FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE

Ana Luiza Oliveira Andrade

IMPACTO DOS BISFOSFONATOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

BELO HORIZONTE - MG

2024

Ana Luiza Oliveira Andrade

IMPACTO DOS BISFOSFONATOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito
parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Orientador: Prof. Marcos Vinicius Zuim Lara

Área de concentração: Odontologia

Belo Horizonte
2024

FACSETE
Faculdade Sete Lagoas
Recredenciamento Portaria MEC 278/2016 - D.O.U 19/04/2016

Ana Luiza Oliveira Andrade

IMPACTO DOS BISFOSFONATOS NA OSSEOINTEGRAÇÃO DE IMPLANTES DENTÁRIOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas - FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Implantodontia.

Área de concentração: Odontologia

Aprovada em ___/____/_____ pela banca constituída dos seguintes professores:

_____

Profa. Margareth Rosa de Oliveira Vinci

_____

Prof. Agnaldo Pereira Mendes

_____

Prof. Jorge Antonio Mansur de Miranda

A minha família e amigos, fonte da minha determinação.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha sincera gratidão a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho.

Agradeço ao meu orientador, professor Marcos Vinicius Zuim Lara pela orientação valiosa, paciência e apoio ao longo deste processo. Sua expertise e orientação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço à professora Margareth Rosa de Oliveira Vinci e ao professor Agnaldo Pereira Mendes por tanto apoio e partilha de conhecimentos sempre em busca da evolução profissional e como pessoa.

Também gostaria de agradecer à minha família pelo apoio incondicional, compreensão e incentivo durante toda a jornada acadêmica. Seu amor e encorajamento foram essenciais para superar os desafios encontrados.

Além disso, expresso minha gratidão aos professores e colegas que participaram desta jornada.

Por fim, dedico um agradecimento especial a todas as fontes de inspiração que me motivaram e enriqueceram meu conhecimento ao longo deste estudo.

A todos, meu sincero obrigada.

RESUMO

A reabilitação com implantes dentários hoje é uma das principais formas de devolver função, estética e qualidade de vida para a grande maioria dos pacientes, porém parte deles atualmente tem se deparado com doenças ósseas, seja a osteoporose, doença de paget entre outras assim sendo necessário o uso de medicações para melhorar o quadro da doença, esses medicamentos são denominados de bisfosfonatos. Os bisfosfonatos (BFs) são compostos antirreabsortivos empregados inicialmente para a prevenção da perda óssea, são similares químicos a uma substância endógena denominada “ácido pirofosfórico”, que está presente no organismo como “pirofosfato”, um inibidor natural da reabsorção óssea, no entanto não pode ser utilizado com fins terapêuticos pois sofre uma rápida hidrólise enzimática. Porém o uso dessa medicação em pacientes que necessitam de uma reabilitação deve ser avaliado o risco com cautela uma vez que o uso dos bisfosfonatos têm sido correlacionados a osteonecrose dos maxilares. Esta revisão teve como objetivo analisar artigos que estudaram pacientes submetidos à terapia com bisfosfonatos e que receberam implantes dentários antes, durante ou após o tratamento com BFs e compreender os efeitos do mesmo na saúde oral individual.

Palavras-chave: Implantes dentários; bisfosfonatos; substância endógena; osteonecrose; pacientes.

ABSTRACT

Dental implant rehabilitation is now one of the main ways to restore function, aesthetics, and quality of life for the vast majority of patients. However, some of them nowadays are facing bone diseases such as osteoporosis, Paget's disease, among others, thus requiring the use of medications to improve the condition of the disease. These medications are called bisphosphonates. Bisphosphonates (BFs) are anti-resorptive compounds initially used to prevent bone loss. They are chemically similar to an endogenous substance called "pyrophosphoric acid," which is present in the body as "pyrophosphate," a natural inhibitor of bone resorption. However, it cannot be used for therapeutic purposes as it undergoes rapid enzymatic hydrolysis. However, the use of this medication in patients who require rehabilitation should be cautiously evaluated as bisphosphonates have been correlated with osteonecrosis of the jaw. This review aimed to analyze articles that studied patients undergoing bisphosphonate therapy and received dental implants before, during, or after BP treatment, and to understand its effects on individual oral health.

Keywords: Dental implants; bisphosphonates; endogenous substance; osteonecrosis; patients.

LISTA DE QUADROS

QUADRO 01 - Relação dos medicamentos bifosfonatos e suas vias de administração.....15

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Reabsorção óssea …….. 18

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAOMS - American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons

ATP - Adenosina trifosfato

BFS - Bisfosfonatos

BRONJ - Osteonecrose Relacionada aos Bisfosfonatos dos Maxilares

DMB - Denosumabe

ONM - Osteonecrose da mandíbula

OPG - Osteoprotegerina

PTH - Hormônio da paratireóide

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 12
2 OBJETIVOS 15
2.1 Objetivo geral.....15
2.2 Objetivos específicos.....15
3 METODOLOGIA 16
4 REVISÃO DE LITERATURA 17
5 DISCUSSÃO 20
6 CONCLUSÃO 24
REFERÊNCIAS 25

1 INTRODUÇÃO

Os bifosfonatos (BFs) são compostos anti-reabsortivos utilizados inicialmente para prevenir a perda óssea em doenças como osteoporose, doença de Paget, osteogênese imperfeita, hipercalcemia maligna moderada a grave, metástases ósseas osteolíticas associadas a qualquer tumor sólido e mieloma múltiplo (MAUES *et al.,* 2020). Esses compostos são quimicamente semelhantes ao "ácido pirofosfórico", uma substância endógena presente no organismo como "pirofosfato", um inibidor natural da reabsorção óssea. No entanto, o pirofosfato não é usado como agente terapêutico para doenças ósseas devido à sua rápida hidrólise enzimática. Os BFs podem ser classificados em duas categorias: contendo nitrogênio (alendronato, ibandronato, pamidronato, risedronato e zolendronato) e não contendo nitrogênio (etidronato e tiludronato) (IZQUIERDO, OLIVEIRA, WEBER, 2011).

Segundo Ruggiero *et al.,* (2022), existe um composto chamado denosumabe (DMB), que é um ativador do receptor do ligante do fator nuclear kappa-B (RANK-L). O denosumabe é um agente anti-reabsortivo presente como um anticorpo totalmente humanizado, alterado nas porções variáveis, que atua contra o ligante RANK e inibe a função dos osteoclastos e a reabsorção óssea como consequência. Quando o denosumabe (Prolia®) é administrado por via subcutânea a cada 6 meses, há uma redução significativa no risco de fraturas em pacientes com osteoporose. Em contraste com os BFs, os inibidores de RANK-L não se ligam ao osso, e seus efeitos na remodelação óssea são diminuídos principalmente dentro de 6 meses após a interrupção do tratamento.

Entretanto, tem-se diferenças entre essas duas categorias de bisfosfonatos: Os não nitrogenados, atuam na competição com a adenosina trifosfato (ATP) nos osteoclastos e ativação do processo de apoptose dessas células. E os bifosfonatos nitrogenados, atuam na indução do processo de apoptose inibindo a ação da farnesil difosfato sintase, uma enzima necessária à síntese de lipídios isoprenólicos, interrompendo a cadeia de ligações proteicas necessárias para a função osteoclástica. Uma vez apresentado o nitrogênio em sua estrutura molecular, essas drogas não são metabolizadas e se acumulam no tecido ósseo agindo por longos períodos, logo, são mais dominantes que os compostos não nitrogenados (CARVALHO, 2010).

Para quaisquer pacientes que fazem o uso dos BFs há complicações graves e a Osteonecrose Relacionada aos Bisfosfonatos dos Maxilares (BRONJ) é uma delas. Em

decorrência ao crescente número de casos de osteonecrose nos maxilares associados a terapias anti-reabsortivas e antiangiogênicas. A American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) em 2014 sugeriu uma mudança de nomenclatura de BRONJ para Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) (QAMHEYA; YENIYOL; ARDSAN, 2016).

Comumente a osteonecrose causada por bisfosfonatos é definida por exposição óssea ou tecido ósseo passível de ser sondado através de uma fístula intraoral ou extraoral na região maxilofacial que dura por mais de oito semanas em pacientes que receberam tratamento atual ou anterior com agentes anti reabsortivos ou antiangiogênicos.(DE-FREITAS *et al.*, 2016).

Diante do exposto, o objetivo do presente estudo foi analisar artigos que estudaram o mecanismo de ação do medicamento e os impactos relacionados à terapia com bisfosfonatos em pacientes que receberam implantes dentários antes, durante ou após o tratamento com BFs e compreender os efeitos do mesmo na saúde oral individual.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

- Analisar artigos relevantes sobre o uso dos bisfosfonatos em pacientes que necessitam da reabilitação oral por meio de implantes dentários.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar como o uso desse medicamento, baseado no tipo de medicação, tempo de uso, mecanismo de ação, dose e via de administração se comportam no organismo onde é necessário o processo de osseointegração dos implantes dentários;
- Discutir a viabilidade e implicações clínicas nos resultados do tratamento;
- Proporcionar melhores diagnósticos e planos de tratamento baseado em um planejamento e manejo de comportamento para pacientes que fazem uso de bisfosfonatos e necessitam dos implantes dentários.

3 METODOLOGIA

A metodologia deste trabalho baseou-se em uma revisão de literatura, caracterizando-se como uma pesquisa básica. Foram realizadas buscas de artigos nas bases de dados das bibliotecas virtuais PubMed, Embase e SciElo, utilizando os seguintes termos MeSH (Medical Subjects Headings): "Bifosfonatos", "Implantes Dentários", "Osteonecrose Associada ao Uso de Bisfosfonatos nos Maxilares", "Denosumabe" e seus termos relacionados. As pesquisas foram realizadas com diferentes combinações desses termos, utilizando os operadores booleanos "AND" e "OR".

Palavras-chave: Implantes dentários; bisfosfonatos; denosumabe; osteonecrose; BRONJ; DRONJ.

Keywords: Dental implants; bisphosphonates; endogenous substance; osteonecrosis; patients.

Critérios de Inclusão:

- Artigos que abordaram pacientes submetidos a implantes dentários com o uso de bisfosfonatos.

Critérios de Exclusão:

- Artigos in vitro e estudos com animais.

Foram selecionados 15 artigos publicados entre 2007 e 2022, incluindo estudos de caso, revisões de literatura e livros.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Com base nas pesquisas de Ruggiero *et al.,* (2022) os bisfosfonatos são fármacos anti-reabsortivos empregados no manejo de condições associadas ao câncer, tais como hipercalcemia de malignidade e eventos relacionados ao esqueleto decorrentes de metástases ósseas em tumores sólidos. Para a utilização desses agentes também devem ser avaliados uma relação de riscos e benefícios, uma vez que se pode apresentar efeitos indesejados, como a osteonecrose da mandíbula (ONM), assim podendo facilitar a tomada de decisão tanto para os profissionais de saúde quanto para os pacientes. Embora haja controvérsias quanto ao potencial dos BFs em melhorar a sobrevida específica do câncer, é notável o impacto positivo significativo que esses medicamentos têm demonstrado na qualidade de vida dos pacientes com câncer avançado que envolve o sistema esquelético.

A via de administração implica consideravelmente na absorção óssea do medicamento. Os bisfosfonatos orais são pouco absorvidos e apresentam menos de um por cento de biodisponibilidade, enquanto os endovenosos são totalmente absorvidos e biodisponíveis. Os bisfosfonatos orais (Quadro 1) incluem alendronato, risedronato, etidronato, tiluduronato. O pamidronato e o zoledronato são administrados apenas por via intravenosa, enquanto o ibandronato e o clodronato são administrados por ambas as vias (DE-FREITAS *et al.*, 2016).

Quadro 1- Relação dos medicamentos bisfosfonatos e suas vias de Administração

Droga	**Categoria**	**Administração**	**Nome Comercial**	**Laboratório**
Pamidronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Aredia®	Novartis
Zoledronato	Nitrogenado	Via Endovenosa	Zometa®	Novartis
Alendronato	Nitrogenado	Via Oral	Fosamax®	Merck
Resindronato	Nitrogenado	Via Oral	Actonel®	Procter&Gamble/Aventis
Etidronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Didronel®	Procter&Gamble
Clodronato Dissódico	Não Nitrogenado	Via Oral	Bonefos®	Anthra
Tiludronato	Não Nitrogenado	Via Oral	Skelid®	Sanofi Aventis

Fonte: Carvalho (2010)

Essas análises corroboram com os achado de Maues *et al.,* (2020) em seus estudos onde apontam a eficácia dos fármacos no controle da dor óssea e na redução de fraturas patológicas, contribuindo para a diminuição da morbidade associada às metástases ósseas, sendo sempre necessário avaliar a questão risco e benefício.

A Qamheya, Yeniyol e Arısan (2016) afirmam que os bisfosfonatos (BFs) apresentam potenciais fatores de risco para o desenvolvimento de osteonecrose dos maxilares, quando há intervenções cirúrgicas realizadas durante ou após o tratamento com BFs aumentam o risco para o paciente. Porém em uma atualização da Associação Americana de Cirurgiões Orais e Maxilofaciais (AAOMS), Ruggiero *et al.,* (2022) observam que a incidência de osteonecrose é mais elevada em pacientes que receberam doses elevadas de bisfosfonatos durante o tratamento de doenças neoplásicas com metástases, com uma incidência de 1 a 10%. Isso provavelmente está relacionado à frequência e à dose do bisfosfonato prescrito. Por outro lado, em estudos limitados disponíveis, foi confirmado que o risco de osteonecrose em pacientes recebendo bisfosfonatos para o tratamento da osteoporose é muito baixo.

Maues *et al.,* (2020) também apresentam que quanto ao risco de desenvolvimento de osteonecrose, é importante destacar que indivíduos com higiene bucal inadequada, fumantes, pacientes com histórico de doenças periodontais e aqueles com doenças sistêmicas anteriores têm maior probabilidade de desenvolver problemas no tecido ósseo.

Nos estudos de Qamheya, Yeniyol e Arısan (2016) observaram que a reabsorção elevada no osso alveolar é atribuída à sua alta taxa de remodelação, especialmente devido às cargas oclusais significativas. Nesse contexto, Maues *et al,* (2016) apontam que é crucial encaminhar os pacientes a um dentista antes de iniciar essa medicação. O profissional pode tratar patologias existentes e remover dentes que não são viáveis para restauração ou que apresentam problemas periodontais irreversíveis e ajustar próteses removíveis mal adaptadas. Qualquer procedimento invasivo realizado em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos aumenta o risco de osteonecrose da mandíbula.

No estudo de Bell e Bell (2008) houve discussões sobre os riscos relacionados à realização de procedimentos cirúrgicos orais, especialmente enxertos ósseos e implantação, em pacientes que estão utilizando bisfosfonatos por via oral. Dentro deste estudo foram apresentados casos em que se sugere que todos os procedimentos sejam realizados antes de se iniciar a medicação porém apresentaram um estudo que

sugere que os BFs orais podem não aumentar a incidência de osteonecrose. Uma declaração oficial da American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons é que os pacientes interrompam o uso de bisfosfonatos três meses antes e três meses após procedimentos cirúrgicos orais, sempre que possível, especialmente se estiverem utilizando esses medicamentos por mais de três anos.

Segundo Granate-Marques *et al.,* (2019), tanto a cirurgia de implante quanto a própria presença do implante parecem estar relacionadas à ocorrência de osteonecrose. A maioria dos estudos classificam a osteonecrose como "desencadeada pela cirurgia de implante" quando ocorre logo após a colocação do implante (entre 2 a 10 meses) e como "desencadeada pela presença do implante" quando se desenvolve após um ano da inserção do implante. Além disso, houve casos em que a osteonecrose apareceu sem qualquer relação com o trauma cirúrgico da inserção ou extração do implante dentário.

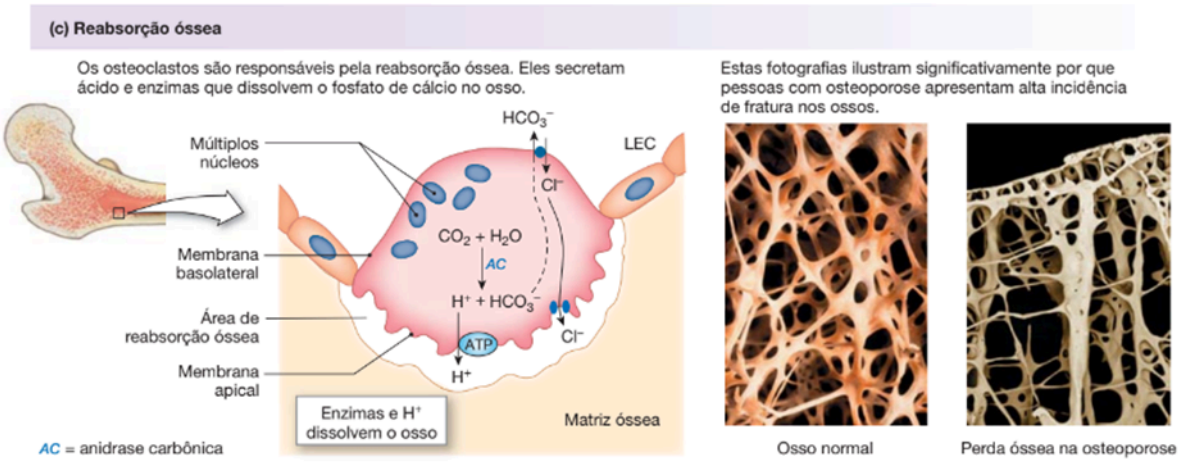
Essas informações, juntamente com os estudos de Ruggiero *et al.,* (2022) e Qamheya, Yeniyol e Arısan (2016), ressaltam a importância de entender o mecanismo de ação da reabsorção óssea e o funcionamento dos bisfosfonatos para melhor esclarecer essa questão.

5 DISCUSSÃO

Com base no ciclo de remodelação óssea, pode-se apresentar os osteoclastos, que são responsáveis pela remoção do osso antigo ou danificado, e os osteoblastos que são responsáveis por sintetizar e mineralizar a nova matriz óssea. O equilíbrio adequado de osteoclastos e osteoblastos garante uma microarquitetura óssea intacta, massa e função ao longo da vida, uma vez que essa microarquitetura é desequilibrada começam a surgir intercorrências na reabsorção óssea (LADEMANN; HOFBAUER; RAUNER, 2020).

A reabsorção óssea (Figura 1) começa com os osteoclastos, em resposta ao PTH (hormônio da paratireóide). Embora os osteoclastos sejam o alvo lógico para o PTH, eles não possuem receptores diretos para esse hormônio. Em vez disso, os efeitos do PTH são mediados por um conjunto de moléculas parácrinas, que são substâncias químicas liberadas pelas células onde atuam localmente, afetando as células vizinhas. Essas moléculas agem como mensageiros químicos, transmitindo informações e coordenando atividades celulares específicas dentro de um tecido ou órgão, como um chamariz. Uma dessas moléculas é a osteoprotegerina (OPG) que é um fator de diferenciação de osteoclastos (QAMHEYA; YENIYOL; ARđSAN, 2016)

Figura 1 - Reabsorção óssea - C 23.10 (C)



Fonte: Silverthorn, (2017, p. 745)

O ativador do receptor de osteoprotegerina (OPG) do fator nuclear-κB (RANK) e o ligante RANK (RANKL) foram identificados como membros de um sistema ligante-receptor que regula diretamente a diferenciação e a osteólise dos osteoclastos. RANKL pode ser um poderoso indutor de reabsorção óssea através de sua interação

com RANK, e OPG é um receptor chamariz solúvel que atua como um forte inibidor da diferenciação osteoclástica. A interação RANK – RANKL é obrigatória para a formação de osteoclastos, logo OPG é considerado um receptor inibitório para RANKL, pois bloqueia a interação RANK/RANKL, inibindo o estágio terminal de diferenciação osteoclástica e, assim resultando numa diminuição da reabsorção óssea (BAUD'HUIN *et al.,* 2007)

Após serem ativados, os osteoclastos emitem suas projeções semelhantes a vilos em direção ao osso, formando uma borda ondulada na interface com a superfície óssea, iniciando a secreção de ácido clorídrico. Para pacientes tratados com bisfosfonatos esta ação biológica normal dos osteoclastos é perturbada pelo medicamento. Quando o BFs é ingerido pelo osteoclasto, há uma perda na sua borda rugosa normal e, em seguida, uma retração da superfície do osso seguida do celular. Portanto, o osso antigo não é removido e o novo osso osteóide não é formado (QAMHEYA; YENIYOL; ARđSAN, 2016).

Os fatores parácrinos atuantes na atividade osteoclástica estão sendo estudados como agentes farmacológicos em potencial. No final de 2010 um inibidor da RNAKL, chamado de denosumab, foi aprovado para o tratamento de condições em que se encontram excessivas perdas ósseas (SILVERTHORN, 2017). Uma vez que o profissional tem essas informações sobre a fisiologia óssea ele tem condições de identificar e tratar um paciente que faz uso dos bisfosfonatos, assim sabendo que é necessário um exame clínico minucioso e estabelecer prerrogativas preventivas para diminuir a necessidade de intervenções odontológicas invasivas (IZQUIERDO, OLIVEIRA, WEBER, 2011).

Uma das maiores complicações apresentadas em pacientes que fazem o uso dos bisfosfonatos é a osteonecrose associada aos implantes dentários, podendo acometer preferencialmente os setores posteriores da mandíbula e da maxila e, em geral, é uma complicação tardia e não relacionada sempre à operações (GRANATE-MARQUES *et al.,* 2019). De acordo com Hess *et al.,* (2008) em seu estudo, apresentam casos em que os pacientes já faziam o uso de medicamentos adicionais que impactam no metabolismo ósseo, o que pode ter um resultado direto no efeito da renovação óssea além de apresentarem que na maioria dos casos, o risco desta condição mórbida da osteonecrose pode não ser atribuída apenas ao uso do bifosfonato.

A osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos pode se apresentar assintomática por um período longo. Outros sinais e sintomas podem ser identificados antes do desenvolvimento do quadro clínico, sendo observado dor, edema, mobilidade dental em casos de paciente dentado, ulceração, eritema, exposição óssea, drenagem de secreções, fraturas patológicas entre outros (MARTINS *et al.,* 2009).

De acordo com Ruggiero *et al.,* (2022) a osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos pode se desenvolver espontaneamente ou após trauma menor. Geralmente esses pacientes demonstram manifestações menos severas da osteonecrose, logo respondem de forma mais eficiente aos tratamentos. A cirurgia dentoalveolar eletiva não parece ser contra-indicada neste caso. Recomenda- se que os pacientes sejam adequadamente informados sobre o risco muito pequeno (<1%) de comprometimento da consolidação óssea. O risco de desenvolver osteonecrose associado a BFs orais, embora extremamente pequeno, parece aumentar quando a duração da terapia excede 4 anos.

Para classificar os estágios da osteonecrose foi proposta uma classificação clínica em três estágios, sendo ele o Estágio 1 se caracteriza pela exposição e necrose óssea assintomática; Estágio 2, por exposição e necrose óssea associada a dor e infecção; Estágio 3, mostrando tecido ósseo necrótico e exposto em pacientes com dor, infecção, fratura patológica, fístula extraoral e extensa osteólise (RUGGIERO, *et al.,* 2014). Há estudos que apresentam tratamentos utilizando antibioticoterapia em pacientes sintomáticos da osteonecrose e a utilização de terapia de laser de baixa intensidade (Low Level Laser Therapy - LLLT) adjunta a um bioestimulador explorando o potencial antimicrobiano da terapia (GRANATE-MARQUES, 2019).

Porém o protocolo de tratamento é direcionado para cada caso dependendo do grau ou estágio clínico da doença. Martins *et al.,* (2009) apresentam em seu estudo o uso de antibióticos, irrigação local com solução antimicrobiana, debridamento local da ferida, sequestrectomia cirúrgica, uso de plasma rico em plaquetas e oxigenação hiperbárica.

6 CONCLUSÃO

Com base nos estudos apresentados é possível interpretar que pacientes que fazem uso de bifosfonatos enfrentam um considerável risco de desenvolver osteonecrose, especialmente com a administração prolongada do medicamento e na falta de medidas preventivas adequadas. É de suma importância submeter-se a uma avaliação odontológica prévia antes de iniciar o tratamento com essa classe de medicamentos, pois o mecanismo de ação da medicação influencia diretamente no planejamento do tratamento. Embora não exista um tratamento completamente eficaz, o acompanhamento odontológico é indispensável para identificar e tratar infecções, bem como para promover cuidados adequados de higiene oral.

REFERÊNCIAS

BAUD'HUIN, M1 et al. Key roles of the OPG–RANK–RANKL system in bone oncology. **Expert review of anticancer therapy**, v. 7, n. 2, p. 221-232, 2007. Doi: http://dx.doi.org/10.1586/14737140.7.2.221.

BELL, Brian M.; BELL, Robert Edward. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 66, n. 5, p. 1022-1024, 2008. Doi: https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.12.040

BOQUETE-CASTRO, Ana *et al.* Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. **Clinical oral implants research**, v. 27, n. 3, p. 367-375, 2016. Doi:10.1111/clr.12556

CARVALHO, Paulo Sérgio Perri *et al.* Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bifosfonatos. **Revista da Faculdade de Odontologia-UPF**, v. 15, n. 2, 2010. Doi: https://doi.org/10.5335/rfo.v15i2.1351

DE-FREITAS, Nayara-Ribeiro *et al.* Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 21, n. 5, p. e644, 2016. Doi: 10.4317/medoral.20920. PMID: 27475681; PMCID: PMC5005105.

GRANATE-MARQUES, António *et al.* Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with implant and regenerative treatments: Systematic review. **Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal**, v. 24, n. 2, p. e195, 2019. Doi: 10.4317/medoral.22691. PMID: 30818312; PMCID: PMC6441601.

HESS, Lisa M. *et al*. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. **The American journal of medicine**, v. 121, n. 6, p. 475-483. e3, 2008.Doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.047. PMID: 18501224; PMCID: PMC2601671.

IZQUIERDO, Cristina de Moraes; GERHARDT DE OLIVEIRA, Marília; WEBER, João Batista Blessmann. **Terapêutica com bisfosfonatos:** implicações no paciente odontológico: revisão de literatura. 2011.Disponível em: https://repositorio.pucrs.br/dspace/bitstream/10923/929/3/Terap%C3%AAutica%20com%20bisfosfonatos.pdf

LADEMANN, Franziska; HOFBAUER, Lorenz C.; RAUNER, Martina. The bone morphogenetic protein pathway: the osteoclastic perspective. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 8, p. 586031, 2020. Doi: http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.586031.

MARTINS, Marco Antonio T. et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 31, p. 41-46, 2009. Doi: https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000008

MAUES, Luciana Castelo Branco *et al*. A utilização de Bisfonatos e aumento do risco de osteonecros: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 97712-97718, 2020. Doi: http://dx.doi.org/10.34117/bjdv6n12-313.

QAMHEYA, Ala Hassan A.; YENIYOL, Sinem; ARISAN, Volkan. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw and dental implants. **Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry**, v. 50, n. 1, p. 59, 2016. doi: 10.17096/jiufd.24812. PMID: 28955557; PMCID: PMC5573455.

RUGGIERO, Salvatore L. *et al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. **Journal of oral and maxillofacial surgery**, v. 72, n. 10, p. 1938-1956, 2014. Doi: 10.1016/j.joms.2014.04.031.

RUGGIERO, Salvatore L.; *et.al.* American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. **Journal Of Oral And Maxillofacial Surgery**, [S.L.], v. 80, n. 5, p. 920-943, maio 2022. Doi:10.1016/j.joms.2022.02.008

SILVERTHORN, D. **Fisiologia Humana: Uma Abordagem Integrada**, 7ª Edição, Artmed,. Ed. Guanabara Koogan. 2ª ed, 1996.