentar osteonecrose, uma vez que apresentam uma baixa capacidade de remodelamento ósseo. Assim sendo, cirurgias orais não deveriam ser realizadas até que o exame sCTX apresente um valor superior a 0,150 ng/ml.

Marx et al. (2007), indicam a suspensão da medicação por 4 a 6 meses, justificando que após um mês de descontinuidade dos bifosfonatos orais há um aumento gradual no valor do exame sCTX, evidenciando uma recuperação na remodelação óssea e uma orientação sobre quando os procedimentos cirúrgicos podem ser realizados com menor ou mínimo risco. Já a interrupção do bifosfonato intravenoso não oferece nenhum benefício a curto prazo. Entretanto, a longo prazo a suspensão pode ser benéfica em locais acometidos previamente por osteonecrose, isto porque pode-se reduzir o risco de desenvolvimento de um novo sítio. Vale-se ressaltar que os riscos e benefícios de descontinuar o tratamento devem ser determinados pelo oncologista após avaliação com cirurgião dentista e paciente (RUGGIERO; et al., 2009).

Contudo, Penoni et al. (2023), baniram dos seus protocolos desde 2015, a suspensão dos medicamentos antirreabsortivos para o tratamento da

osteoporose 3 meses antes e também a realização de um exame sérico de CTX. Essas condutas foram extintas, uma vez que não há evidências que apoiem a eficácia do CTX e da suspensão medicamentosa de curto prazo na redução do risco de MRONJ (SALGUEIRO; et al., 2019). Uma meta-análise com 9 estudos controlados não revelou diferença significativa nos valores médios de CTX entre pacientes com MRONJ e participantes controle ($p = 0,31$). Uma segunda meta-análise com 4 estudos não mostrou diferença significativa no risco de ter um valor de CTX abaixo de 150 pg/mL para pacientes com MRONJ em comparação com participantes controle ($p = 0,25$). Outra revisão sistemática e meta-análise recente, testou como desfecho prévio, a confiabilidade de níveis pré-operatórios de CTX inferiores a 150 pg/mL como indicador de risco para o desenvolvimento de MRONJ após procedimento odontológico invasivo em pacientes recebendo tratamento com bifosfonato. Também não houve diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes que desenvolveram MRONJ e os pacientes que e não o fizeram ($p = 0,18$). A qualidade da evidência foi aceitável (CHALEM; et al., 2020). Um consenso não considera que os marcadores de reabsorção sejam úteis para prever o aparecimento de MRONJ; entretanto, em cenários clínicos selecionados, como para pacientes de alto risco devido ao tempo de exposição (mais de 4 anos com antirreabsortivos), uso de esteróides e condições clínicas como diabetes mellitus, tabagismo e câncer, o médico e o dentista podem considerar marcadores de reabsorção, tendo sempre em mente que não oferecem valor de predição determinado nem confiável (PENONI; et al., 2023).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de bifosfonatos na terapia com implantes dentários é um assunto complexo e multifacetado. Os profissionais de saúde devem considerar cuidadosamente os riscos e benefícios potenciais ao planejar a instalação de implantes em pacientes que estão em tratamento com estas medicações. A avaliação individualizada do paciente, juntamente com uma colaboração estreita entre cirurgiões dentistas, médicos e outros profissionais de saúde, é essencial para tomar decisões informadas e proporcionar o melhor cuidado possível.

Estudos sugerem que os bifosfonatos podem afetar negativamente a integração óssea dos implantes dentários, tornando a osseointegração menos eficaz. Isso pode resultar em uma maior taxa de insucesso dos implantes em pacientes que estão em tratamento com bifosfonatos, ainda que isto seja raro. No entanto, é importante ressaltar que muitos estudos sobre o impacto dos bifosfonatos na terapia com implantes dentários têm resultados conflitantes e limitações metodológicas, tornando difícil estabelecer conclusões definitivas. Além disso, a ciência médica está em constante evolução e novas pesquisas podem trazer insights adicionais sobre esse tópico.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AYORA, A; et al. Osteonecrose dramática da mandíbula associada a bifosfonatos orais, periodontite e remoção de implantes dentários. **J Clin Periodontol.** v. 42, p.190–195, 2015.

CHADHA, G; AHMADIEH, A; KUMAR, S; SEDGHIZADEH, P. “Osseointegração de implantes dentários e osteonecrose da mandíbula em pacientes tratados com terapia com bifosfonatos: uma revisão sistemática,” **Revista de Implantologia Oral**, v. 39, f. 4, p. 510–520, 2013.

CHALEM, M; et al. Abordagem terapêutica e algoritmos de manejo na osteonecrose da mandíbula relacionada a medicamentos (MONJ): recomendações de um grupo multidisciplinar de especialistas. **Arco Osteóporo.** v. 15, 2020.

CHRCANOVIC, B.R; ALBREKTSSON, T; WENNERBERG, A. Bisphosphonates and dental implants: A meta-analysis. **Quintessence Int.** v. 47, p. 329–342, 2016.

FIORILLO, Luca; et al. Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review. **BMC Oral Health.** United Kingdom, v. 22, jul. 2022. Disponível em <<https://doi.org/10.1186/s12903-022-02330-y>> Acesso em 25 mai. 2023.

FLEISHER, K; WELCH, G; KOTTAL, S; CRAIG, R; SAXENA, D; GLICKMAN, R. Predição do risco de osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos: CTX versus marcadores radiográficos. **Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.** p. 509–516, 2010.

GIL, I; PONTE, B; MATEO, S; GARCÍA, J. Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw With Plasma Rich in Growth Factors After Dental Implant Surgery: A Case Report. **Journal of Oral Implantology.** Estados Unidos, v. 45, f.4, p. 289-296, 2019.

HOLZINGER, D; SEEMANN, R; MATONI, N; EWERS, R; MILLESI, W; WUTZL, A. Efeito dos implantes dentários na osteonecrose dos maxilares relacionada aos bifosfonatos. **J Oral Maxillofac Surg.** v. 72, 2014.

KHAN, A; MORRISON, A; HANLEY D; et al. Diagnóstico e gestão da osteonecrose da mandíbula: uma revisão sistemática e consenso internacional. **Journal Bone Miner.** v.30, p. 3-23, 2015.

MARX, R; CILLO, J; ULLOA, J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using sérum CTX testing, prevention, and treatment. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** v. 65, f. 12, p. 2397-410, 2007.

OUANOUNOU, A; HASSANPOUR, S; GLOGAUER, M; A influência de Medicamentos sistêmicos na osseointegração de implantes dentários. **Journal Canadian Dental Association,** Canadá, v.82, 2016.

PASOFF, M. C-terminal cross-linking telopeptide as serologic marker for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: review of 2 cases. **J Can Dent Assoc.** v. 79, 2013.

PENONI, D; CANELLAS, J; SILAMI, M; SADER, F; PIMENTEL, G; LEÃO A. "Osteonecrosis of the jaws in patients under osteoporosis treatment: a nine-year experience report". **Archives of Endocrinology and Metabolism.** Brasil, v. 67, f.4, mai. 2023. Disponível em <https://www.aem-sbem.com/article/osteonecrosis-of-the-jaws-in-patients-under-osteoporosis-treatment-a-nine-year-experience-report/> Acesso 20 out. 2023.

RAWAL, S; HILAL, G. Osteonecrosis and spontaneous exfoliation of dental implants associated with oral bisphosphonate therapy: a case report. **Australian Dental Journal.**, Austrália, v. 65, p. 100-103, 2020.

RUGGIERO, S; et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. 2009 **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.** v. 67, f.5, p.2-12, 2009.

RUPEL, K; OTTAVIANI, G; GOBBO M; et al. Uma revisão sistemática de abordagens terapêuticas na osteonecrose da mandíbula relacionada aos bifosfonatos (BRONJ). **Oncol Oral.** v. 50, p.1049–1057, 2014.

SALGUEIRO, M; et al. Valor dos níveis séricos pré-operatórios de CTX na predição de osteonecrose da mandíbula relacionada à medicação (MRONJ): um estudo clínico retrospectivo. **EPMA J.** v. 10, f.1, p. 21-29, 2019.

STAVROPOULOS, A; BERTL, K; PIETSCHMANN, P; PANDIS, N; SCHIØDT, M; e KLINGE, B. O efeito dos medicamentos antirreabsortivos na terapia com implantes: revisão sistemática e meta-análise. **Pesquisa clínica de implantes**

orais. v. 29, f.18, p. 54–92, 2018.

UYANNE, J; CALHOUN, C; LE, A. Antiresorptive drug – related osteonecrosis of the jaw. **Dent Clin North Am**. v. 58, f.2, p. 369-84, 2014.

YU, R; WANG, J; RAO, N; HUO, L; ZHENG, L. "Effects of Bisphosphonates on Osseointegration of Dental Implants in Rabbit Model", **BioMed Research International**. Hong Kong, v. 2021, fev. 2021. Disponível em <<https://doi.org/10.1155/2021/6689564>> Acesso em 02 jul. 2023.