



Carga imediata pós-exodontia em usuária de bisfosfonato intravenoso: relato de caso.

João Paulo Dutra Lobo Sousa¹, Pedro Paullo Alves Gonçalves², Thiago Dutra Mendonça³, Juliana Batista Araújo⁴, Rosana Costa Casanovas⁵.

RELATO DE CASO

RESUMO

Os bisfosfonatos (BFs) são drogas inibidoras das células osteoclásticas utilizados como terapia de primeira escolha em desordens que atingem o metabolismo ósseo. Diante dos benefícios dos BFs foram descritos os primeiros relatos de osteonecrose dos maxilares, que clinicamente se apresenta como uma região de exposição óssea com necrose e secreção purulenta. Procedimentos cirúrgicos invasivos, tais como extrações dentárias e a instalação de implantes podem ser fatores desencadeantes de osteonecrose dos maxilares, portanto, o cuidado relacionado a esses pacientes deve ser redobrado. Objetivo: Relatar um caso de tratamento reabilitador com implante dentário em uma paciente usuária de Alendronato, promovendo uma discussão sobre manejo de tratamento e os protocolos de atendimento desses pacientes. Relato de caso: Paciente do sexo feminino, 56 anos de idade, leucoderma, com histórico de tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico de carcinoma ductal invasivo em mama esquerda e carcinoma metastático em axila esquerda e em uso contínuo de Zometa® (ácido zoledrônico - 4mg/100mL), apresentou queixa de mobilidade e mau odor referente ao elemento 11. Ao exame tomográfico evidenciou-se fratura radicular, associada a conjunto pino/coroa, com indicação para exodontia. Levando em consideração os riscos, benefícios e a autonomia da paciente em escolher reabilitação com implantes, uma cirurgia minimamente invasiva com carga imediata foi planejada. Conclusão: Pacientes que estão realizando tratamento com bisfosfonatos podem ser considerados para a instalação de implantes dentários, onde cada situação clínica deve ser avaliada individualmente, de forma que se minimize o trauma cirúrgico e o risco de desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação.

Palavras-chave: Implantes dentários, Bisfosfonatos, Osteonecrose.

Immediate loading post-extraction in an intravenous bisphosphonate user: case report

ABSTRACT

Bisphosphonates are drugs that inhibit osteoclastic cells and are used as the first choice therapy in disorders that affect bone metabolism. In view of the benefits of BFs, the first reports of osteonecrosis of the jaws were described, which clinically presents itself as a region of bone exposure with necrosis and purulent secretion. Invasive surgical procedures, such as tooth extractions and the installation of implants can be triggering factors for osteonecrosis of the jaws, care related to these patients should be redoubled. Objective: To report the case of a patient who received a rehabilitation treatment with a dental implant and who used Alendronate, promoting a discussion on treatment management and the care protocols for these patients. Case report: Female patient, 56 years old, caucasian, with a history of surgical, chemotherapy and radiotherapy treatment of invasive ductal carcinoma in the left breast and metastatic carcinoma in the left armpit and in continuous use of Zometa® (zoledronic acid - 4mg /100mL), complained of mobility and bad odor related to element 11. Tomographic examination showed root fracture, associated with a post/crown assembly, with indication for extraction. Taking into account the risks, benefits and patient autonomy in choosing rehabilitation with implants, a minimally invasive surgery with immediate loading was planned. Conclusion: Patients who are undergoing treatment with bisphosphonates can be considered for the installation of dental implants, where each clinical situation must be evaluated individually, in order to minimize surgical trauma and the risk of development of medication-related osteonecrosis of the jaws in these individuals.

Keywords: Dental implants, Bisphosphonates, Osteonecrosis.

Instituição afiliada – ¹ Especialista em Implantodontia pela Associação Brasileira de Odontologia. ² Graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Maranhão. ³ Graduando em Medicina pela Universidade Federal do Maranhão. ⁴ Universidade Federal do Maranhão. ⁵ Professora Associada do Departamento de Odontologia I da Universidade Federal do Maranhão.

Dados da publicação: Artigo recebido em 29 de Julho e publicado em 26 de Agosto de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p1074-1089>

Autor correspondente: João Paulo Dutra Lobo Sousa jpdlobo@gmail.com



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

INTRODUÇÃO

Os agentes bisfosfonatos (BFs), como alendronato, ibandronato, risedronato e clodronato são potentes drogas inibidoras das células osteoclásticas e são utilizados como terapia de primeira escolha em desordens que atingem o metabolismo ósseo como osteoporose e doença de Paget, assim como em tumores de origem maligna como o mieloma múltiplo, hipercalemia maligna e outros cânceres com metástase óssea, como de próstata e câncer de mama (GUAY, 2006; MENDES et al., 2019).

Os BFs são classificados de acordo com a presença ou ausência de nitrogênio. Os BPs não nitrogenados funcionam competindo com as moléculas de ATP nos osteoclastos e provocando apoptose nessas células, promovendo dessa forma a diminuição da reabsorção óssea. O mecanismo dos BFs contendo nitrogênio é menos conhecido. Segundo a literatura, BPs que contenham nitrogênio tendem a inibir uma enzima específica chamada farnesil difosfato sintase da via de biossíntese do colesterol e interrompem a via de ramificação de isoprenilação, inibindo proteínas e outros fatores que desempenham uma função limitante na taxa de reabsorção dos osteoclastos no osso (MORAES et al., 2013; ENDO et al., 2017; ANESI et al., 2019).

Mesmo diante dos benefícios associados ao uso dos BFs no tratamento de desordens esqueléticas, em 2003 foram descritos os primeiros relatos de osteonecrose dos maxilares associado ao uso de bifosfonatos (OMAB) que clinicamente se apresenta como uma região de exposição óssea com necrose e secreção purulenta que não sofre reparação com mais de 8 semanas em indivíduos que fizeram uso prévio ou atual de bifosfonatos sem histórico anterior de radioterapia na região de cabeça e pescoço (RUGGIERO et al., 2014).

Desse modo, a abordagem terapêutica dos BFs, está associada a inibição da atividade dos osteoclastos, pode ser positiva em determinadas áreas como a ortopedia e traumatologia diminuindo a reabsorção óssea e interferindo na formação e crescimento de metástases ósseas. No entanto, a alteração do microambiente ósseo, causado pela inibição dos osteoclastos pode ser indiretamente deletéria na implantodontia se o metabolismo ósseo estiver bloqueado, podendo prejudicar a osseointegração do implante dentário (ID) (ZENG et al., 2011).

O uso de implantes dentários como alternativa reabilitadora é uma prática cada

vez mais comum na odontologia. E, uma vez que, procedimentos cirúrgicos invasivos, tais como extrações dentárias e a instalação de implantes propriamente dita podem ser fatores desencadeantes de osteonecrose dos maxilares (OM), o cuidado relacionado a esses pacientes deve ser redobrado. Assim sendo, o conhecimento prévio do profissional implantodontista dos efeitos adversos da terapia com drogas antirreabsortivas em indivíduos que necessitam de reabilitação dentária é essencial, visto que essas terapias podem afetar a longevidade das reabilitações com implantes e induzir à osteonecrose dos maxilares, prejudicando a saúde bucal do paciente, assim como interferir negativamente na qualidade de vida dos mesmos (STRAMANDINOL et al., 2018).

Desse modo, o presente trabalho tem como objetivo relatar o caso de um paciente que recebeu um tratamento reabilitador com implante dentário e que fazia uso do BF venoso Alendronato, promovendo uma discussão sobre manejo de tratamento e os protocolos de atendimento desses pacientes.

METODOLOGIA

Com a devida autorização, por meio do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), para compartilhamento de imagens para fins de publicação científica, o presente estudo apresenta um relato de caso clínico de caráter analítico descritivo. Os dados apresentados neste trabalho foram alcançados por meio da inspeção do prontuário, registros fotográficos dos procedimentos realizados e revisão da literatura científica pertinente ao tema.

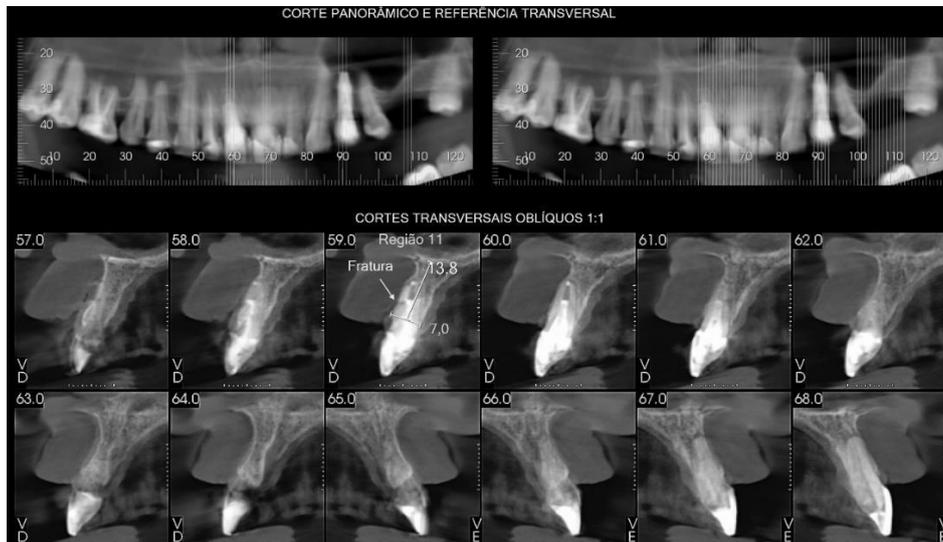
RESULTADOS

Paciente ALDM, do sexo feminino, 56 anos de idade, leucoderma, compareceu à clínica ABO-MA no curso de implantodontia consultório com queixa de mobilidade e mau odor referente ao elemento 11. Após anamnese detalhada sobre quadro geral de saúde a paciente relatou ter se submetido a tratamento cirúrgico, quimioterápico e radioterápico de carcinoma ductal invasivo em mama esquerda (histopatológico grau 3) e carcinoma metastático em axila esquerda. Quando questionada sobre medicamentos de uso contínuo a paciente relatou uso de Zometa® (ácido zoledrônico - 4mg/100mL) a

cada 6 meses, sendo a primeira dose administrada em 19 de março de 2021.

Após a consulta inicial, foi solicitado tomografia cone beam em que uma fratura radicular, associada a conjunto pino/coroa, foi diagnosticada (Figura 1) com indicação para exodontia. Os exames hematológicos solicitados (Tabela 1) estiveram dentro dos parâmetros de normalidade.

Figura 1. Cortes de tomografia cone beam com fratura radicular evidenciada no corte 59.



Fonte: Autores.

Tabela 1. Resultado dos exames hematológicos e respectivos valores de referência.

Exame	Resultado	Valor de referência
Creatinina	0,87 mg/dL	0,60 a 1,10
Tempo de protrombina	13,70 s	-
Atividade protrombínica	92,0 %	70 a 100
RNI	1,05	-
TTPa	26,80 s	27,0 a 38,0
Relação TTPa	0,91	0,83 a 1,17
Plasma controle dia	29,3 s	-
Glicemia jejum	93 mg/dL	75 a 99
Cálcio	9,1 mg/dL	8,6 a 10,3
Fósforo	3,8 mg/dL	2,5 a 4,5
Fosfatase alcalina	76 U/L	35 a 104
Ureia	26 mg/dL	10 a 50
HIV	Não reagente	-
Eritrócitos	4,06 milhões/mm ³	3,90 a 5,00

Hemoglobina	12,8 g/dL	12,0 a 15,5
Hematócrito	39,2 %	35,0 a 45,0
H.C.M.	31,5 pg	26,0 a 34,0
V.C.M.	96,6 fL	82,0 a 98,0
C.H.C.M.	32,7 g/dL	31,0 a 36,0
R.D.W.	12,1 %	11,9 a 15,5
Leucócitos	4.000/mm ³	3.500 a 10.500
Neutrófilos	1.730/mm ³	1.700 a 7.000
Eosinófilos	210/mm ³	50 a 500
Basófilos	20/mm ³	0 a 300
Linfócitos	1.610/mm ³	900 a 2.900
Monócitos	430/mm ³	300 a 900
Plaquetas	180.000/mm ³	150.000 a 450.000

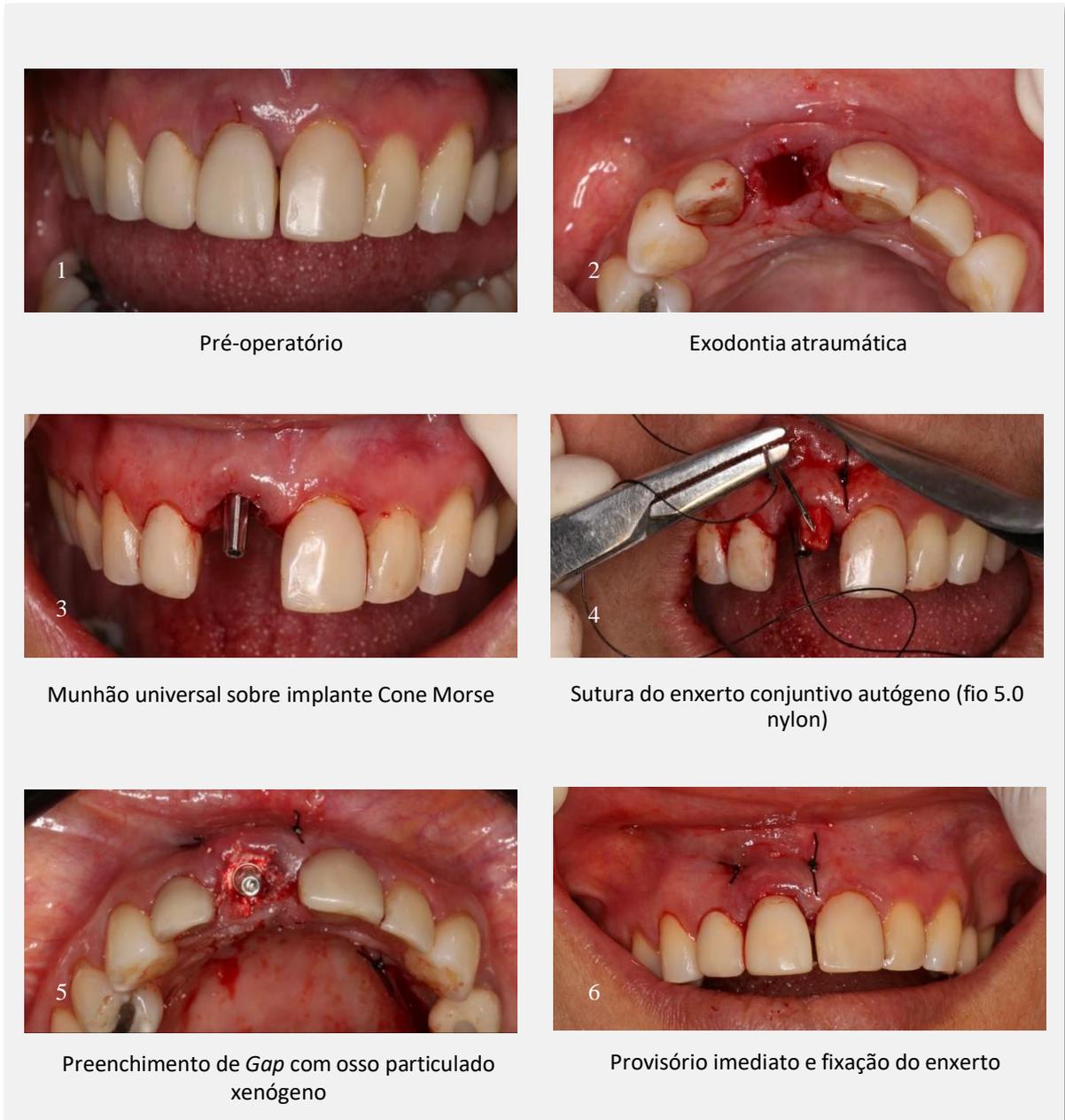
Fonte: Autores.

Levando em consideração os riscos, benefícios e a autonomia da paciente em escolher reabilitação com implantes uma cirurgia minimamente invasiva (Figura 2) com carga imediata foi planejada, seguindo os passos:

1. Degermação intrabucal com gluconato de clorexidina 0,12%;
2. Degermação extrabucal com gluconato de clorexidina 2%;
3. Adequação dos campos cirúrgicos estéreis;
4. Anestesia local com 1,8 ml de lidocaína 3% e epinefrina 1:100.000 dos nervos alveolar superior anterior e nasopalatino;
5. Exodontia atraumática do elemento 11 com periótomo e fórceps 151;
6. Instalação de implante cone morse (INTRAOSS® - São Paulo / Brasil);
7. Preenchimento do GAP implante/osso alveolar com enxerto xenógeno particulado liofilizado (Lumina-bone Porous® São Paulo / Brasil);
8. Instalação do munhão para prótese cimentada (INTRAOSS® - São Paulo / Brasil);
9. Coleta de enxerto autógeno de tecido conjuntivo do palato duro;
10. Fixação do enxerto de tecido conjuntivo em região cervical do elemento tratado;
11. Confeção do provisório utilizando o elemento dental extraído; Cimentação provisória.
12. Prescrição de amoxicilina (500mg a cada 8 horas, durante 7 dias),

paracetamol (750mg a cada 6 horas, durante 2 dias), gluconato de clorexidina (0,15% a cada 12h, durante 14 dias).

Figura 2. Sequência cirurgia da instalação e provisionalização do implante.



Fonte: Autores.

A figura 3 evidencia a condição pós-operatória 12 meses após a execução do tratamento reabilitador.

Figura 3. Sequência de fotos mostrando follow up de 12 meses.



Fonte: Autores.

DISCUSSÃO

Os medicamentos BFs tornaram-se comuns na área da oncologia, atuando tanto como fármacos antirreabsortivos quanto como tratamento neoadjuvante, sendo o agente responsável pela diminuição direta da atividade osteoclástica o que implicará consequentemente, na redução da reabsorção óssea. Um dos efeitos colaterais mais discutidos deste tipo de substância anti-reabsortiva é a osteonecrose dos maxilares relacionada à medicação (OMRM). Essa desordem é de difícil tratamento e ainda são

necessários mais estudos para se determinar precisamente a sua causa e, portanto, as suas abordagens de tratamento. Somado a isso, desde a sua primeira publicação discute-se sua origem, particularmente se possui caráter espontâneo e/ou se está relacionada a procedimentos odontológicos, patologias ou ambos (OTTO et al., 2012; PICHARDO et al., 2013; NISI et al., 2015).

Como os BFs interferem no processo de remodelação óssea, tem-se à hipótese de que tais drogas poderiam ter um impacto negativo no processo de osseointegração associado a IDs. (MENDES et al., 2019). O sucesso na osseointegração é composta por três etapas: A primeira está associada ao recrutamento e migração de células envolvidas no processo osteogênico para à região do ID; a segunda é caracterizada pela formação óssea próximo a região do ID; e por fim, a terceira etapa que compreende a fase de remodelação e renovação óssea. No entanto, com a utilização dos BFs, as fases supracitadas podem ser prejudicadas, gerando intercorrências na primeira e terceira fase. Somado a isso, há uma combinação da inibição dos queratinócitos endoteliais, acarretando uma diminuição significativa do processo de cicatrização do tecido periimplantar (FERREIRA et al., 2020). Dessa maneira, o trauma cirúrgico da instalação do ID associado a uma possível inibição do processo de remodelação óssea pode estar ligado a uma maior probabilidade de ocorrência de OMRM (MENDES et al., 2019). Embora existam revisões sistemáticas sobre o assunto, ainda não há consenso na literatura sobre o real impacto dos BFs no desempenho dos IDs ou no risco de ocorrência de OMRM (MURAD et al., 2016).

Um crescente número de relatos de OMRM relacionados a IDs têm sido publicados, tornado evidente que de fato exista uma associação entre eles (LAZAROVICI et al., 2010; JACOBSEN et al., 2013; KWON et al., 2014; GIOVANNACCI et al., 2016; TROELTZSCH et al., 2016; POGREL et al., 2018). Em contrapartida, trabalhos de revisão sistemática têm demonstrado que o uso de agentes antirreabsortivos orais ou intravenosos não se configuram uma contraindicação absoluta para a instalação de IDs, posto que nesses pacientes, a osseointegração podem sim ocorrer de forma efetiva e que o uso de antirreabsortivos não necessariamente reduzirá a taxa de sobrevivência dos IDs instalados (CHADHA et al., 2013; ALÉATA-ALI et al., 2014).

Quando se trata dos relatos que apoiam a associação entre os BFs e a OMRM na

instalação de IDs, duas causas principais são mais abordadas. A primeira, associa a OMRM à peri-implantite antes do início do uso da medicação antirreabsortiva e, a segunda, defende que a OMRM está evidentemente relacionada à inserção de implantes em pacientes que já fazem o uso de medicação antirreabsortiva antes da instalação dos mesmos (GRANT et al., 2008; LAZAROVICI et al., 2010; KWON et al., 2014; GIOVANNACCI et al., 2016; TROELTZSCH et al., 2016). Não obstante, ainda não está totalmente claro qual desses dois fatores está mais associado ao risco de osteonecrose, sendo necessário mais pesquisas longitudinais para investigar essa desordem, para que se possa assim, prevenir o desenvolvimento da mesma (PICHARDO et al., 2020).

Segundo a literatura, a OMRM pode ocorrer tanto em pacientes que fazem o uso da medicação antirreabsortiva pela via oral quanto por via intravenosa. Diz et al. (2013) relatam que a via de administração é extremamente significativa no processo da osteonecrose, sendo um problema significativo para pacientes tratados com BFs intravenosos, em contrapartida a ocorrência de OMRM em pacientes que recebem medicação pela via oral é mínima, e quando ocorre é menos grave e mais responsiva à descontinuação da droga e curável com desbridamento cirúrgico.

Marx (2007) afirma que a osteonecrose relacionada a BFs orais difere consideravelmente da osteonecrose associada aos BFs intravenosos em 3 principais aspectos: Pacientes que utilizam a medicação por via oral 1) demandam um período de tempo maior de terapia com os antirreabsortivos antes que haja exposição óssea, 2) apresentam sintomas menos severos e menos exposição óssea, e 3) têm uma chance de os sintomas melhorarem ou a cicatrização óssea exposta ocorrer após a interrupção do uso do medicamento por um período de tempo.

Diante disso, algumas instituições americanas reuniram um painel de especialistas para fornecer aos cirurgiões dentistas diretrizes para o tratamento de pacientes que estão recebendo terapia com substâncias antirreabsortivas. As diretrizes resultantes apresentaram uma abordagem muito cautelosa para cirurgia de IDs e extrações em pacientes recebendo terapia com BFs por via intravenosa ou oral (DIZ et al., 2013).

O Painel de Especialistas da American Dental Association recomenda que os indivíduos que tomam BFs orais sejam informados sobre os riscos e benefícios do

tratamento em questão, e acrescentaram que alternativas de tratamento não cirúrgico e menos invasivo sejam usadas quando possível, dependendo das especificidades de cada caso. Ademais, advertiram que os pacientes em questão podem estar em risco aumentado quando cirurgias de longa duração e extensa manipulação óssea ou regeneração óssea guiada for necessária. Quando o plano de tratamento do paciente envolver o osso medular e/ou periósteo em vários sextantes, o painel preconiza tratar 1 sextante ou dente de cada vez, sendo recomendado também o tratamento com enxaguante bucal antimicrobiano e um acompanhamento de no mínimo 2 meses para avaliação, se o paciente não desenvolverá a doença, antes que outros sextantes sejam tratados (AMERICAN DENTAL ASSOCIATION COUNCIL ON SCIENTIFIC AFFAIRS, 2006).

A Força-Tarefa nomeada pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons também preconiza que os pacientes que fazem o uso de antirreabsortivos orais sejam informados sobre o pequeno risco de comprometimento em sua cicatrização óssea durante o tratamento. E adicionaram que a cirurgia dentoalveolar eletiva não parece ser contraindicada em indivíduos sem fatores de risco conhecidos que estejam em uso de BFs orais por menos de 3 anos, sugerindo uma suspensão da substância por pelo menos 3 meses antes da cirurgia para pacientes que tomaram BFs oral por mais de 3 anos e para aqueles que fazem o uso de corticosteróides concomitantemente (ADVISORY TASK FORCE ON BISPHOSPHONATE-RELATED OSTENONECROSIS OF THE JAWS, AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS, 2007).

Dessa forma, para garantir sucesso no tratamento e maior segurança ao paciente e ao profissional cirurgião-dentista, é essencial que seja instituída uma comunicação entre o dentista e o médico do paciente, promovendo uma abordagem multiprofissional através de uma análise cuidadosa e particularizada do indivíduo que irá receber a instalação dos IDs. É fundamental avaliar o medicamento utilizado pelo paciente, assim como os riscos e benefícios da eventual suspensão da medicação previamente à cirurgia de instalação dos IDs (RUGGIERO et al., 2014). Essa avaliação cuidadosa e o conhecimento das características farmacológicas do antirreabsortivo com que está lidando, terão um papel primordial na determinação de um plano de tratamento apropriado para cada paciente, de maneira a prevenir a OMRM nesses casos (CHAVES et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes que estão realizando tratamento com BFs podem ser considerados para a instalação de IDs. No entanto, cada situação clínica deve ser avaliada individualmente, considerando sempre a via de administração do BFs, a duração do tratamento do paciente e tempo de conclusão do mesmo, assim como a expectativa de trauma cirúrgico. De forma que, todos os esforços devem ser considerados para evitar trauma cirúrgico durante a entrega do ID para minimizar o risco de desenvolvimento de OMRM nesses indivíduos.

REFERÊNCIAS

Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **J Oral Maxillofac Surg**, v. 65, 2007.

American Dental Association Council on Scientific Affairs: Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. **J Am Dent Assoc**, v. 137, 2006.

ANESI, A. et al. From osteoclast differentiation to osteonecrosis of the jaw: Molecular and clinical insights. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 19, p. 4925, 2019.

ATA-ALI, J. et al. What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. **Clinical oral implants research**, v. 27, n. 2, p. e38-46, 2016.

CHADHA, G. K. et al. Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. **The journal of oral implantology**, v. 39, n. 4, p. 510–520, 2013.

CHAVES, R. A. DA C. et al. Bifosfonatos e Denosumabes: mecanismos de ação e algumas implicações para a implantodontia. **Revista Brasileira Multidisciplinar**, v. 21, n. 2, p. 66–80, 2018.

DIZ, P.; SCULLY, C.; SANZ, M. Dental implants in the medically compromised patient. **Journal of dentistry**, v. 41, n. 3, p. 195–206, 2013.

ENDO, Y. et al. Underlying mechanisms and therapeutic strategies for bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Biol Pharm Bull**, v. 40, p. 739–750, 2017.



FERREIRA, G. Z. et al. Oral rehabilitation with dental implants and the importance of a preventive evaluation for osteonecrosis of the jaws associated with medications. **The journal of oral implantology**, v. 46, n. 4, p. 431–437, 2020.

GA Rodan Mecanismo de ação dos bisfosfonatos contendo nitrogênio Mini. **Rev Med Chem**, v. 4, 2004.

GIOVANNACCI, I. et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw around dental implants: Implant surgery-triggered or implant presence-triggered osteonecrosis? **The journal of craniofacial surgery**, v. 27, n. 3, p. 697–701, 2016.

GRANT, B.-T. et al. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 66, n. 2, p. 223–230, 2008.

GUAY, D. R. P. Ibandronate, an experimental intravenous bisphosphonate for osteoporosis, bone metastases, and hypercalcemia of malignancy. **Pharmacotherapy**, v. 26, n. 5, p. 655–673, 2006.

HEWITT, C.; FARAH, C. S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology**, v. 36, n. 6, p. 319–328, 2007.

JACOBSEN, C.; METZLER, P.; ROSSLE, M. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: clinical observations Clin Oral Investig. **Clin Oral Investig**, v. 17, p. 167–175, 2013.

KWON, T. G.; LEE, C. O.; PARK, J. W. Osteonecrosis associated with dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment Clin. **Clin Oral Implants Res**, v. 25, p. 632–640, 2014.

LAZAROVICI, T. S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. **Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons**, v. 68, n. 4, p. 790–796, 2010.

MARX, R. E. **Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws Quintessence**. Hanover Park, IL: [s.n.].

MATTOS, R. P.; OLIVEIRA, M.; ZANETTA- BARBOSA, D. Riscos e complicações para os ossos da face decorrentes do uso de bisfosfonatos. **Rev bras odontol**, v. 70, p. 114–119, 2013.

MENDES, V. et al. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: An overview of systematic review evidence. **International journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 48, n. 3, p. 373–381, 2019.

MURAD, M. H.; ASI, N.; ALSAWAS, M. Alahdab Nova pirâmide de evidências Med Baseado em Evid. v. 21, p. 125–127, 2016.

NISI, F. L.; FERLA, D. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis Int J. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 44, p. 586–591, 2015.

OTTO, S. et al. Osteoporosis and bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw: not just a sporadic coincidence-a multi- centre study. **J Craniomaxillofac Surg**, v. 39, n. 4, p. 272–277, 2011.

OTTO, S. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. **Journal of cranio-maxillo-facial surgery: official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery**, v. 40, n. 4, p. 303–309, 2012.

PICHARDO E, J. C. G. et al. Dental implants as risk factors for patients with medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). **British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 58, n. 7, p. 771–776, 2020.

PICHARDO, J. P. Merkesteyn Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: spontaneous or dental origin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. v. 116, p. 287–292, 2013.

POGREL, M. A. Ruggiero Previously successful dental implants can fail when patients commence anti-resorptive therapy-a case series. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 47, p. 220–222, 2018.

RUGGIERO, S. L. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). **Clinical cases in mineral and bone metabolism: the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases**, v. 4, n. 1, p. 37–42, 2007.

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, 2009.

RUGGIERO, S. L. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw- 2014 update. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, n. 10, p. 1938–1956, 2014.

RUGGIERO, S. L.; DREW, S. J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate therapy. **Journal of dental research**, v. 86, n. 11, p. 1013–1021, 2007.



STRAMANDINOLI-ZANICOTTI, R. T. et al. Implantes dentários em pacientes usuários de bifosfonatos: o risco de osteonecrose e perda dos implantes é real? Relato de três casos clínicos. **RSBO**, v. 15, n. 1, p. 50– 09, 2018.

TROELTZSCH, M.; CAGNA, D.; STAHLER, P. Clinical features of peri-implant medication-related osteonecrosis of the jaw: is there an association to peri-implantitis? **J Craniomaxillofac Surg**, v. 44, p. 1945–1951, 2016.

WANG, H.-L.; WEBER, D.; MCCAULEY, L. K. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. **Journal of periodontology**, v. 78, n. 3, p. 584–594, 2007.

ZENG, Y. et al. A systematic review assessing the effectiveness of alendronate in reducing periprosthetic bone loss after cementless primary THA. **Orthopedics**, v. 34, n. 4, 2011.