



Pacientes em terapia com medicamentos antirreabsortivos apresentam risco aumentado de desenvolver osteonecrose dos maxilares após cirurgia de implante dentário?

Vinícius Dantas De Oliveira¹; Gustavo Grolli Klein²; Rogério Lima Romeiro²



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n11p1233-1249>

Artigo recebido em 19 de Setembro e publicado em 09 de Novembro

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Objetivo: O objetivo desta revisão sistemática foi analisar a associação de medicamentos antirreabsortivos e a ocorrência de falhas na reabilitação com implantes dentários. **Materiais e Métodos:** A presente revisão sistemática foi elaborada de acordo com as normas PRISMA utilizando-se a base de dados PubMed/MEDLINE. Dois avaliadores pesquisaram artigos em língua inglesa com acesso livre, publicados entre 2012 e 2023 (inclusive) que tratavam da questão PICO. Foram incluídos estudos em que os pacientes usuários de drogas antirreabsortivas tivessem sido submetidos à cirurgia de implantes dentários. Ainda, casos-controle, séries de casos, estudos observacionais retrospectivos e prospectivos foram incluídos na pesquisa. **Resultados:** Inicialmente foi obtido um total de 39 artigos na base de dados, após a remoção de estudos duplicados e os que não se incluíam nos critérios de inclusão/exclusão restaram 21 artigos. Após leitura do título e resumo foram obtidos 5 artigos para leitura integral e avaliação da elegibilidade. Por fim, foram incluídos 4 artigos nesta revisão sistemática. Esta revisão sistemática analisou 163 pacientes com histórico de uso de antirreabsortivos (128 mulheres e 35 homens). Nos estudos avaliados 34 implantes foram perdidos. A idade dos pacientes variou de 54 a 87 anos. A terapia antirreabsortiva utilizada entre os pacientes incluiu: Alendronato, Zoledronato, Alendronato + Denosumabe, Ibandronato e Pamidronato. A maioria das lesões localizava-se predominantemente nas áreas posteriores. O período de acompanhamento variou de 12 a 60 meses. **Conclusão:** Considerando as limitações encontradas neste estudo, observou-se um maior risco de falha nos implantes em pacientes sob terapia antirreabsortiva intravenosa e presença de comorbidades associadas. Para obter evidências mais conclusivas, futuros estudos prospectivos randomizados com maior tempo de acompanhamento devem ser realizados para avaliar com precisão o impacto destes medicamentos no sucesso do tratamento com implantes.

Palavras-chave: Bisfosfonatos; Implantes dentários; Osteonecrose.



Are patients on antiresorbative drug therapy at increased risk of developing jaw osteonecrosis after dental implant surgery?

ABSTRACT

Objective: The objective of this systematic review was to analyze the association of antiresorptive drugs and the occurrence of failures in rehabilitation with dental implants. **Materials and Methods:** This systematic review was prepared according to the PRISMA standards using the PubMed/MEDLINE database. Two evaluators searched for open-access English-language articles published between 2012 and 2023 (inclusive) that addressed the PICO issue. Studies in which patients using antiresorptive drugs had undergone dental implant surgery were included. In addition, case-controls, case series, and retrospective and prospective observational studies were included in the search. **Results:** Initially, a total of 39 articles were obtained from the database; after removing duplicate studies and those that did not meet the inclusion/exclusion criteria, 21 articles remained. After reading the title and abstract, 5 articles were obtained for full reading and eligibility assessment. Finally, 4 articles were included in this systematic review. This systematic review analyzed 163 patients with a history of antiresorptive use (128 women and 35 men). In the studies evaluated, 34 implants were lost. The patients' ages ranged from 54 to 87 years. The antiresorptive therapy used among the patients included: Alendronate, Zoledronate, Alendronate + Denosumab, Ibandronate and Pamidronate. Most of the lesions were located predominantly in the posterior areas. The follow-up period ranged from 12 to 60 months. **Conclusion:** Considering the limitations found in this study, a higher risk of implant failure was observed in patients undergoing intravenous antiresorptive therapy and the presence of associated comorbidities. In order to obtain more conclusive evidence, future prospective randomized studies with longer follow-up should be performed to accurately assess the impact of these medications on the success of implant treatment.

Keywords: Bisphosphonates; Dental Implants; Osteonecrosis.

Instituição afiliada – 1 Acadêmico do Mestrado em Implantodontia, Faculdade São Leopoldo Mandic.

2 Docente do Mestrado em Implantodontia, Faculdade São Leopoldo Mandic.

Dados da publicação:

DOI:

Autor correspondente: Vinícius Dantas de Oliveira viniciusdantas.ctbmf@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

Marx descreveu pela primeira vez a osteonecrose induzida por bifosfonatos em 2003.^{1,2} Em 2007, a Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), caracterizou esta condição pela exposição de tecido ósseo necrótico na maxila ou mandíbula por mais de 8 semanas em pacientes que receberam terapia com bifosfonatos e não foram submetidos à irradiação de cabeça e pescoço.³ No entanto, em 2014, o comitê especial da AAOMS recomendou uma mudança na nomenclatura para “osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (OMRM)” pelo crescente número de casos relatados envolvendo a manifestação da doença associada a outras terapias antirreabsortivas, como o Denosumabe e outras medicações antiangiogênicas.⁴

Os mecanismos antirreabsortivos dos bifosfonatos (BPs) e do Denosumabe apresentam algumas diferenças.⁵ Enquanto os BPs penetram na matriz óssea, sendo incorporados aos osteoclastos durante o processo de degradação óssea, resultando em sua disfunção e apoptose, o Denosumabe, por outro lado, suprime a função da molécula RANKL, essencial para a diferenciação, função e sobrevivência dos osteoclastos, comprometendo o processo de reabsorção óssea. O fato de essas duas drogas com mecanismos antirreabsortivos diferentes induzirem OMRM sugere que a diminuição da taxa de renovação óssea pode representar um fator de risco para o desenvolvimento dessa condição.⁶

A etiopatogenia da osteonecrose nos maxilares não foi totalmente elucidada. Distúrbios do metabolismo ósseo devido à diminuição do fluxo sanguíneo local, disfunção osteoclástica e apoptose foram relatados em pacientes em uso de medicamentos antirreabsortivos. O maxilar apresenta algumas singularidades: 1) maior taxa de remodelação óssea estimulada pelos dentes durante a mastigação; 2) apenas uma fina mucosa oral recobre o osso, tornando-o suscetível a lesões; 3) mais de 800 tipos de bactérias estão presentes na boca como fontes de infecção; 4) o maxilar fica diretamente exposto ao interior da boca e, portanto, suscetível a infecções, como resultado de procedimentos invasivos, como extração dentária ou terapia com implantes. Essas características, somadas ao fato de pacientes submetidos a terapias antirreabsortivas apresentarem alterações na reparação tecidual após o trauma, aumentam o risco de desenvolver a doença.^{6,7,8}

Acredita-se que a ocorrência de OMRM com tratamento odontológico geral seja baixa, mas sua incidência aumenta com tratamentos odontológicos invasivos ósseos, como extração dentária, cirurgia de implante dentário e cirurgia apical/periodontal.^{4,9}

A osseointegração de implantes dentários envolve três fases: a osteocondução, que se baseia no recrutamento e migração de células osteogênicas para a superfície do implante, a formação óssea na intersecção entre o osso pré-existente e o implante e a última fase é a remodelação óssea, que envolve basicamente a regeneração do osso e seu contato com a superfície do implante. Os agentes antirreabsortivos afetam a diferenciação osteoclástica e, portanto, a remodelação óssea. Quando o osso alveolar demonstra uma menor taxa de remodelação, a colocação de implantes nestes pacientes pode apresentar um atraso acentuado na consolidação óssea e, portanto, um maior potencial para perda de integração.¹⁰

Um exame mais detalhado dos dados publicados revela falta de informações

sobre a relação entre perda dos implantes dentários e OMRM.¹¹ Portanto, o objetivo desta revisão foi estudar sistematicamente, na literatura, a associação de medicamentos antirreabsortivos e seu efeito na falha de implantes.

METODOLOGIA

A base de dados PubMed-Medline foi pesquisada eletronicamente por artigos publicados entre 2012 e 2023 por dois avaliadores independentes. Esta revisão sistemática foi conduzida de acordo com a declaração Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA).¹² A questão clínica no formato “PICO” (P = problema do paciente/população, I = Intervenção, C = Comparação, O = Resultado) em nosso estudo foi: Pacientes em terapia medicamentosa antirreabsortiva apresentam risco aumentado de desenvolver osteonecrose da mandíbula após cirurgia de implante dentário?

Os seguintes termos MeSH (Medical Subjects Headings): “Diphosphonates”, “Dental Implants”, “Bisphosphonate”, “Jaw necrosis”, “Bone density conservation agents”, “Denosumabe”, “Osteonecrosis of the jaw”, “Antiresorptive agent”, e seus termos de entrada relacionados foram utilizados em diferentes combinações utilizando os operadores booleanos “AND” e “OR” para a pesquisa. Além disso, foi feita busca manual utilizando as referências dos artigos encontrados.

Antes de iniciar o estudo foram estabelecidos critérios de exclusão e inclusão:

- Critério de exclusão:

(a) Artigos publicados em outro idioma que não o inglês; (b) estudos experimentais laboratoriais; (c) estudos em animais; (d) estudos cujo tema principal não era a relação entre implantes dentários e terapia sistêmica antirreabsortiva; (e) via de administração tópica de medicamentos antirreabsortivos; (f) os artigos em texto completo não estavam disponíveis na base de dados pesquisada; (g) relatos de casos únicos; (h) artigos duplicados; (i) cartas ao editor; (j) comentários.

RESULTADOS

Os títulos foram analisados e com base nos critérios de exclusão foram selecionados 39 resumos. Após a leitura dos resumos disponíveis, 18 artigos foram excluídos por se observar que não estavam de acordo com os critérios de inclusão, 16 atendiam aos critérios de inclusão, mas a versão completa não estava disponível e 3 revisões sistemáticas foram utilizadas apenas como fonte de pesquisa. Por fim, 5 artigos foram avaliados para extração de dados. Após a avaliação final, 1 artigo foi excluído por não focar na relação entre implantes dentários e terapia antirreabsortiva. Por fim, dados de 4 estudos preencheram os critérios de inclusão e foram utilizados para compor esta revisão sistemática (fig. 1).

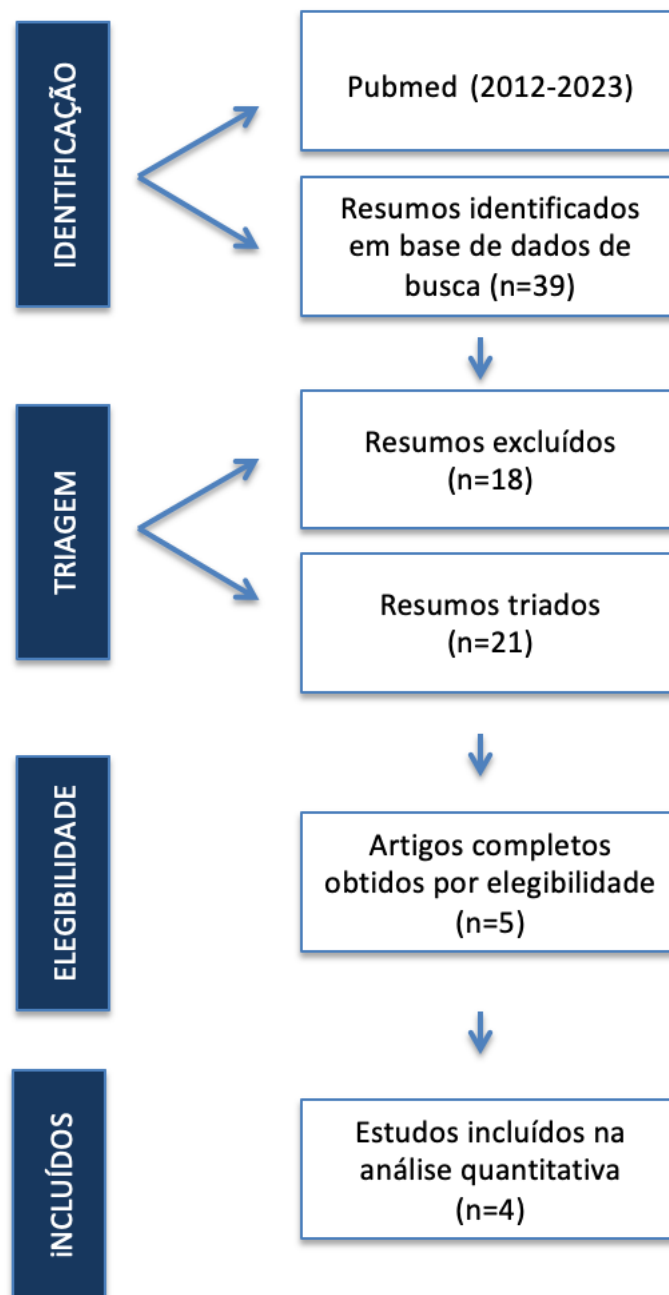


Figura 1: Prisma® fluxograma dos processos de busca e resultados.

Os dados apresentados na tabela 1: Autor e ano; gênero dos pacientes; idade média ou faixa dos pacientes (anos); número de implantes colocados em usuários/controles BP; número de perdas de implantes; medicação utilizada; duração ou intervalo médio (meses), localização do OMRM; fatores de risco; e período de acompanhamento (meses) foi extraído dos 4 estudos selecionados.



Pacientes em terapia com medicamentos antirreabsortivos apresentam risco aumentado de desenvolver osteonecrose dos maxilares após cirurgia de implante dentário?

Oliveira *et. al.*

Descrição dos estudos: um estudo observacional retrospectivo (Survana et al, 2016), um estudo observacional prospectivo (Siebert et al, 2015), uma série de casos (Smith et al, 2022) e um ensaio clínico (Jacobsen et al, 2013).^{11,13,14,15} No geral, esta revisão sistemática analisou 163 pacientes com histórico de uso de antirreabsortivos (128 mulheres e 35 homens). Nos estudos avaliados 34 implantes foram perdidos. A idade dos pacientes variou de 54 a 87 anos. A terapia antirreabsortiva utilizada entre os pacientes incluiu: Alendronato, Zoledronato, Alendronato + Denosumabe, Ibandronato e Pamidronato. A maioria das lesões localizava-se predominantemente nas áreas posteriores. O período de acompanhamento variou de 12 a 60 meses.

Tabela 1: Resumo dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade.

Autor, Ano	Gênero	Média de idade (anos)	Número de implantes em usuários de BP/controlé	Número de implantes perdidos	Medicamento	Média de duração de tratamento (meses)	Localização da OMRM	Fatores de risco	Acompanhamento (meses)	Observações do estudo
Siebert et al, 2015	24 feminino	54	60-60	Nenhum	Zoledronato	30	NA	Nenhum	12	A taxa de sobrevivência do implante em 1 ano foi de 100%. Nenhum osso necrótico aparente foi observado entre os pacientes que receberam ácido zoledrônico após cirurgia de implante, sugerindo a segurança da técnica nestes pacientes.
Smith et al, 2022	11 feminino 2 masculino	59-87	NA	2	Alendronato + Denosumabe	(1) Alendronato 48 meses + Denosumabe 18 meses (2) Alendronato 72 meses + Denosumabe 84 meses	Posterior da maxila (100%)	Nenhum	24	Embora o risco de perda do implante seja baixo, inferior a 5%, ela deve ser considerada por ser dispendiosa para o paciente.
Survana et al, 2016	82 feminino 30 masculino	NA	140	10	NA	22,5	Posterior da maxila (70%)	60% fumantes	36	Os resultados encontrados evidenciaram alta taxa de falha de implantes dentários em fumantes e em pacientes nos quais os implantes foram colocados na região posterior da maxila.
Jacobsen et al, 2013	11 feminino 3 masculino	NA	23	12	Alendronato, Zoledronato, Ibandronato, Pamidronato	44	Posterior da maxila (33%), Posterior da mandíbula (42%), Anterior da mandíbula (25%)	1 quimioterapia	60	A inserção do implante na região posterior parece aumentar o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares associada à BP; a maioria dos casos relatados de OMRM e implantes dentários ocorrem na região posterior. Além disso não só a inserção cirúrgica de um implante dentário, mas também o próprio implante inserido (saúde peri-implantar), parece ser um fator de risco contínuo para a ONMN.

DISCUSSÃO

Os antirreabsortivos podem afetar o processo de remodelação óssea necessário para que o implante se integre adequadamente ao osso circundante.¹⁶ Nos 4 estudos selecionados, 223 implantes foram avaliados em pacientes submetidos à terapia antirreabsortiva com perda de 24 implantes. Porém, não foi possível estabelecer um percentual médio de falha dos implantes devido à falta de informações sobre o número de implantes instalados em todos os estudos. Alguns estudos encontraram um risco aumentado de falha do implante em pacientes que tomavam medicamentos antirreabsortivos, enquanto outros não. No geral, o risco parece ser relativamente baixo e muitos especialistas concordam que os benefícios do tratamento com bifosfonatos superam os seus riscos potenciais.^{17,18,19}

Uma metanálise mostrou que a ingestão de bifosfonatos orais em baixas doses para tratamento da osteoporose, em geral, não compromete a terapia com implantes.²⁰ No entanto, os pacientes que recebem medicamentos antirreabsortivos intravenosos apresentam risco aumentado de OMRM. Isso pode ser explicado porque esses medicamentos são mais potentes e apresentam maior biodisponibilidade devido ao tipo de administração.²¹ Neste estudo, o tipo de terapia antirreabsortiva associada à ocorrência de OMRM e perda de implantes dentários variou entre os pacientes e não seguiu um padrão. Em relação aos estudos incluídos na revisão sistemática, não foi possível ser preciso na apresentação das taxas de falha para ambas as vias de administração, devido à falta de dados fornecidos. Apesar disso, houve consenso entre os autores de que a via de administração intravenosa resulta em elevado número de casos de falha.

O estudo de Smith et al.¹⁵ relataram dois casos de OMRM em que pacientes do sexo feminino estavam em uso de Alendronato e mudaram para Denosumabe. Em um caso, o paciente fez uso de Alendronato por 4 anos e desenvolveu OMRM após a terceira dose de Denosumabe. No segundo caso, o paciente fez uso de Alendronato por 6 anos, mudou para Denosumabe, fez implante dentário 2 anos depois e após 5 anos apresentou sinais que foram inicialmente diagnosticados como periimplantite avançada, mas posteriormente diagnosticados como OMRM.¹⁵ Segundo alguns autores, o risco de ONM parece ser independente do número de doses de Denosumabe ou da duração do tratamento.²² Avaliamos a possível contribuição do tratamento prévio com bifosfonatos, uma vez que ambos os pacientes que desenvolveram OMRM e estavam em uso do Denosumabe já haviam sido tratados com bifosfonatos. Isso torna difícil estabelecer qual dos dois medicamentos é o maior responsável pela osteonecrose maxilar, ou se esta poderia ser a soma dos dois medicamentos.²³ Aljohani et al.²⁴ publicaram uma série de casos de OMRM por Denosumabe, onde relataram que o uso prévio de bifosfonatos não parece afetar a gravidade da OMRM pelo Denosumabe. No entanto, seria útil realizar um estudo amostral de investigação mais amplo para concluir se os dois medicamentos juntos têm um efeito sinérgico.

A ocorrência de complicações parece ser retardada quando os implantes dentários são inseridos antes do início da terapia antirreabsortiva. Entretanto, a incidência de complicações parece ser maior quando os implantes são colocados após o tratamento ou durante sua terapia.²⁵ Alguns estudos relataram pacientes com “osteonecrose tardia” que já tinham implantes e receberam prescrição de agentes antirreabsortivos.^{26,27} Kwon et al.²⁶ referiram-se ao termo “osteonecrose desencadeada por cirurgia de implante” para definir casos em que a osteonecrose ocorreu dentro de 6

meses após cirurgia de colocação de implantes. Em seu relato, 58% dos casos de osteonecrose não estavam relacionados à inserção de implantes.²⁶ Na maioria dos pacientes analisados nesta revisão sistemática, a ocorrência de OMRM não apresentou associação com cirurgia de implantes; entretanto, esses casos foram desencadeados por implantes previamente osseointegrados.

A colocação do implante também pode ser influenciada por fatores de risco, locais ou sistêmicos, como diabetes ou obesidade, abuso de tabaco, tratamentos concomitantes como corticoterapia, quimioterapia, terapia imunossupressora, doenças ósseas como exostose ou tórus, prótese mal ajustada (potencialmente agravantes), doença periodontal e má higiene oral e dentária (agravantes).²⁸ Survana et al.¹³ relataram que 60% dos pacientes que desenvolveram OMRM eram fumantes. Segundo vários autores, o risco de falha do implante é maior com o aumento do número de cigarros fumados por dia; portanto, esse fator é considerado um fator de risco real para colocação de implantes.²⁵ Jacobsen et al.¹¹ mencionaram um paciente em tratamento quimioterápico, os demais estudos não relataram a presença de comorbidades associadas a casos de perda de implantes dentários associados à OMRM.

A maioria dos casos relatados de OMRM e implantes dentários nesta revisão ocorre na região posterior da mandíbula. Outros autores também observaram maior incidência de OMRM em implantes dentários posteriores, o que pode ser um fator predisponente à doença.²⁸ Esta informação deve ser cuidadosamente considerada ao avaliar e monitorar pacientes que possuem implantes dentários nas áreas posteriores da mandíbula e recebem tratamento antirreabsortivo de longo prazo.

Alguns autores afirmaram que a própria presença do implante no osso pode estar associada ao desenvolvimento de osteonecrose, e não apenas à inserção cirúrgica.^{29,30} A saúde peri-implantar é essencial para prevenir OMRM. A presença e persistência de inflamação periimplantar e perda óssea ao redor do implante pode criar um ambiente favorável para o desenvolvimento de OMRM.³¹ A pesquisa revelou associações significativas entre sinais clínicos/radiográficos de periimplantite e a ocorrência de OMRM periimplantar. O diagnóstico de periimplantite não estava relacionado à doença subjacente (osteoporose/oncologia) nem à via de administração do antirreabsortivo e pode, portanto, ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de OMRM.³² Manutenção rigorosa com monitoramento periódico, exames orais de tecidos moles e duros ao redor dos implantes dentários, avaliações radiográficas e limpeza profissional do tecido periimplantar são altamente recomendados. Além disso, o paciente deve ser ensinado a identificar sinais de alerta que requerem tratamento urgente e consulta com o cirurgião bucomaxilofacial, como dor maxilar, alteração sensitiva no lábio inferior ou mento, aparecimento de fístulas, drenagem purulenta e exposição óssea.^{15, 33}

A natureza localizada da OMRM ao redor do implante pode torná-la mais controlável quando ocorre. O reconhecimento deste impacto permite que os dentistas concentrem as intervenções e tratamentos na área afetada, melhorando potencialmente os resultados dos pacientes.¹⁶ Além disso, todos os locais OMRM foram completamente ou quase todos curados nesta revisão sistemática, apoiando ainda mais a natureza localizada da condição.

Este estudo destaca algumas considerações importantes em relação à literatura existente sobre a sobrevivência de implantes dentários em pacientes submetidos à terapia antirreabsortiva. O número limitado de artigos de acesso completo



disponíveis para análise. A maioria dos estudos incluídos nesta revisão eram séries de casos, observações clínicas e de natureza retrospectiva, o que pode introduzir limitações no estabelecimento de causalidade e no controle de vieses. Portanto, é crucial interpretar os resultados com cautela. Para obter evidências mais conclusivas, futuros estudos prospectivos com grupos de controle apropriados devem ser realizados para avaliar com precisão o impacto dos medicamentos antirreabsortivos nos resultados dos implantes. A maioria dos estudos incluídos tinha amostras pequenas, falta de informações e/ou curtos períodos de acompanhamento, o que pode levar à falha na detecção de resultados significativos. Como a OMRM pode se desenvolver durante um período prolongado, são necessários períodos de acompanhamento mais longos para capturar com precisão sua ocorrência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Considerando as limitações deste estudo, é aconselhável ter cautela ao planejar cirurgia de implante dentário em pacientes submetidos a terapia antirreabsortiva. O risco de desenvolver OMRM, bem como de ocorrer falha ou perda do implante, existe especialmente em pacientes sob administração intravenosa. Deve-se analisar a história médica completa do paciente e, no caso de confirmação da terapia antirreabsortiva, levar em consideração a duração do tratamento, a via de administração, bem como a presença de comorbidades associadas. Descobriu-se que periimplantite é um gatilho potencial para OMRM. O monitoramento regular e a manutenção de uma boa saúde periodontal são cruciais para o sucesso do implante. É imperativo que os pacientes prescritos com medicamentos antirreabsortivos estejam cientes dos riscos associados à OMRM, particularmente do seu impacto localizado em torno dos locais de implantes osseointegrados. Recomenda-se um acompanhamento mais longo para identificar e tratar OMRM ao redor dos implantes dentários precocemente. Em última análise, são necessários mais ensaios clínicos randomizados com período de acompanhamento mais longo porque ainda não está claro em que intensidade a exposição a esses medicamentos é prejudicial ao tratamento com implantes.



REFERÊNCIAS

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Sep;61(9):1115-7.
2. Gupta S, Gupta H, Mandhyan D, Srivastava S. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw. *Natl J Maxillofac Surg.* 2013;4:151–158.
3. Flichy-Fernandez AJ, Gonzalez-Lemonnier S, Balaguer-Martinez J, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago MA, Bagan-Sebastian JV. Bone necrosis around dental implants: a patient treated with oral bisphosphonates, drug holiday and no risk according to serum CTX. *J Clin Exp Dent.* 2012;4:e82–e85.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72: 1938–1956.
5. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011 Apr 1;48(4):677-92.
6. Shibahara T. Antiresorptive Agent-Related Osteonecrosis of the Jaw (ARONJ): A Twist of Fate in the Bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019 Feb;247(2):75-86.
7. George EL, Truesdell SL, Magyar AL, Saunders MM. The effects of mechanically loaded osteocytes and inflammation on bone remodeling in a bisphosphonate-induced environment. *Bone.* 2019; 127: 460– 473.
8. Ferreira GZ, Bachesk AB, Bachesk AB, Farah GJ, Filho LI, Dos Santos Silva R, Poluha RL, Danieletto-Zanna CF, Gonçalves ES. Oral Rehabilitation With Dental Implants and the Importance of a Preventive Evaluation for Osteonecrosis of the Jaws Associated With Medications. *J Oral Implantol.* 2020 Aug 1;46(4):431-437



9. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2007) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 65, 369-376.
10. Dubey P, Ravinder R, Raj S, Mishra P, Kant Jha S, Rajput A. Rate of implant failure in patients on antiresorptive drugs: a clinical investigation. *J Osseointegr* 2020;12(4):711-715.
11. Jacobsen C, Metzler P, Rössle M, Obwegeser J, Zemmann W, Grätz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations. *Clin Oral Investig.* 2013 Jan;17(1):167-75.
12. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
13. Suvarna S, Dutt P, Misra A, Usmani N, Singh A, Suvarna C. Intricate Assessment and Evaluation of Dental Implants in Patients on Bisphosphonate Therapy: A Retrospective Analysis. *J Contemp Dent Pract.* 2016 May 1;17(5):414-7.
14. Siebert T, Jurkovic R, Stelova D, Strecha J. Immediate Implant Placement in a Patient With Osteoporosis Undergoing Bisphosphonate Therapy: 1-Year Preliminary Prospective Study. *J Oral Implantol.* 2015 Jul;41 Spec No:360-5.
15. Smith S, Finn B, Goss AN. Medication-related osteonecrosis of the jaws: a single centre, Far North Queensland case series. *Aust Dent J.* 2022 Jun;67(2):168-171.



16. Pogrel MA, Ruggiero SL. Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2018;47(2):220–222.
17. Derks J, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Larsson M, Berglundh T. Effectiveness of implant therapy analyzed in a Swedish population: early and late implant loss. *J Dent Res.* 2015;94(3 Suppl):44S–51S.
18. Lopez-Cedrun JL, Sanroman JF, Garcia A, Penarrocha M, Feijoo JF, Limeres J, et al. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a case series. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(8):874–879.
19. Papadakis I, Spanou A, Kalyvas D. Success rate and safety of dental implantology in patients treated with antiresorptive medication: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2021;47(2):169–180.
20. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2018 Oct;29 Suppl 18:54-92.
21. Yajima, N.; Munakata, M.; Fuchigami, K.; Sanda, M.; Kasugai, S. Influence of bisphosphonates on implant failure rates and characteristics of postmenopausal woman mandibular jawbone. *J. Oral Implantol.* 2017, 43, 345–349.
22. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A, Reinert S. Clinical course and therapeutic outcomes of operatively and non-operatively managed patients with denosumab-related osteonecrosis of the jaw (DRONJ). *J Cranio-Maxillofacial Surg.* 2017;45:570-8.



23. de Boissieu P, Kanagaratnam L, Mahmoudi R, Morel A, Dramé M, Trenque T, et al. Adjudication of osteonecrosis of the jaw in phase III randomized controlled trials of denosumab: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73:517-23.
24. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, Smeets R, Otto S. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018 Sep;46(9):1515-1525.
25. Holzinger, D.; Seemann, R.; Matoni, N.; Ewers, R.; Millesi, W.; Wutzl, A. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2014, 72, e1–e8.
26. Kwon TG, Lee CO, Park JW, Choi SY, Rijal G, Shin HI. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(5):632–640.
27. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw Associated With Dental Implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68:790-6
28. Ruhin B. Implants and biphosphonates: 2012 guidelines for practitioners. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale.* 2013;114:1-3.
29. Giovannacci I, Meleti M, Manfredi M, Mortellaro C, Greco Lucchina A, Bonanini M, Vescovi P. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Around Dental Implants: Implant Surgery-Triggered or Implant Presence-Triggered Osteonecrosis? *J Craniofac Surg.* 2016 May;27(3):697-701.



30. Hallmer F, Andersson G, Gotrick B, Warfvinge G, Anderud J, Bjornland T. Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw- a 4-year prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):477-85.
31. Derks J, Schaller D, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Berglundh T. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res.* 2016;95(1):43-9.
32. Troeltzsch, M.; Cagna, D.; Stähler, P.; Probst, F.; Kaeppler, G.; Troeltzsch, M.; Ehrenfeld, M.; Otto, S. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: Is there an association to peri-implantitis? *J. Cranio-Maxillofac. Surg.* 2016, 44, 1945–1951.
33. Chalem M, Medina A, Sarmiento AK, Gonzalez D, Olarte C, Pinilla E, et al. Therapeutic approach and management algorithms in medication-related osteonecrosis of the jaw (MONJ): recommendations of a multidisciplinary group of experts. *Arch Osteoporos.* 2020;15(1):101.