

FACULDADE CIODONTO
CURSO DE ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTODONTIA
AGOR/RS - UNIDADE DE PÓS-GRADUAÇÃO

RAFAELA DA FONSECA RIGO

**OSTEONECROSE PERIMPLANTAR RELACIONADA AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

PORTO ALEGRE

2016

RAFAELA DA FONSECA RIGO

**OSTEONECROSE PERIMPLANTAR RELACIONADA AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada à Faculdade Ciodonto
como requisito parcial para aprovação no curso
de Especialização em Implantodontia.
Orientador: Prof. Dr. Luciano Mayer

PORTO ALEGRE

2016

RAFAELA DA FONSECA RIGO

**OSTEONECROSE PERIMPLANTAR RELACIONADA AO USO DE
BISFOSFONATOS: REVISÃO DE LITERATURA**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Implantodontia da Faculdade CIODONTO – Porto Alegre/RS, como parte dos requisitos para a obtenção do Título de Especialista.

Área de concentração: Implantodontia.

Data: 15/09/2016

Resultado: Aprovado com nota “A”

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Everton Santos

Profª. Dra. Mariana Abreu

Prof. Dr. Luciano Mayer – Orientador

FICHA CATALOGRÁFICA

R572o Rigo, Rafaela da Fonseca

Osteonecrose perimplantar relacionada ao uso de bisfosfonatos: revisão de literatura / Rigo, Rafaela da Fonseca – Porto Alegre, 2016.
30 p. : Il.

Monografia (especialização) – Faculdade Ciodonto – AGOR/RS - Unidade de Pós-Graduação – Porto Alegre, 2016.

Orientador: Prof. Dr. Luciano Mayer

1. Odontologia. 2. Implantes dentários. 3. Difosfonatos. 4. Osteonecrose.
I Mayer, Luciano. II. Título.

CDD: 617.69

Catálogo na fonte: Maria Rita Guizzo Ortiz CRB10/1655

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ivete e Waldecir, por todo o incentivo, apoio e por sempre acreditarem em mim e nas minhas escolhas. Obrigada pelo pouso e pelo carinho nesses dois anos de curso.

Ao meu esposo Fabio, agradeço por estar sempre me motivando e me incentivando a crescer. Obrigada pela parceria de sempre e por compreender minha ausência. Teu carinho e teu cuidado foram essenciais neste caminho percorrido.

Ao coordenador do curso e meu orientador, Prof. Dr. Luciano Mayer, pela sua dedicação, orientação, incentivo e por todas as oportunidades dadas. Obrigada por compartilhar seu conhecimento conosco.

Aos professores do curso e monitores, por sua amizade e seus ensinamentos com tanto empenho e simpatia.

Aos colegas de especialização, pela troca de experiências e pelos momentos de descontração, risadas e conversas.

A todos os funcionários da AGOR, que sempre foram solícitos para facilitar nosso dia-a-dia da clínica.

Agradeço também a quem nos permitiu crescer e aprender, a quem confiou em nós para que pudéssemos nos aperfeiçoar, a quem devemos muito da nossa formação: nossos pacientes.

Finalmente, e não menos importante, a todos os meus amigos que de alguma maneira fizeram parte dessa conquista, meu muito obrigada.

*“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas,
mas ao tocar a alma humana seja apenas outra alma humana.”*

Carl Jung

RESUMO

O uso de implantes dentários na reabilitação oral de pacientes vem sendo amplamente empregado. No entanto, o uso de algumas medicações, entre elas, os bisfosfonatos, estão sendo associadas como um fator de risco para o insucesso no tratamento com implantes por estar relacionada ao aparecimento de osteonecrose nos maxilares. Portanto, essa monografia tem por objetivo fazer uma revisão de literatura nas principais bases de dados disponíveis sobre os efeitos do uso sistêmico dos bisfosfonatos associado a implantes dentários. A maioria dos estudos mostraram que pacientes que receberam tratamento com bisfosfonato para algum tipo de desordem sistêmica, seja administrado por via oral ou sistêmica, aumentaram o risco para o desenvolvimento de algum tipo de osteonecrose dos maxilares em áreas onde foi realizada cirurgia para colocação de implantes dentários. No entanto, mais pesquisas devem ser realizadas para melhor elucidar as consequências e tratamento para a ocorrência desse problema após procedimentos odontológicos.

Palavras-Chave¹: Implantes dentários; Difosfonatos; Osteonecrose.

¹ Descritores em Ciência da Saúde (DeCS); disponível em: <<http://decs.bvs.br/>>. Acesso em: 26 jun. 2016.

ABSTRACT

The use of dental implants in oral rehabilitation of patients has been widely used. However, the use of some medications, among them bisphosphonates, are associated as a risk factor for the failure in implant treatment since it is related to the onset of osteonecrosis of the jaw. Therefore, this thesis aims to make a literature review on the main databases available on the effects of the systemic use of bisphosphonates associated with dental implants. Most studies have shown that patients receiving bisphosphonate treatment for any kind of systemic disease, is administered orally or systemically, increased risk of developing some type of osteonecrosis of the jaw in areas where it was held surgery for placement of dental implants. However, more research is needed to better elucidate the consequences and treatment for the occurrence of this problem after dental procedures.

Keywords²: Dental Implants; Diphosphonate; Osteonecrosis.

² Medical Subject Headings (MeSH), disponível em: <<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>>. Acesso em: 26 jun. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

BRONJ – bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

CTX – C-telopeptídeo terminal

LLLT – *low level laser therapy*

ml – mililitros

MRONJ – medication-related osteonecrosis of the jaw

ONJ – osteonecrosis of the jaw

OPG – receptor osteoprotegerina

pg – picogramas

PRGF-Endoret® – plasma rich in growth factors

RANK – fator nuclear κ B 19

RANKL – ligante fator nuclear κ B 19

s-CTX - serum C-telopeptídeo terminal

s-OC – serum osteocalcina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	99
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3. DISCUSSÃO.....	22
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	22
REFERÊNCIAS	26

1. INTRODUÇÃO

A reabilitação de pacientes com implantes dentários vem crescendo cada vez mais, tendo em vista o aumento da expectativa de vida das pessoas, a alta taxa de sucesso e a previsibilidade do tratamento.

No entanto, algumas alterações sistêmicas, assim como o efeito de alguns medicamentos, vêm sendo observados como fator de risco para o insucesso do tratamento com implantes dentários, entre eles o uso de bisfosfonatos (YIP et al., 2012).

Os bisfosfonatos são fármacos inibidores da atividade osteoclástica (THIRUNAVUKARASU, PINTO e SEYMOUR, 2015) e têm como principal indicação o tratamento de enfermidades do metabolismo ósseo, tais como a osteoporose. Também são empregados no tratamento de complicações relacionadas a neoplasias, como hipercalcemia maligna, lesões osteolíticas do mieloma múltiplo e metástases ósseas associadas ao câncer de mama, próstata, pulmão e a outros tumores de tecidos moles. Condições menos prevalentes, como a doença de Paget e a osteogênese imperfeita, podem ser também tratadas por essas drogas (SANCHEZ et al, 2016; RUGGIERO et al, 2014).

Esse medicamento é um análogo sintético do pirofosfato inorgânico, o qual apresenta alta afinidade por cristais de fosfato de cálcio, a hidroxiapatita. Portanto, tem como alvo a porção mineral do tecido ósseo, onde permanece por longo período de tempo, e seus efeitos podem persistir por alguns anos. O mecanismo de ação baseia-se na inibição da reabsorção óssea por meio de efeitos sobre os osteoclastos. Após a administração, acumulam-se na superfície óssea, em locais de intensa reabsorção, sendo englobados pelos osteoclastos durante o processo normal de remodelamento. Uma vez no citoplasma da célula, promovem perda de função ou apoptose da mesma, por inibição de sistemas enzimáticos ou produção de metabólitos citotóxicos. Também inibem a diferenciação de macrófagos em osteoclastos, por meio de alterações da via celular do receptor ativador do fator nuclear κ B 19 (RANK), seu ligante (RANKL) e receptor osteoprotegerina (OPG) (WADA et al., 2006; WOO, et al., 2006; RUSSELL et al., 2008; SARIN, DEROSI e AKINTOYE, 2008).

Seu uso sistêmico está sendo associado à osteonecrose dos maxilares relacionados aos bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – BRONJ) e pode estar relacionada a procedimentos cirúrgicos orais, como extração dentária, implantes dentários ou até mesmo próteses mal adaptadas.

Diante da crescente prescrição de bisfosfonatos para tratamento de pacientes com algumas doenças do metabolismo ósseo, como osteoporose, se faz necessária uma revisão de literatura visando elucidar dúvidas relativas ao aparecimento de lesões necróticas nos maxilares após a reabilitação por implantes dentários, bem como condutas referentes a esta condição.

Esta monografia foi realizada através da revisão de literatura sobre a osteonecrose induzida por bisfosfonatos em áreas com implantes dentários com consulta a livros e às bases de dados Scielo, Pubmed, Cochrane, Lilacs e Internet.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Em 2007 a American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) publicou um *position paper*, no qual definiu 3 características presentes nos pacientes para serem considerados com necrose dos maxilares associada aos bisfosfonatos (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw – BRONJ), dentre elas: uso contínuo ou prévio de bisfosfonatos, exposição de osso necrótico na região maxilofacial persistindo por mais de 8 semanas e sem história de radioterapia nos maxilares. Alguns fatores de risco foram incluídos, como a potência da droga (uso intravenoso gera maiores resultados do que uso oral), a duração da terapia e o envolvimento de cirurgias dento-alveolares (extrações, implantes dentários, cirurgia periapical, cirurgia periodontal envolvendo osteotomia). Definiu-se, também, estágios do problema e estratégias de tratamento. Em pacientes na categoria de risco que fazem uso de bisfosfonatos, porém não apresentam osso exposto/necrótico só devem ser dadas orientações ao paciente. No estágio 1, em que há osso exposto/necrótico, mas assintomático e sem evidências de infecção deve ser usado antibacteriano oral, avaliação clínica em 40 dias, orientações ao paciente e revisão sobre as indicações para continuidade do uso da droga. No estágio 2 a exposição de osso necrótico vem acompanhada de infecção com dor e eritema com ou sem supuração, devendo receber antibiótico sistêmico, medicação para controle da dor e debridamento superficial para remoção de tecidos moles. Já no estágio 3, a infecção pode estar associada a fratura patológica, fístula extraoral ou osteólise estendendo-se ao bordo inferior. Nesse caso, além dos demais tratamentos, deve ser feita cirurgia de debridamento/ressecção como paliativo para infecção e dor a longo prazo (AAOMS, 2007).

O serum C-telopeptídeo terminal (CTX), avaliado por meio de exame de sangue é uma marcador direto do *turnover* ósseo e usado como uma ferramenta para avaliar a supressão desse *turnover* causada pelos bisfosfonatos. Sua interpretação para tomada de decisões clínicas é de fundamental importância, sendo considerado como alto risco para valores menores que 100 pg/mL, risco moderado para valores de 100 pg/mL a 150 pg/ml e mínimo risco para índices maiores que 150 pg/mL. Um estudo comparou 30 casos de pacientes que faziam uso do bisfosfonato oral e 116 casos de pacientes que faziam o uso intravenoso. Foi concluído que o uso oral induz osteonecrose com menos frequência, menos severidade, mais previsibilidade e com maior resposta ao tratamento comparado ao uso

intravenoso. Observou-se que os resultados do exame CTX se relacionam com a duração de utilização do bisfosfonato oral e pode indicar uma recuperação na remodelação óssea, com valores aumentados se o bisfosfonato oral for descontinuado, sendo uma ferramenta útil para avaliar os riscos e orientar as decisões de tratamento (MARX, CILLO e ULLOA, 2007).

A necrose nos maxilares relacionadas aos bisfosfonatos (BRONJ) associada com implantes dentários é uma complicação continuamente reportada, muitas vezes associada ao uso da droga, oral ou intravenosa. Grant *et al.* (2008) analisaram 468 implantes colocados em 115 pacientes mulheres, com mais de 40 anos de idade, que faziam uso de bisfosfonato oral antes ou após a cirurgia de implante dentário. No entanto, o estudo não evidenciou BRONJ nos pacientes em avaliação clínica. Portanto, os autores concluíram que a terapia oral com bisfosfonatos não apresenta efeito significativo no sucesso dos implantes por não resultar em osteonecrose dos maxilares.

Bell e Bell (2008) fizeram um estudo retrospectivo para avaliar se pacientes que faziam uso de medicamentos contendo bisfosfonatos poderiam ser um fator de risco para falha de implantes e enxertos ósseos comparados a outros pacientes. Num total de 100 implantes colocados em 42 pacientes, predominantemente mulheres, as quais faziam uso da droga entre 6 meses e 11 anos antes da cirurgia de implante e continuaram o uso após. Somente 5 implantes falharam, totalizando 95% de sucesso, comparado aos 96,5% de sucesso em 734 implantes de pacientes que não faziam uso da medicação operados pelo mesmo cirurgião em 2006. Dos implantes perdidos, nenhum apresentava sinais de BRONJ, concluindo que o uso oral dos bisfosfonatos não apresenta risco aos implantes ou enxertos ósseos.

A base de conhecimento e a experiência a respeito de BRONJ foi expandindo e necessitando de modificações e refinamentos no *Position Paper* original de 2007 publicado pela AAOMS. Foi acrescentado o estágio 0 para BRONJ, no qual não há evidências de osso necrótico, mas com sinais clínicos e sintomas não específicos, sendo o tratamento feito com medicações sistêmicas para dor e antibióticos (RUGGIERO, S.L. *et al*, 2009).

Shabestari *et al.* (2010) avaliaram a sobrevivência de 46 implantes da marca Straumann®³, em 21 pacientes do sexo feminino com média de idade de 53 anos que faziam

³ Straumann® Dental Implant System - Headquarter - Basileia, Suíça.

uso oral de um bisfosfonato, no caso, Fosamax^{®4}, por um período maior que 20 meses. Nenhum implante apresentou mobilidade e todos os pacientes foram considerados livres de perimplantite. O tempo de terapia com bisfosfonatos antes ou após a colocação dos implantes não mostrou influência na profundidade de sondagem, no sangramento a sondagem ou na exposição de espiras. Portanto, os autores concluíram que nem estando em tratamento oral com bisfosfonato antes da colocação de implante, nem começando a terapia com o fármaco após a instalação dos mesmos, o uso da medicação pode interferir no sucesso da osteointegração, assim como na condição clínica e radiográfica dos implantes.

Kos *et al.* (2010) buscaram identificar fatores que influenciam na osteonecrose dos maxilares (BRONJ) em 34 pacientes com complicações orais após terapia com bisfosfonatos entre janeiro de 2004 e outubro de 2008. BRONJ foi diagnosticada quando a administração de bisfosfonatos foi acompanhada de exposição óssea sem cura por 8 semanas de identificação e quando o paciente não tinha história de radioterapia local. Pacientes que receberam zolendronato ou ibandronato foram comparados com os que foram exclusivamente tratados com pamidronato, considerado menos potente. Em 31 pacientes, BRONJ apareceu após extração dentária, apicetomia, próteses mal ajustadas, enucleação de cisto, inserção de implante ou trauma. Nos outros 3 pacientes, o evento que desencadeou a necrose não foi identificado. Colonização por *Actinomyces* foi observada em 53% dos pacientes. Não foi observada relação direta da ocorrência de BRONJ com a dose ou potência do bisfosfonato. Os autores observaram alguns fatores que aumentaram o risco de osteonecrose, como o sexo feminino, cirurgia oral e uso de corticosteroides junto com a administração de bisfosfonato oral ou intravenoso.

No estudo de Lazarovici *et al.* (2010), 27 casos de pacientes que usavam bisfosfonato e desenvolveram BRONJ associado a implantes dentários foram avaliados entre abril de 2003 e janeiro de 2009. Foram incluídos pacientes com histórias de lesões intraorais ou manifestações extraorais de edema ou fistula persistente por mais de 8 semanas e a presença de implantes dentários ou procedimentos cirúrgicos para a colocação de implantes. Dos 27 pacientes, 11 receberam bisfosfonato oral e 16 receberam bisfosfonato intravenoso. BRONJ foi desenvolvida em menos de 6 meses em 6 pacientes (22,2%), enquanto 21 pacientes (77,8%) desenvolveram após 6 meses. Os autores observaram que antibióticos por

⁴ Alendronato de Sódio – Laboratório Merck, Whitehouse Station, NJ, EUA.

longos períodos e procedimentos cirúrgicos foram necessários para o tratamento, assim como a resposta foi considerada melhor em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos orais. Não observaram associação significativa entre BRONJ com diabetes, uso de esteroides ou fumo.

Os efeitos dos alendronatos foram avaliados na cicatrização de alvéolos e na cicatrização de implantes colocados em maxilares de 24 ratos. Os ratos do grupo teste receberam injeção subcutânea de alendronato 3 vezes por semana durante 4 semanas. Os dois primeiros molares foram extraídos e implantes de titânio foram colocados em um dos lados. Observou-se lacunas vazias significativamente maiores no grupo dos bisfosfonatos em locais de implantes. A administração de alendronato mostrou diminuir a função de osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea, mas não mostrou diminuir a função dos osteoblastos, portanto, não diminuindo a formação de osso (KIM, J.H. *et al*, 2011).

Em um estudo de Kwon *et al.* (2011) foi examinado a possibilidade de utilização do serum C-telopeptídeo terminal (s-CTX) e do serum osteocalcina (s-OC) como marcadores de risco para osteonecrose dos maxilares relacionadas aos bisfosfonatos (BRONJ). O s-CTX mostra a inibição da reabsorção óssea e o s-OC aponta o grau de formação do osso. Foram avaliados 23 pacientes, sendo 1 homem e 22 mulheres, diagnosticados com BRONJ através de exame clínico e radiográfico, que haviam feito uso de alendronato para tratamento de osteoporose durante 1 a 10 anos. O resultado do s-CTX do grupo teste teve níveis de 10-192 pg/ml, enquanto o grupo controle apresentou valores de 12-404 pg/ml. Os valores de s-OC são estimados entre 0,2 e 5,4 ng/ml. No grupo teste esses valores foram significativamente abaixo dos valores de referência. Portanto, o estudo concluiu que pacientes com diagnóstico de BRONJ apresentam índices mais baixos como resultado para esses dois tipos de marcadores, podendo ser um conjunto para avaliação de risco de BRONJ antes de cirurgias dentárias.

Borromeo *et al.* (2011) avaliaram 54 casos de cirurgias orais e maxilofaciais em que a cura dental foi prejudicada. Foi analisada a hipótese de que o uso por mais de um ano dos bisfosfonatos para o tratamento de osteoporose pós menopausa ou outra doença óssea benigna tem como consequência o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares. O estudo indicou que a incidência do problema pode ocorrer espontaneamente ou após tratamento dental como extrações, implantes ou uso de dentaduras.

No estudo de Manfredi *et al.* (2011) foi avaliada a ocorrência de BRONJ em 25 pacientes que receberam terapia com bisfosfonatos para osteoporose em diferentes momentos, sendo 18 com história de cirurgia oral. Destes, 22 pacientes receberam tratamento pelos autores. Eles foram divididos em 4 grupos: 1, somente terapia medicamentosa; 2, terapia medicamentosa e terapia com laser de baixa intensidade (*low level laser therapy* – LLLT); 3, terapia medicamentosa e cirúrgica e 4, terapia medicamentosa e cirúrgica associada a LLLT. Dos grupos 1 e 2, somente 40% e 57 %, respectivamente, apresentaram completa melhora na ferida, passando para o estágio 0, que corresponderia ao fechamento completo da ferida. Nos grupos 3 e 4 houve 100% de cura da ferida. Os resultados foram mantidos por todo o tempo de acompanhamento de 16,6 meses (entre 6 e 36 meses), sem recorrência de BRONJ. O estudo não observou diferença entre os grupos de pacientes que suspenderam o tratamento com o fármaco e os que não fizeram. Os autores sugerem ser aconselhável que o médico que prescrever bisfosfonato ao paciente recomende uma revisão odontológica antes do início do tratamento, pelo menos, para os pacientes que não foram ao dentista nos últimos 12 meses, assim como uma abordagem cirúrgica e acompanhada por laser terapêutico para pacientes que desenvolvem BRONJ.

Outros autores investigaram a associação entre o tratamento com o uso de bisfosfonatos orais e a falha em implantes dentários em 337 pacientes do sexo feminino com 40 anos ou mais, totalizando 1181 implantes. Eles concluíram que as falhas nos implantes foram maiores em casos de mulheres que reportam o uso de bisfosfonatos orais, sendo esse um fator de risco para essa população. Os autores acreditam na recomendação de descontinuar a terapia com a medicação por 3 a 6 meses antes da inserção de implantes e por diversos meses após, a fim de uma completa remodelação óssea (YIP, J.K. *et al.*, 2012).

Com o objetivo de determinar a efetividade do exame CTX na prevenção de BRONJ, O'Connell, Ikeagwani e Kearns (2012) avaliaram durante 18 meses pacientes que faziam uso de bisfosfonatos e que haviam sido referenciados à Unidade de Cirurgia Oral e Maxilofacial para cirurgia dento-alveolar. Foram selecionados 23 pacientes com idade média de 59 anos, sendo que 19 indivíduos faziam uso de alendronato oral, 2 de risodrenato de sódio oral e 2 de zolendronato intravenoso. A média de valores de CTX foi de 180 pg/ml, sendo que 11 pacientes apresentaram valores menores que 150 pg/ml. O período de acompanhamento foi de 5 meses e nenhum paciente que realizou a extração de um ou mais dentes desenvolveu BRONJ.

Flichy-Fernández *et al.* (2012) buscaram determinar a existência de relação entre a dose de bisfosfonato oral e as variações na concentração de CTX em 50 pacientes que necessitavam de implantes e haviam sido tratados com bisfosfonatos orais. Os pacientes foram divididos em dois grupos: pacientes que continuaram a administração do medicamento e os que suspenderam o uso antes da coleta laboratorial. A dose total da droga administrada e a dose total por quilograma de peso foram avaliadas em comparação com o CTX. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos. Sendo assim, os autores concluíram que é incerto se o teste CTX poderia ajudar a determinar o risco de osteonecrose em pacientes tratados com bisfosfonatos orais.

A aplicação local de bisfosfonatos no momento da inserção do implante também foi estudada para melhorar a fixação do implante ao osso, no entanto, o tratamento sistêmico com o fármaco está associado com o risco de BRONJ. Portanto, um estudo avaliou 40 ratos divididos em 4 grupos, no qual o grupo 1 recebeu somente implantes, o grupo 2 recebeu dexametasona, o grupo 3 recebeu dexametasona associada ao alendronato, e o grupo 4 recebeu implantes revestidos por zolendronato associado a dexametasona. Os autores encontraram em 100% dos ratos que receberam tratamento com alendronato sistêmico o desenvolvimento maior de lesões compatíveis com BRONJ. Os espécimes que tiveram aplicação do bisfosfonato local não desenvolveram BRONJ, sendo considerado de baixo risco para tratamentos em humanos (ABTAHI, J. *et al.*, 2013).

Com o objetivo de mostrar os fatores de risco para a inserção de implantes em pacientes que recebem terapia por implantes e ajudar os dentistas a distinguir situações de alto e baixo risco, Jacobsen *et al.* (2013) avaliaram 14 pacientes com osteopatologias nos maxilares associada à terapia com bisfosfonatos e a inserção de implantes, sendo 9 destes pacientes recebendo a droga via intravenosa. Dor e sinais de inflamação foram sintomas clínicos comuns aos pacientes, sendo que histologicamente foi encontrado osso necrótico na maioria das análises e em 7 pacientes foram encontradas placas de *Actinomyces*. Em sua maioria, BRONJ foi reportada em áreas posteriores dos maxilares, devendo este ser um fator importante a ser considerado em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos por longos períodos, tanto por via oral ou intravenosa.

López-Cedrún *et al.* (2013) avaliaram 9 pacientes (8 mulheres e 1 homem), com idades entre 61 e 78 anos, que tiveram diagnóstico de BRONJ, baseado nos critérios definidos

pela AAOMS, associando o histórico de implantes dentários e o uso de bisfosfonato oral. Os autores encontraram lesões mais comumente ao redor de implantes localizados na mandíbula e particularmente em áreas de molares e pré-molares. Após o tratamento, 7 dos 9 pacientes tiveram recobrimento completo da ferida.

Tam *et al.* (2014) descreveram 6 casos de osteonecrose nos maxilares associado a implantes dentários em pacientes que faziam uso de bisfosfonatos via oral e/ou intravenosa. Das pacientes (todas do sexo feminino), com média de 71,8 anos de idade, 2 sofriam de câncer e as demais de osteoporose. Todas foram cirurgicamente tratadas e antibiótico oral foi prescrito, o que os autores consideraram fatores chave para o sucesso da cicatrização das lesões.

Um estudo avaliou pacientes com osteonecrose em torno de implantes dentários que estavam sendo tratados com bisfosfonatos. No total de 19 pacientes, tratados entre 2008 e 2011, somente um paciente usava bisfosfonato para tratamento de mieloma múltiplo, os demais, para osteoporose. O diagnóstico de BRONJ foi baseado em osso intraoral exposto e necrótico, supuração, fistula ou edema por mais de 8 semanas do uso da droga. Foram divididos em 2 grupos: os que tomavam bisfosfonatos antes e depois da cirurgia de implante. Após diagnóstico confirmado de BRONJ o tratamento com bisfosfonatos foi descontinuado e realizado tratamento cirúrgico para remoção dos implantes e de osso necrótico, além de tratamento com anti-inflamatórios não esteroidais e antibióticos (Amoxicilina e Ácido Clavulânico) por 2 semanas. Destes pacientes, 15 faziam uso oral do bisfosfonato e 4 intravenoso. O estudo não encontrou correlação entre a duração da terapia com bisfosfonato ou período da descontinuação da droga antes do tratamento e resultado do tratamento inicial. 68% dos pacientes exibiram completa cobertura da mucosa após tratamento de curetagem de osso necrótico (Kwon *et al.*, 2014).

No estudo de Holzinger *et al.* (2014) foi analisado o intervalo de desenvolvimento de BRONJ em pacientes tratados com bisfosfonatos e que receberam implantes dentários. Foram incluídos no estudo 13 pacientes, todas mulheres, com idade entre 51,9 e 79,1 anos, sendo que 12 delas desenvolveram BRONJ na mandíbula e apenas 1 na maxila. Foram divididas em 3 grupos: implante antes do tratamento, implante depois do tratamento e implante durante o tratamento com bisfosfonato. Os autores mostraram com esse estudo que o desenvolvimento de osteonecrose em associação com implantes dentários pode ser um efeito

colateral do uso oral ou intravenoso de bisfosfonatos, sendo a incidência de BRONJ mais acelerada durante ou após a conclusão da terapia com o fármaco. A duração do tratamento com bisfosfonato oral foi significativamente relacionada com a rapidez no desenvolvimento de BRONJ. Concluiu-se no estudo que a ocorrência de BRONJ é menos frequente quando os implantes são colocados antes da terapia com a droga ter sido iniciada.

Estratégias no manejo de pacientes com risco para osteonecrose nos maxilares relacionada a bisfosfonatos (BRONJ) foram estabelecidas pela *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) nos *position papers* de 2007 e 2009. Em 2014, a comissão sugeriu a modificação do termo para osteonecrose nos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ). Essa mudança é justificada pelo fato do crescente número de casos de osteonecroses envolvendo maxila e mandíbula associado com outras terapias anti-reabsorção e antiangiogênicas. O propósito da atualização do *position paper* foi fornecer estimativas de risco de desenvolvimento de MRONJ, comparação dos riscos e benefícios das medicações relacionadas com osteonecrose dos maxilares (ONJ) para facilitar as decisões para o tratamento médico e dentário, orientações clínicas para o diagnóstico diferencial de MRONJ em pacientes com história de exposição a agentes anti-reabsorção e agentes antiangiogênicos, assim como medidas de prevenção de MRONJ e estratégias de manejo em pacientes com MRONJ baseado nos estágios da doença. Pacientes podem ser considerados com MRONJ quando algumas características estão presentes: 1) tratamento corrente ou prévio com as medicações mencionadas, 2) exposição óssea ou fístula intra ou extraoral persistindo por mais de 8 semanas, e 3) sem história de radioterapia nos maxilares ou metástase nos maxilares. Os principais objetivos do tratamento para pacientes com risco de desenvolvimento ou que apresentem MRONJ consistem em priorizar e dar suporte ao tratamento oncológico em pacientes que recebem medicação intravenosa e preservar a qualidade de vida do paciente através de orientações, controle da dor, controle de infecções secundárias e prevenção da extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose. Em conclusão, esse *position paper* é baseado em revisões existentes na literatura e observações clínicas, porém não pode substituir o julgamento individual para cada situação clínica pelo profissional que está cuidando do paciente (RUGGIERO, S.L. *et al*, 2014).

Tallarico *et al.* (2015) avaliaram clínica e radiograficamente por 3 anos, 40 pacientes que faziam uso de alendronato (35-70mg) por semana há pelo menos 3 anos da colocação dos implantes. Os implantes foram inseridos através de técnica minimamente

invasiva, com tratamento antibiótico e após terem parado a administração de alendronato por 6 meses. Ao final do estudo, 8 pacientes, com 18 implantes, desistiram. A amostra final resultou em 32 pacientes parcial ou totalmente edêntulos, num total de 98 implantes colocados. Somente em um paciente, um implante da arcada superior falhou durante o período de cicatrização. Nenhuma prótese falhou no período de acompanhamento do estudo e nenhuma complicação maior foi reportada. Portanto, o estudo concluiu que a terapia oral com bisfosfonatos não pareceu afetar significativamente a sobrevivência do implante. O sucesso está na seleção do tempo de tratamento preciso, de uma cirurgia minimamente invasiva e de acompanhamento constante.

Com o objetivo de avaliar o nível de risco relacionado a eventos adversos, tais como falha do implante e BRONJ em pacientes com osteoporose submetidos a colocação do implante e aplicação concomitante de plasma rico em fator de crescimento, Mozzati *et al.* (2015) selecionaram 235 mulheres de meia idade que faziam uso de terapia com bisfosfonato oral para osteoporose, num total de 1267 implantes instalados. Os implantes foram posicionados em associação com fator de crescimento (Plasma rich in growth factors – PRGF-Endoret®⁵). Os critérios de inclusão foram: tratamento com bisfosfonato oral para osteoporose antes do momento da cirurgia de implante e período mínimo de acompanhamento de 24 meses após a cirurgia. O acompanhamento consistiu de exames clínico e radiográfico. Durante o período de acompanhamento, nenhum paciente apresentou sinais de BRONJ. Dezesesseis implantes foram perdidos em 16 pacientes, sendo em sua maioria em pacientes fumantes ou que apresentavam diabetes. Nenhum implante foi perdido por problemas de infecção e todos os implantes que foram removidos apresentavam mobilidade. Portanto, o estudo concluiu que o risco de desenvolvimento de BRONJ associando a cirurgia de implantes dentários aparentemente permanece baixo para pacientes que recebem tratamento com bisfosfonato por via oral, sendo que tal tratamento não deve ser evitado simplesmente porque o paciente está tomando a medicação por via oral. A utilização de procedimentos que podem aumentar e ajudar na cicatrização, tais como, plasma rico em fatores de crescimento, devem ser recomendadas.

Nisi *et al.* (2015) realizaram um estudo com o objetivo de determinar a influência dos vários fatores de risco nos estágios de BRONJ na população atendida pelo departamento

⁵ BTI Biotechnology Institute, Vitoria-Gasteiz, Espanha.

de odontologia e cirurgia oral na Itália. Foram coletados dados de 90 pacientes que receberam tratamento com bisfosfonato via intravenosa. Foi usada a classificação dos estágios de BRONJ definidos pela AAOMS de 2009. Os fatores associados aos piores estágios de BRONJ foram a dose acumulada de bisfosfonato, pacientes fumantes, uso de esteroides e a localização da lesão nos maxilares. A extração dentária foi o evento que mais influenciou negativamente no desenvolvimento de BRONJ e o estágio 2 foi o mais frequentemente observado. Sendo assim, foi concluído que alguns fatores de risco podem determinar um agravamento nas lesões de BRONJ.

No estudo de Matsuo *et al.* (2015), foi avaliado retrospectivamente o estado de implantes dentários em pacientes que receberam bisfosfonatos via intravenosa a fim de elucidar o risco de BRONJ no local do implante. Foram monitorados 274 pacientes com câncer de mama e que receberam bisfosfonato intravenoso entre 2002 e 2009. Destes, 27 pacientes morreram antes do tempo de monitoramento e foram excluídos do estudo. Os restantes 247 pacientes (246 mulheres e 1 homem), com idade média de 58,7 anos, faziam uso de 4 mg de zoledronato ou 45 mg de pamidronato ou 10 mg de ibandronato intravenoso a cada 4 semanas. Todos os pacientes eram japoneses e nenhum apresentava metástase ou recebeu irradiação prévia nos ossos maxilares. Um total de 44 pacientes visitaram o departamento de cirurgia oral para um completo exame oral. Ao final da avaliação, 8 pacientes receberam o diagnóstico de BRONJ. Dos 44 pacientes que receberam exame oral, 6 tinham implantes dentários instalados antes de iniciar a administração com bisfosfonatos. BRONJ foi desenvolvido no sítio do implante em 1 paciente após 18 meses e distante do sítio do implante em 2 pacientes. No estudo, não houve diferença significativa em idade, período total de tratamento com bisfosfonato, número de dentes residuais, tempo de monitoramento oral, nível de higiene oral ou inserção de implantes dentários. Em conclusão, o estudo mostrou que apesar de serem identificados casos de BRONJ, implantes dentários que foram inseridos antes da administração intravenosa de bisfosfonatos, não foram considerados um fator de risco para o desenvolvimento de BRONJ em pacientes com câncer de mama.

Kim, Park e Ahn (2016) propuseram um estudo para avaliar os casos de BRONJ reportados em pacientes com metástases de câncer de mama. Eles avaliaram 25 pacientes do sexo feminino que foram referenciadas ao Departamento de Oncologia entre 2008 e 2014 com algum desconforto ósseo nos maxilares. Todas as pacientes, com idades entre 38 e 74 anos, receberam zolendronato para tratamento das lesões ósseas metastáticas. O diagnóstico de

BRONJ foi baseado nos parâmetros apresentados pelo *position paper* da AAOMS (Ruggiero et al. 2014). Tratamento conservador com irrigação, medicação antibiótica, analgésicos e bochecho oral foram aplicados em todos os pacientes para tratamento inicial. Pacientes que tiveram sequestro ósseo foram submetidos a debridamento e fechamento primário da ferida. Dezenove casos de BRONJ foram relacionados a extração dentária, 2 casos relacionados com implantes dentários e 1 caso relacionado a tratamento endodôntico. No entanto, 3 pacientes não apresentavam nenhum fator de risco para causar BRONJ. Das 25 pacientes, 3 morreram em função da progressão da metástase durante os períodos de acompanhamento. O debridamento cirúrgico realizado em 21 pacientes obteve sucesso em apenas 18, sendo que as demais mostraram recorrência de exposição óssea e infecção após a cirurgia. Portanto, o estudo concluiu que a prevenção de BRONJ é crítica em pacientes com metástase de câncer de mama, sendo a extração dentária a principal etiologia para o desenvolvimento de BRONJ.

3. DISCUSSÃO

Em 2007 a *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* (AAOMS) publicou um *position paper* definindo características presentes nos pacientes para serem considerados portadores de BRONJ, assim como estágios do problema e estratégias de tratamento. Com o passar dos anos, devido a expansão do conhecimento e experiência sobre casos de BRONJ, viu-se a necessidade de modificações nesse *position paper* a partir de 2009. Nessa modificação foi acrescentado mais um estágio à doença. Já em 2014, o termo BRONJ passou a ser denominado MRONJ pelo fato de o problema estar também sendo relacionado a outras medicações anti-reabsorção a antiangiogênicas, que não somente aos bisfosfonatos. Esse novo *position paper* visou fornecer estimativas de risco ao desenvolvimento de MRONJ, comparando riscos e benefícios para facilitar a tomada de decisões para o tratamento médico e odontológico (AAOMS, 2007; RUGGIERO, S.L. *et al*, 2009; RUGGIERO, S.L. *et al*, 2014).

Na revisão de literatura realizada nas bases de dados, poucos estudos mostraram significativo o uso de marcador de *turnover* ósseo serum-C-telopeptídeo terminal (CTX) como uma ferramenta importante para ser usada em pacientes que fazem ou já fizeram uso de bisfosfonatos, sejam eles administrados por via oral ou intravenosa. Marx, Cillo e Ulloa (2007) e Kwon *et al.* (2011) mostraram esse marcador como um importante instrumento para orientar a tomada de decisões relacionadas aos tratamentos odontológicos. Já outros autores não observaram diferenças significativas entre o grupo de pacientes que faziam o uso de bisfosfonato oral e os que não faziam uso da medicação para determinar o risco para BRONJ, somente relataram níveis mais baixos de CTX (FLICHY-FERNÁNDEZ, A.J. *et al.* 2012; O'CONNELL, J.E. *et al.* 2012).

Os bisfosfonatos, usados para tratamento de osteoporose em mulheres no período da menopausa, usualmente administrados por via oral, não apresentaram risco a instalação de implantes dentários (BELL e BELL, 2008; GRANT, B.T. *et al*, 2008; TALLARICO, M. *et al*, 2015; MOZZATI, M. *et al*, 2015) ou a enxertos ósseos prévios a colocação de implantes (BELL e BELL, 2008). Assim como o estudo de Shabestari *et al.* (2010), no qual mostrou que o uso oral do bisfosfonato não interfere no sucesso da osseointegração, tanto na condição clínica quanto na condição radiográfica.

Muitos autores, em seus estudos, associaram o uso de bisfosfonatos ao desenvolvimento de BRONJ, podendo este fato ocorrer de maneira espontânea em decorrência de algum procedimento dentário, em especial aos implantes dentários (BORROMEIO, G.L. *et al*, 2011; LÓPEZ-CÉDRUN, J.L. *et al*, 2013; TAM, Y. *et al*, 2014). Já alguns autores mostraram relação entre o desenvolvimento de BRONJ em pacientes que receberam implantes dentários e que faziam o uso de bisfosfonatos, porém a duração do tratamento com bisfosfonatos por via oral não foi relacionada com a rapidez no desenvolvimento de BRONJ (HOLZINGER, D. *et al*, 2014 e KNOW, T.G. *et al*, 2014), e apenas um estudo incluiu paciente do sexo masculino na amostra, mostrando relação de causa dos bisfosfonatos ao desenvolvimento de BRONJ, mas relatando recobrimento completo da ferida após tratamento cirúrgico (LÓPEZ-CÉDRUN, J.L. *et al*, 2013). O tratamento cirúrgico se mostrou o mais eficaz quando a BRONJ já estava instalada, sendo o tratamento associado ao laser de baixa intensidade (LLLT) o mais eficaz e sem apresentar recorrência de BRONJ no período de acompanhamento do estudo (MANFREDI, M. *et al*, 2011).

Nisi *et al.* (2015) e Kim, Park e Ahn (2016) afirmaram que das cirurgias orais com maior probabilidade de ser a principal etiologia para o desenvolvimento de BRONJ em pacientes em tratamento com bisfosfonatos seria a extração dentária. Enquanto isso, Matsulo *et al.* (2015) mostraram que apesar de alguns pacientes que receberam o bisfosfonato por via intravenosa terem desenvolvido BRONJ, não foi considerado um fator de risco para o desenvolvimento do problema.

Um estudo avaliou a associação de implantes dentários em pacientes que faziam uso de bisfosfonato oral com outros fatores sistêmicos, como o fumo, a diabetes e o uso de esteroides, não encontrando nenhuma relação (LAZAROVICI, T.S. *et al*, 2010). Já os estudos de Nisi *et al.* (2015) mostraram que alguns fatores de risco como a dose acumulada de bisfosfonatos, o fumo e o uso de medicações esteroidais podem determinar uma maior severidade nas lesões de BRONJ.

Enquanto isso, Kos *et al.* (2010) e Jacobsen *et al.* (2013) mostraram contaminação com *Actinomyces* em feridas associadas a BRONJ em pacientes que fizeram uso de bisfosfonatos a longo prazo, tanto por administração oral ou intravenosa.

Dos estudos encontrados nessa revisão de literatura, apenas dois foram realizados em animais. Kim *et al.* (2011) mostraram que o uso de bisfosfonatos em ratos diminuiu a função dos osteoclastos, diminuindo a reabsorção óssea, porém sem diminuição da função dos osteoblastos. Enquanto, Abthai *et al.* (2013) realizaram aplicação local de bisfosfonatos em implantes inseridos em ratos e mostraram uma melhor osseointegração dos implantes, sem o desenvolvimento de BRONJ.

Uma das medidas preventivas para evitar a ocorrência de BRONJ é a suspensão do tratamento com bisfosfonatos por 3 a 6 meses antes da cirurgia de inserção de implantes e por diversos meses após o procedimento (YIP, J.K. *et al.*, 2012), assim como fazer uma avaliação odontológica completa e minuciosa antes do início do tratamento com as medicações (MANFREDI, M. *et al.*, 2011). O benefício da suspensão da terapia oral com bisfosfonatos deve ser avaliado previamente, observando possíveis riscos ao paciente quanto a sua condição clínica de saúde. O uso de terapias coadjuvantes para o tratamento de BRONJ, como laser ou oxigênio hiperbárico, parecem apresentar bons resultados, porém ainda precisam de mais pesquisas. E todos os pacientes tratados com bisfosfonatos parecem apresentar algum tipo de risco ao desenvolvimento de BRONJ no local tratado com implantes dentários, sendo necessário os pacientes serem informados dos riscos e estarem cientes do possível problema.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base na revisão de literatura realizada, a maioria dos estudos demonstraram que pacientes que receberam bisfosfonatos como tratamento para alguma alteração sistêmica desenvolveram algum tipo de osteonecrose nos maxilares, estando mais relacionado ao uso intravenoso em relação ao uso via oral, podendo ocorrer de forma espontânea ou após algum tipo de tratamento odontológico. Alguns fatores, como fumo e uso de medicações esteroides podem contribuir para o agravamento dessas lesões. O tratamento cirúrgico em associação com o uso de antibióticos vem sendo preconizado como o tratamento mais efetivo para casos de BRONJ nos estágios mais avançados. O teste CTX pode ser uma ferramenta útil para avaliar os riscos de desenvolvimento de BRONJ e orientar na tomada de decisões no tratamento odontológico.

No entanto, maiores estudos ainda precisam ser realizados para elucidar o melhor tratamento a ser realizado nesses casos, assim como os pacientes devem ter conhecimento das consequências que o uso da droga pode trazer aos maxilares após procedimentos odontológicos.

REFERÊNCIAS⁶

AAOMS. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v.65, n.3, p.369-376, Mar, 2007.

ABTAHI, J. et al. Effect of local vs. Systemic bisphosphonate delivery on dental implant fixation in a model of osteonecrosis of the jaw. **J Dent Res**, v.92, n.3, p.279-283, Mar, 2013.

BELL, M.B., BELL, R.E. Oral Bisphosphonates and Dental Implants: A Retrospective Study. **J Oral Maxillofac Surg**, v.66, n.5, p.1022-1024, May, 2008.

BORROMEO, G.L. et al. Is bisphosphonate therapy for benign bone disease associated with impaired dental healing: A case-controlled study. **BMC Musculoskelet Disord**, v. 12, n. 71, p. 1-10, Apr, 2011.

FLICHY-FERNÁNDEZ, A.J. et al. Study of serum CTX in 50 oral surgical patients treated with oral bisphosphonates. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v.17, n.3, p.367-370, May, 2012.

GRANT, B.T. et al. Outcomes of Placing Dental Implants in Patients Taking Oral Bisphosphonates: A Review of 115 Cases. **J Oral Maxillofac Surg**, v.66, n.2, p.223-230, Feb, 2008.

HOLZINGER, D. et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v.72, n.10, p.1937.e1-8, Oct, 2014.

JACOBSEN, C. et al. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. **Clin Oral Investig**, v.17, n.1, p.167-175, Jan, 2013.

KIM, H.J. et al. Effect of alendroate on healing of extraction sockets and healing around implants. **Oral Dis**, v.17, n.7, p.705-711, Oct, 2011.

⁶ Conforme Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT), NBR 14724/2005. Abreviatura dos títulos dos periódicos em conformidade com o MEDLINE.

KIM, H.J., PARK, T.J., AHN, K.M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in metastatic breast cancer patients: a review of 25 cases. **Maxillofac Plast Reconstr Surg**, v.38, n.6, p.e1-8, Feb, 2016.

KOS, M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A review of 34 cases and evaluation of risk. **J Craniomaxillofac Surg**, v.38, n.4, p.255-259, Jun. 2010.

KWON, Y.D. et al. Retrospective study of two biochemical markers for the risk assessment of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: can they be utilized as risk markers? **Clin Oral Implants Res**, v.22, n.1, p.100-105, Jan, 2011.

KWON, T.G. et al. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. **Clin Oral Implants Res**, v.25, n.5, p.632-640, May. 2014.

LAZAROVICI, T.S. et al. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Associated with Dental Implants. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 68, n.4, p.790-796, Apr. 2010.

LÓPEZ-CEDRÚN, J.L. et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. **Br J Oral Maxillofac Surg**, n.51, v.8, p.874-879, Dec, 2013.

MANFREDI, M. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.40, n.3, p.277-284, Mar, 2011.

MARX, R.E; CILLO, J.E.; ULLOA, J.J. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**, v.65, n.12, p.2397-2410, Dec, 2007.

MATSUO, A. et al. Evaluation of dental implants as a risk factor for the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in breast cancer patients. **Odontology**, May, 2015.

MOZZATI, M. et al. Failure risk estimates after dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic woman under bisphosphonate therapy. **J Craniofac Surg**, v.26, n.3, p.749-755, May, 2015.

NISI, M. et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v.44, n.5, p.586-591, May, 2015.

O'CONNELL, J.E; IKEAGWANI, O; KEARNS, G.J. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*, v.181, n.2, p.237-242, Jun, 2012.

RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws – 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*, v.67, n.5, p.2-12, May, 2009.

RUGGIERO, S.L. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication – Related Osteonecrosis of the Jaw – 2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg*, v.72, n.10, p.1938-1956, Oct. 2014.

RUSSELL, R.G. et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, London, v.19, n. 6, p. 733-759, Jun. 2008.

SANCHEZ, M.P.R. et al. Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bisfosfonatos. *INPerio*, v.1, n.1, p.84-94, Nov, 2016.

SARIN, J.; DEROSI, S.S.; AKINTOYE, S.O. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis*, Copenhagen, v. 14, n.3, p.277-285, Apr. 2008.

SHABESTARI, G.O. et al. Implant Placement in Patients with Oral Bisphosphonate Therapy: A Case Series. *Clin Implant Dent Relat Res*, v.12, n.3, p.175-180, Sep, 2010.

TALLARICO, M. et al. Dental implants treatment outcomes in patients under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study. *Clin Oral Implants Res*, v.14, n.0, p.1-7, Jul, 2015.

TAM, Y. et al. Osteonecrosis of the jaw after implant surgery in patients treated with bisphosphonates – a presentation of six consecutive cases. *Clinical Implant Dent Relat Res*, v.16, n.5, p.751-761, Oct, 2014.

THIRUNAVURAKASU, A., PINTO, H.G., SEYMOUR, K.G. Bisphosphonate and implant dentistry – Is it safe? *Prim Dent J*. v.4, n.2, p.30-33, Ago, 2015.

WOO, S.B.; HELLSTEIN, J.W.; KALMAR, J.R. Systematic Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. **Ann Int Med**, Philadelphia, v.16, n.10, p.753-761, May, 2006.

WADA, T. et al. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. **Trends Mol Med**, Oxford, v.12, n.1, p.17-25, Jan. 2006.

YIP, J.K. et al. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. **J Clin Periodontol**, v.39, n.4, p.408-414, Apr, 2012.