

O que o implantodontista precisa saber sobre o uso de bisfosfonatos: uma revisão de literatura

What the implantodontist needs to know about the use of bisphosphonates: a literature review

Lo que el implantodoncista necesita saber sobre el uso de bisfosfonatos: revisión de la literatura

Stephanie Dalmolin Berkai 

Endereço para correspondência:

Stephanie Dalmolin Berkai
Avenida São Pedro, 55D
Centro
89801-300 - Chapecó - Santa Catarina - Brasil
E-mail: stedalmoconsultorio@gmail.com

RECEBIDO: 12.05.2021

MODIFICADO: 14.05.2021

ACEITO: 28.06.2021

RESUMO

Com a grande procura por implantes dentários, aumentou-se a preocupação dos cirurgiões-dentistas sobre os fármacos ingeridos, principalmente os bisfosfonatos. Este estudo tem como objetivo atualizar de forma rápida e prática os cirurgiões-dentistas sobre os bisfosfonatos e o risco de osteonecrose. Foi realizada uma busca nas bases de dados PubMed e SciELO utilizando as palavras-chave “bisphosphonates”, “dental implants” e “osteonecrosis”. Conclui-se que ainda há a necessidade de diversos estudos sobre o tema para uma correta conduta do cirurgião-dentista e que no momento atual, recomenda-se “drug holliday” de 3 meses pré e pós-operatório e solicitar exame CTX em jejum para diminuir o risco à osteonecrose.

PALAVRAS-CHAVE: Difosfonatos. Implantes dentários. Osteonecrose.

ABSTRACT

With the great demand for dental implants, the concern of dentists about the drugs ingested, especially bisphosphonates, has increased. This study aims to quickly and practically update dental surgeons about bisphosphonates and the risk of osteonecrosis. A search was performed in the PubMed and SciELO databases using the

keywords “bisphosphonates”, “dental implants” and “osteonecrosis”. It is concluded that there is still a need for several studies on the subject for a correct conduct of the dental surgeon and that at the present time, it is recommended a “drug holliday” of 3 months pre and postoperatively and request a CTX exam in fast for decrease the risk of osteonecrosis.

KEYWORDS: Diphosphonates. Dental implants. Osteonecrosis.

RESUMEN

Con la gran demanda de implantes dentales, ha aumentado la preocupación de los dentistas por los fármacos ingeridos, especialmente los bisfosfonatos. Este estudio tiene como objetivo actualizar a los dentistas sobre los bisfosfonatos y el riesgo de osteonecrosis de forma rápida y práctica. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y SciELO utilizando las palabras clave “bisphosphonates”, “dental implants” y “osteonecrosis”. Se concluye que aún se necesitan varios estudios sobre el tema para una correcta conducta del cirujano dentista y que en la actualidad se recomienda un “día de vacaciones” de 3 meses pre y postoperatorio y solicitar un examen CTX en ayunas. Disminuir el riesgo de osteonecrosis.

PALABRAS CLAVE: Difosfonatos. Implantes dentales. Osteonecrosis.

INTRODUÇÃO

Com o grande aumento da procura por implantes dentários, para a reposição de dentes perdidos, vem crescendo junto a isso, problemas relacionados aos fármacos utilizados pelos pacientes, podendo interferir na longevidade do tratamento e qualidade de vida do paciente.

Entre estes fármacos, encontram-se os bisfosfonatos (BFs), que são medicamentos inibidores de osteoclastos e são usados na terapia de primeira linha em doenças que afetam o metabolismo ósseo, como: doença de Paget, osteoporose, metástases ósseas, hipercalcemia associada a doenças malignas, displasias ósseas, osteoartrite, osteogênese imperfeita e doenças ósseas pediátricas. Os BFs são fármacos análogos sintéticos não metabólicos dos pirofosfatos com alta afinidade pelo cálcio e hidróxiapatita óssea, que na odontologia, implicam na inibição de remodelação óssea¹.

Em 2003 foi relatado o primeiro caso de exposição dolorosa de osso na mandíbula e maxila de pacientes que foram medicados com BFs. Os primeiros casos de BRONJ (Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bisfosfonatos) foram associados previamente a cirurgias de extração dentária ou alguma outra condição na qual aumenta a remodelação óssea, e é por isso que há controvérsias se é seguro realizar a colocação de implantes dentários em pacientes que tomam ou já tomaram BFs para doenças ósseas. Tornou-se então, notável a preocupação dos cirurgiões-dentistas em adquirir maior conhecimento sobre a osteonecrose dos maxilares oriunda dos bisfosfanatos².

A osteonecrose dos maxilares por BFs é caracterizada pela exposição de tecido ósseo (intra ou extra-oral) e deve persistir por pelo menos 6 a 8 semanas, em pacientes que fazem ou fizeram uso destes fármacos, sem histórico de radioterapia ou doença metastática na região dos maxilares. Esta complicação ocorre pelo efeito dos BFs no turnover ósseo, alterando o processo de remodelação óssea²⁻³. Clinicamente, os pacientes afetados podem apresentar dor, sangramento, drenagem de pus persistente e fístulas intra e extra-orais, halitose, parestesia no lábio inferior e mobilidade dentária⁴. Radiograficamente, os achados são aumento de densidade trabecular, cicatrização deficiente de alvéolos dentário pós-extração, formação de sequestros ósseos, alargamento do canal mandibular e/ou do seio maxilar e neoformação óssea periosteal³.

O objetivo do presente trabalho é atualizar de forma rápida os cirurgiões-dentistas sobre os bisfosfonatos e seus perigos na prática clínica.

A pesquisa deste trabalho se deu pela formulação da pergunta: O que o cirurgião-dentista deveria conhecer sobre os bisfosfonatos em relação a implantes dentários?

As buscas foram realizadas no mês de janeiro de 2021, nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando as palavras-chave “bisphosphonates”, “dental implants” e “osteonecrosis”. Foram incluídos os artigos publicados de 2000 até 2021.

REVISÃO DE LITERATURA

Bisfosfonatos

Os BFs são fármacos com a função de reduzir a reabsorção óssea excessiva dos pacientes ao promoverem a diminuição da atividade dos osteoclastos⁵. Só nos EUA em 2012, foram dispensadas 14.7 milhões de prescrições de BFs orais⁶.

São amplamente utilizados para o tratamento de diversas doenças esqueléticas e oncológicas, atuam como inibidores da reabsorção óssea. Além disso, diante de alterações hormonais como pós-menopausa, são os medicamentos de escolha para tratar ou prevenir as patologias do metabolismo ósseo. Estes medicamentos inibem a perda de massa óssea e previnem complicações como fraturas, dor e hipercalcemia⁷.

Os BFs podem ser administrados via oral e intravenosa, a absorção pela via oral é pobre, já administração intravenosa mostra garantir que 50% da dose chegue ao osso, o restante é excretado inalterado pelos rins⁸. Pacientes que utilizam BFs via endovenosa são significativamente mais suscetíveis a desenvolver osteonecrose quando comparados com pacientes que utilizavam a medicação via oral⁹.

Estes fármacos pela sua composição apresentam-se em dois grupos: contendo nitrogênio (aminados) e não contendo nitrogênio (não aminados), sendo que, a cadeia com presença de nitrogênio deixa este fármaco mais potente, sendo eles: alendronato, risedronato, pamidronato, ácido zoleidrônico e ibandronato¹⁰⁻¹¹.

A primeira geração, representada pelo etidronato, que vem sido utilizado a mais de 30 anos, representa fracas ações na reabsorção óssea. A segunda ge-

ração corresponde aos fármacos como pamidronato, alendronato e zolendronato. O zolendronato possui dois átomos de nitrogênio, aumentando assim sua eficácia¹⁰.

Mecanismo de Ação

O tecido ósseo é formado por osteoblastos e reabsorvido pelos osteoclastos, em um processo constante. Os BFs em geral, atuam na remodelação óssea por meio da diminuição da reabsorção, via diferentes mecanismos, atuando principalmente sobre os osteoclastos, inibindo o desenvolvimento desde suas células precursoras, aumentando sua taxa de apoptose, estimulando seus fatores de inibição e reduzindo sua atividade¹²⁻¹⁵.

A reabsorção óssea é parte integrante de um equilíbrio vital (reabsorção/aposição óssea) necessário para o correto metabolismo ósseo. Assim, nos indivíduos com uso contínuo de BFs, o tecido ósseo apresenta uma deficiência na remodelação¹⁶.

A inibição da atividade osteoclástica causa a diminuição da capacidade do remodelamento ósseo, facilitando o desenvolvimento da necrose, numa situação que haja trauma na região óssea, ocorre à diminuição de suprimento vascular, ocorrendo isquemia e consequentemente, necrose tecidual¹⁵. Mendes e colaboradores afirmam que devido a sua carga negativa e estrutura química, estas drogas podem ficar retidas no osso por vários anos¹⁷.

Os BFs vêm sendo associados à ocorrência de osteonecrose dos maxilares, que é definida como a necrose do tecido ósseo, caracterizada pela presença de osso exposto não cicatricial e necrótico em região oral e maxilofacial, persistente por mais de 8 semanas, sem histórico de radioterapia na região cérvico-facial².

Osteonecrose Associada ao Uso de Bisfosfonatos

A osteonecrose se dá pela necrose do osso, oriunda de fatores sistêmicos e locais que comprometem a vascularização óssea¹⁶. Ocorre principalmente quando pacientes em tratamento ou recém-tratados com BFs, são submetidos a procedimentos odontológicos cirúrgicos e também em casos de infecções secundárias ou traumatismos bucais^{2,6,18}.

Estima-se que a incidência de BRONJ é de 1:143.000 pacientes por ano⁶. O risco de BRONJ para

pacientes em tratamento de câncer é 100 vezes maior do que para pacientes em tratamento para osteoporose, pois a grande maioria utiliza via endovenosa. Além disso, parece ter um aspecto sítio ósseo dependente, ocorrendo com maior frequência na mandíbula (73%) que na maxila (22.5%) e que nos dois ao mesmo tempo (4.5%)².

Alguns autores concordam que os BFs mostram-se significativamente relacionados a osteonecrose em pacientes que utilizaram estes fármacos com doses semanais e por um longo período de tempo, superior a três anos¹⁹⁻²⁰.

O risco significativo para ocorrência de osteonecrose após instalação de implantes dentários em pacientes em terapia com BFs. Estes foram pacientes que fizeram procedimentos mais invasivos, como regeneração óssea e múltiplos implantes²¹.

Em casos em que há a necessidade de intervenção cirúrgica odontológica, deve-se estudar a possibilidade da suspensão do uso dos BFs. Considerando-se que 50% dos níveis de BFs plasmáticos sofrem excreção renal, o maior reservatório seria o osteoclasto, cujo tempo de vida é cerca de duas semanas. Desta forma, acredita-se que a maioria do medicamento livre no plasma estaria reduzida após 2-3 meses da última administração oral, intervalo que parece adequado para um procedimento dental invasivo²²⁻²³.

Pode-se classificar a osteonecrose em 4 categorias: 0 - presença de achados e sintomas clínicos não específicos; 1 - osso exposto e necrótico em pacientes assintomáticos; 2 - osso exposto e necrótico associado a infecção; 3 - osso exposto e necrótico associado a infecção com presença de complicações¹⁵⁻¹⁶.

A qualidade de vida de pacientes usuários de BFs aumenta consideravelmente juntamente com a chance de ocorrer osteonecrose (BRONJ). Entre os fatores de risco da BRONJ estão: cirurgia periodontal, colocação de implantes dentários, extrações dentárias, mau estado e/ou adaptação de próteses dentárias ou trauma mecânico crônico nos maxilares²⁴. O risco de desenvolver osteonecrose dos maxilares com os BFs orais é baixa, mas é substancialmente maior para pacientes que recebem intravenosos, particularmente para o câncer^{8,25}.

Apesar de ser uma doença com difícil tratamento, há na literatura, vários métodos para tentar solucionar a BRONJ, como: debridamento superficial do sequestro ósseo, bochechos com antimicrobianos, transplante intralesional de células-tronco da medula

óssea, além do fechamento completo da ferida cirúrgica^{2,26-27}.

Estes métodos podem ser utilizados na cura ou na melhora do estado do paciente, revertendo o estágio de BRONJ em que o paciente se encontra. O tratamento da mesma busca o restabelecimento da qualidade de vida do paciente através da educação do paciente para controle da dor e infecção secundária e prevenir a extensão das lesões e desenvolvimento de novas áreas de necrose²⁸⁻²⁹.

Implantes Dentários

A implantodontia destaca-se por ser um método moderno e seguro de reabilitação oral para pacientes edêntulos. Para que este método se desenvolva adequadamente, é necessário que o implante se osseointegre ao tecido ósseo receptor, já que a integração óssea é a chave do sucesso clínico cirúrgico¹⁰.

Ainda há controvérsias acerca da reabilitação com implantes de pacientes em uso de BFs. Autores recomendam um exame de sangue, telopeptídeo C-terminal no soro (CTX) em jejum, a fim de avaliar o risco de osteonecrose em pacientes que tenham sido administrados os BFs por mais de três anos. Os valores obtidos que são superiores a 150 pg/mL permite que qualquer tipo de procedimento cirúrgico odontológico seja realizado com risco mínimo e sem a necessidade de suspender a medicação. Quando valores menores que 150 pg/mL são obtidos, em seguida, a medicação deve ser suspensa por um período de quatro há seis meses^{14,30-31}.

Os implantes dentários mostram-se seguros em vários trabalhos de pesquisa, quando associado a uma boa preparação do paciente no pré-operatório (boa higiene oral, dispensa de medicamentos e, se necessário, prescrição de bochechos antibacterianos), tempo adequado de terapia antibiótica e acompanhamento regular por 12 meses³².

De acordo com alguns autores, a instalação de implantes em pacientes que fazem uso de BFs durante e após o procedimento, tendem a desenvolver BRONJ mais rapidamente do que em pacientes que fazem uso de BFs após a instalação dos implantes³³. Sob outra perspectiva, trabalhos de revisão sistemática, mostram que o uso destes medicamentos, orais ou intravenosos, não é uma contraindicação para a instalação de implantes dentários, tendo em vista que os mesmos podem osseointegrar de forma efetiva. Além disso, os

BFs não necessariamente reduz a taxa de sobrevivência dos implantes instalados¹⁷.

Mendes e colaboradores, ainda afirmam que não obtiveram resultados em suas pesquisas que apontassem uma diferença significativa na falha dos implantes dentários entre pacientes que não são usuários de BFs e os que são¹⁷.

Os pacientes tratados com BFs intravenoso tem maior chance de desenvolver osteonecrose após instalação de implantes dentários. O grupo de pacientes tratados por via oral mostrou-se mais bem sucedidos⁶.

Estratégias relacionadas à prevenção de BRONJ após implantes dentários são extremamente importantes quando relacionadas a implantes dentários, descobriram que pacientes que já desenvolveram BRONJ e estavam em terapia com corticoesteróides tiveram taxas mais baixas de cura do que pacientes que não usaram³⁴.

Para pacientes que já fazem uso desta medicação e necessitam de tratamentos odontológicos, estes devem ser executados com o mínimo de trauma possível. Cirurgias devem ser evitadas, mas caso sejam necessárias devem ser executadas sob terapia antimicrobiana sistêmica associada a potentes antimicrobianos locais, até a completa epiteliação da região operada¹⁷.

Em uma revisão sistemática foi avaliada a taxa de sobrevivência de implantes dentários em pacientes saudáveis sem uso de BFs, com sucesso de 94.6% sobre uma média de 13 anos de acompanhamento. O que é muito semelhante dos achados para pacientes com uso de BFs³⁵.

Os dados presentes na literatura mostram-se controversos e é nítida a necessidade de maiores estudos sobre o protocolo a seguir caso o paciente faça uso de BFs. Damm e Jones acreditam que o “drug holiday” seria de 2 a 3 meses da última administração oral para procedimentos dentais invasivos, nos quais se baseiam diversos autores²³.

DISCUSSÃO

A osteonecrose ligada aos BFs foi descrita a primeira vez por Marx, e é definida pela American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) como uma área de exposição óssea nos maxilares de

pacientes que não foram submetidos à radioterapia de cabeça e pescoço por pelo menos 8 semanas. Desde que foram associadas a fármacos anti-reabsortivos, como os BFs, é chamado de BRONJ^{2,36}.

Em uma revisão sistemática, descobriu-se que a osteonecrose afeta principalmente mulheres com a idade média de 69 anos de idade. A administração oral é predominante em pacientes (86.7%) e o alendronato de sódio foi o remédio mais prescrito³⁷.

O desenvolvimento de osteonecrose em associação a implantes dentários é efeito do tratamento com bisfosfonatos orais e intraorais, nos quais, mostram-se mais danosos. A BRONJ é acelerada durante e após a utilização de bisfosfonatos, os quais atuam como potencializadores de periimplantite e perda do implante³³.

Para a prevenção de osteonecrose, a Associação Americana de Cirurgia Oral e Maxilofacial, orienta que não há contraindicação a instalação de implantes em pacientes em uso oral há menos de 3 anos, já os pacientes que estão em uso há mais de 3 anos, devem interromper o uso da droga três meses antes do procedimento e reiniciar após completa cicatrização da ferida operatória se sua condição sistêmica permitir^{13,31}.

Em um estudo foram divididos em dois grupos os pacientes que fazem uso de BFs: um formado por pacientes que tomam BFs oral por um período menor que 3 anos, estes estariam aptos a fazer instalação de implantes dentários, e o segundo grupo formado por pacientes que fazem uso de BFs a mais de 3 anos ou por um período menor que 3 anos mais associado com corticoesteróides. Neste segundo grupo, é recomendado um período de “drug holliday” de 3 meses antes e depois da colocação do implante dentário¹⁰. O intervalo de interrupção dos BFs seja de 3 meses antes e 3 meses após o procedimento cirúrgico².

Por outra perspectiva, recomendam que o “drug holliday” seja de 3 a 6 meses previamente a instalação do implante e perdure até a cicatrização total da ferida cirúrgica²⁸.

Vários estudos mostram-se controversos quando a manutenção ou suspensão da medicação durante o período pré e pós-operatório, a American Dental Association (ADA) sugere a descontinuidade do tratamento por um período mínimo de 3 meses para pacientes que fazem uso de BFs orais por mais de 3 anos, ou que façam uso concomitante de corticoesteróides. Além dos 3 meses pré-operatório, o paciente deveria manter a descontinuidade 3 meses após a

cirurgia. Em pacientes com osteoporose, estes autores consideram desnecessário a descontinuidade, pois em estudos prospectivos multicêntricos mostraram que tal recomendação não traz benefícios suficientemente fortes em relação a prevenção a BRONJ quando a complicações causadas pela descontinuidade³⁸.

Em pacientes utilizando BFs por mais de 4 anos e que tenham outros fatores de risco sistêmico para osteonecrose (fumo, diabetes, artrite reumatoide, terapia adicional com glicocorticoides) é recomendada a suspensão total da droga até a reparação completa da ferida cirúrgica³⁹.

Embora muitos autores indiquem a descontinuidade do tratamento previamente à instalação de implantes, essa determinação deve ser baseada no exame telopeptídeo C-terminal no soro (CTX) em jejum para avaliar o risco de o paciente desenvolver osteonecrose. Valores normais de pacientes usufruindo de BFs seriam em torno de 150 pg/ml, comparados com paciente com osteoporose que não tomam BFs (400 pg/ml). Pacientes que vão receber implantes dentários que tomam BFs a mais de 3 anos ou a menos de 3 anos combinados com corticosteroides ou quimioterapia deveriam fazer o exame, se o valor for menor que 150 pg/ml os autores recomendam adiar a cirurgia e suspender o medicamento³¹.

Diferentemente, os resultados do CTX não são preditivos ao desenvolvimento ou não de osteonecrose após a instalação de implantes. Estes autores recomendam não usar o exame isoladamente para interromper ou indicar o tratamento em pacientes usuários de BFs¹⁷.

Já em casos onde ocorrem a osteonecrose após a instalação, há relatos da associação ao plasma rico em plaquetas para o fechamento de feridas primárias e nos fatores de cura⁴⁰. Resultados ainda melhores foram relatados com o uso de PRF (plasma rico em fibrina) e PRGF (plasma rico em fatores de crescimento) na recuperação de pacientes acometidos por BRONJ³².

O uso de terapia com oxigênio hiperbárico beneficiam os pacientes com uma maior taxa de cura do tecido. Os procedimentos odontológicos devem ser evitados sempre que possível, porém, caso a BRONJ ocorra, a descontinuação do tratamento precisa ser considerada até o reparo total dos tecidos³².

CONCLUSÃO

Com o presente estudo concluímos que cada autor sugere um tipo de pré/pós-operatório, cabendo ao cirurgião-dentista estudar e adaptar-se ao que achar conveniente. Seguindo esta revisão de literatura, sugere-se que seja realizada uma anamnese completa sobre o estado de saúde em que o paciente encontra-se, se necessário entrar em contato com o médico, pedir exame telopeptídeo C-terminal no soro (CTX) em jejum e realizar o “drug holiday” de 3 meses pré-operatório e mantê-lo por mais 3 meses após a instalação dos implantes.

REFERÊNCIAS

- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(9):32-45.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, 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(10):1938-56.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
- Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):277-84.
- Kimmel D. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 2007;86(11):1022-33.
- Gelazius R, Poskevicius L, Sakavicius D, Grimuta V, Juodzbals G. Dental implant placement in patients on bisphosphonate therapy: a systematic review. *J Oral Maxillofac Res.* 2018;9(3):e2.
- Rodan GA, Reszka A. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Mol Med.* 2002;2(6):571-7.
- Janovská Z. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. A severe side effect of bisphosphonate therapy. *Acta Medica (Hradec Králové)* 2012;(55):111-5.
- Salvatore L, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Maxillofac Surg.* 2006;102(4):433-41.
- Moreno-Sánchez M, Gil FM, González-García R, Zaldívar DMS. Bifosfonatos e implantes dentales, ¿son incompatibles? Revisión de la literatura. *Rev Esp Cir Oral Maxillofac.* 2016;38(3):128-35.
- Izquierdo CM, Oliveira MG, Weber JBB. Terapêutica com bisfosfonatos: implicações no paciente odontológico - revisão de literatura. *RFO.* 2011;16(3):347-52.
- Rocha JF, Ribeiro ED, Santos HF, Duarte BG, Carvalho FA, Carvalho PSP. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. *RFO.* 2010;15(2):183-9.
- Arantes DCB, Lacerda JCT, Leite LCM, Sacrpa LC. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Rev Bras Pesqui Saude.* 2010;12(1):86-92.
- Guimarães J. Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos. Um procedimento seguro? *Maxillaris.* 2012;9(2):28-34.
- Carvalho A, Mendes MA, Carvalho D, Carvalho JFC. Osteonecrose da mandíbula associada a bifosfonatos intravenosos em doentes oncológicos. *Acta Med Port.* 2008;21(5):505-10.
- Coelho AI, Gomes PS, Fernandes MH. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bifosfonatos. parte I: etiologia e apresentação clínica. *Rev Portuguesa Estomatol Med Dent Cir.* 2010;51(2):95-101.
- Mendes V, Santos GO, Calasans-Maia MD, Granjeiro JM, Moraschini V. Impact of bisphosphonate therapy on dental implant outcomes: an overview of systematic review evidence. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2019;48(3):373-81.
- Scarpa LC, Leite LCM, Lacerda JCT, Arantes DCB. Osteonecrose nos ossos da maxila e mandíbula associada ao uso do bifosfonato de sódio. *Rev Bras Pesqui Saude.* 2010;12(1):86-92.
- Mavrokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-23.
- Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):999-1003.
- Guazzo R, Sbricoli L, Ricci S, Bressan E, Piattelli A, Iaculli F. Medication-related osteonecrosis of the jaw and dental implants failures: a systematic review. *J Oral Implantol.* 2017;43(1):51-7.
- Baron R, Ferrari S, Russel RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011;48(4):677-92.
- Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: a potential alterna-

- tive to drug holidays. *Gen Dent.* 2013;61(5):33-8.
24. Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol.* 2006;20(6):945-52.
 25. Mourão CFAB, Moura AP, Manso JEF. Tratamento da osteonecrose dos maxilares associada aos bifosfonatos: revisão da literatura. *Rev Bras Cir Cabeça Pescoço.* 2013;42(2):113-7.
 26. Poubel VLN, Cruz DSM, Gil LE, Lima Júnior N, Claus JDP, Gil JN. Osteonecrose maxilo-mandibular induzida por bisfosfonato: revisão bibliográfica. *Rev Cir Traumatol Buco-maxilo-fac.* 2012;12(1):33-42.
 27. Vercruyse H, Backer T, Mommaerts MY. Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: systematic review and a new case series. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42(5):377-86.
 28. Khan A, Morrison A, Kendler D, Rizzoli R, Hanley DA, Felsberg D, et al. Case-based review of osteonecrosis of the jaw (ONJ) and application of the international recommendations for management from the international task force on ONJ. *J Clin Densitom.* 2017;20(1):8-24.
 29. Spanou A, Lyritis GP, Chroopoulos E, Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015;21(8):927-36.
 30. Bispo LB. Considerações da Implantologia sobre a osteonecrose dos maxilares potencializada pela terapia com bisfosfonatos. *Rev Bras Odontol.* 2013;70(2):196-201.
 31. Sandeep K, Veena J. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: a review article. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2013;3(1):25-30.
 32. Kim J-W, Kim S-J, Kim M-R. Leucocyterich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Brit J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52(9):854-9.
 33. 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(10):1937.
 34. Tardast A, Sjöman R, Løes S, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteomyelitis of the jaw in patients with bony exposure: prevention, a new way of thinking. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):310-4.
 35. Moraschini V, Poubel LA, Ferreira VF, Barboza Edos S. Evaluation of survival and success rates of dental implants reported in longitudinal studies with a follow-up period of at least 10 years: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(3):377-88.
 36. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
 37. Vetucci VR, Faloni AP, Faeda RS. Follow-up of an implant-supported rehabilitation after long-term use of alendronate. *J Craniofac Surg.* 2019;30(8):793-6.
 38. Hasegawa T, Hayashida S, Kondo E, Takeda Y, Miyamoto H, Ueda N, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in cancer patients: a multicenter retrospective study. *Osteoporos Int.* 2019;30(1):231-9.
 39. Smidt-Hansen T, Folkmar TB, Fode K, Agerbaek M, Donskov F. Combination of zoledronic acid and targeted therapy is active but may induce osteonecrosis of the jaw in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(9):1532-40.
 40. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(9):2465-72.