FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTE DENTÁRIO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Melina Sá Vieira Costa

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS APÓS CIRURGIA DE IMPLANTE

SÃO LUÍS

2021

MELINA SÁ VIEIRA COSTA

OSTEONECROSE DOS MAXILARES ASSOCIADA AO USO DE BIFOSFONATOS APÓS CIRURGIA DE IMPLANTE

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado ao Curso de especialização em Implante Dentário, da Faculdade Sete Lagoas, como um dos requisitos para obtenção do grau de especialista em implante dentário.

Orientador: Prof. Dr. Julio Pereira Filho

Assinatura do orientador

SÃO LUÍS

2021

FICHA CATALOGRÁFICA

COSTA, Melina Sá Vieira.

Osteonecrose dos Maxilares Associada ao Uso de Bifosfonatos Após Cirurgia de Implante. São Luis, 2021 *FAC SETE – São Luis*, 2021. 34f.

Trabalho de conclusão de Curso de Especialização em Implante dentário. Orientador: prof. Dr. Júlio Pereira Filho.

1. bifosfonato 2. osteonecrose. 3. Implante

FACULDADE SETE LAGOAS - FACSETE
ESPECIALIZAÇÃO EM IMPLANTE DENTARIO

Monografia intitulada "Osteonecrose dos Maxilares Associadas ao Uso de Bifosfonatos Após Cirurgias de Implante" de autoria da aluna Melina Sá Vieira Costa, aprovada pela banca examinadora constituída pelos seguintes professores:

Prof. Dr. Julio Pereira Filho - Universidade Federal do Maranhão
Orientador

Prof. Esp. Valquíria Girão – Sindicato dos Cir. Dentistas do MA
Examinadora

Prof. Esp. Flavio Calheiros – Sindicato dos Cir. Dentistas do MA
Examinador

São Luís

2021

Dedico este trabalho, aos meus pais, Dionilo e Andréa. Dedico não só este trabalho, mas todos os frutos que eu for capaz de dar e as vitórias que eu for capaz de alcançar. Tudo que faço é por vocês e para vocês. É desse amor, companheirismo, dedicação e amizade que me mantenho. Vocês são a minha fortaleza.

AGRADECIMENTOS

À **Deus**, em primeiro lugar, minha profunda e grandiosa gratidão, pelo dom da vida e por me presentear diariamente com a realização de todos os meus sonhos.

Ao meu pai, **Dionilo**, minha fonte de inspiração, meu grande exemplo dentro e fora da Odontologia, por, ainda tão jovem, ter tido tanta garra para alicerçar, junto da minha mãe, o nosso lar. Obrigada pelo grande exemplo que és, de dedicação, perseverança, generosidade, responsabilidade, profissionalismo e amor. A confiança que tem em mim é o meu combustível "nessa longa estrada da vida". Te amo.

À minha mãe, **Andréa**, meu porto seguro, minha certeza, minha força; por ser sinônimo de amor, por cuidar da nossa família, da nossa casa, da nossa clínica e de toda a nossa vida. Você é nosso pilar mais forte, nossa base. Obrigada por ser meu esteio. Não vejo meus dias sem você.

Ao meu orientador **Júlio Pereira Filho**, pela dedicação e disponibilidade no decorrer deste curso e, principalmente, por ter se tornado um amigo que quero sempre por perto. Obrigada por todos os ensinamentos de clínica e de vida. Por ser exemplo de profissionalismo e competência.

Aos meus professores e amigos, **Frederico Fernandes, Flavio Calheiros e Valquíria Girão**, pela parceria e contribuição inigualáveis. Obrigada por serem nossos guias e sempre segurarem nossas mãos.

Aos meus amigos, todos, aqui representados pelas queridas **Bruna Rosa e Juliana Soares**, pela amizade e aprendizado constantes, e por dividir momentos inesquecíveis durante toda essa caminhada. A todos aqueles que contribuem diariamente para o desenvolvimento do nosso aprendizado e do nosso trabalho, os técnicos que zelam pelo nosso espaço e organização, Obrigada.

RESUMO

Os bifosfonatos são amplamente utilizados no tratamento de osteoporose entre outras alterações neoplásicas e metabólicas, no entanto, essa medicação tem sido comprovadamente associada a Osteonecrose dos maxilares, principalmente após procedimentos cirúrgicos. O objetivo desse estudo foi realizar uma revisão de literatura descrevendo o mecanismo de ação da medicação e a relação com procedimentos cirúrgicos como instalação de implantes. Foi observado que as medicações de via intravenosa estão mais ligadas a Osteonecrose dos maxilares e a falha do tratamento de implante, enquanto a via intraoral é menos recorrente. Medidas preventivas como acompanhamento prévio e exame de CTX são importantes no auxílio de tomada de decisão cirúrgica pelo profissional. Esse estudo corrobora com a importância da elaboração de um protocolo de atendimento clínico para implantodontia, assim como os pacientes devem ter conhecimento das consequências que o uso da droga pode trazer aos maxilares após procedimentos odontológicos.

Palavras-chave: bifosfonato, implante, osteonecrose, reabilitação oral, osteoporose

ABSTRACT

Bisphosphonates are widely used in the treatment of osteoporosis, among other neoplasic and metabolic diseases, however, this medication has been proven to be associated with osteonecrosis of the jaw, especially after surgical procedures. The aim of this study was to carry out a literature review describing the mechanism of action of medication and its relationship with surgical procedures such as implant placement. It was observed that intravenous medications are more linked to osteonecrosis of the jaws and failure of implant treatment, while the intraoral medication is less recurrent. Preventive measures such as prior dentist follow-up and CTx examination are essential to assist the professional in making a surgical decision. This study corroborates the importance of developing a clinical care protocol for implant dentistry, as well as patients should be aware of the consequences that the use of the drug can bring to the jaws after dental procedures.

Keywords: bisphosphonate, implant, osteonecrosis, oral rehabilitation, osteoporosis

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 08

2. MATERIAIS E METODO 11

3. REVISÃO DE LITERATURA 12

- 3.1 BIFOSFONATOS..... 12
- 3.2 Osteonecrose dos Maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ)..... ...14
- 3.3 Bifosfonatos x implantes..... 19

4. DISCUSSÃO 24

5. CONCLUSÃO 27

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 28

1. INTRODUÇÃO

A tecnologia tem sido bastante desenvolvida nos últimos anos e aplicada diretamente na odontologia. Com isso, os pacientes têm várias opções de tratamento ao procurar soluções para perda dentária. O cirurgião-dentista tem como trabalho auxiliar o processo de tomada de decisão, compartilhando informações sobre os riscos e benefícios das opções disponíveis de tratamento no contexto de resultados de curto e longo prazo. A prótese dentária, como ciência, se expandiu bastante com o desenvolvimento dos implantes dentários. No entanto, todo tratamento no campo da prótese dentária tem uma variável sempre mutável, o próprio paciente. Sendo assim, as particularidades de cada paciente devem ser levadas em consideração para obtenção de um resultado ideal (CHAVES et al, 2018); RUGGIERO et al., 2014).

As particularidades dos pacientes são inúmeras, vão de doenças consideradas "locais", como a cárie, a doenças consideradas "sistêmicas", como osteoporose. Dependente da condição do paciente, o uso de medicação para controle de enfermidades é relativamente comum, sendo assim, importante fazer uma história da doença do paciente na primeira consulta para avaliar todas as possibilidades reais de uma reabilitação (GAVALDÁ; BAGAN, 2016). Dentre as medicações existentes no mercado, o uso de bifosfonatos é uma terapia medicamentosa para doenças sistêmicas que influenciam diretamente na saúde bucal. Consequentemente, essa droga tem sido observada como fator de risco para o insucesso do tratamento com implantes dentários (RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014).

Bifosfonatos são drogas análogas de pirofosfato com alta afinidade pela hidroxiapatita óssea. Devido aos efeitos farmacológicos no osso, eles desempenham um papel importante nos distúrbios esqueléticos com taxas de remodelação óssea desequilibradas. São considerados medicamentos eficazes no tratamento de doenças que afetam metabolismo ósseo, caracterizado por reabsorção aumentada, como osteoporose, doença de Paget, hipercalcemia maligna, mieloma múltiplo e metástase óssea de câncer de próstata, pulmão e mama (CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014).

Os bifosfonatos são divididos em primeira geração, não contendo nitrogênio (clodronato, etidronato e tiludronato), segunda e terceira geração contendo nitrogênio (alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato), sendo que os últimos diferem dos demais porque aderem mais fortemente ao mineral hidroxiapatita no osso (CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014). A via de administração afeta diretamente na captação esquelética do medicamento. Estes medicamentos via oral são pouco absorvidos e apresentam menos de um por cento da biodisponibilidade, enquanto os intravenosos chegam a ser quase completamente biodisponíveis (SANCHEZ, 2016). Os bisfosfonatos orais incluem alendronato, risedronato, etidronato, tiludronato, já os intravenosos são pamidronato e zoledronato. Além desses, o ibandronato e o clodronato são administrados pelas duas vias (MARX et al., 2005; SANCHEZ, 2016).

A utilização contínua dessa droga causa uma complicação grave, a Osteonecrose dos maxilares induzida por medicamentos (MRONJ - *Medication-related osteonecrosis of the jaw*), anteriormente conhecida como osteonecrose dos maxilares associado a bifosfonato (BRONJ). A mudança ocorreu devido ao crescente número de casos de osteonecrose nos maxilares associados a outras terapias antirreabsortivas e antiangiogênicas (CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014). Sendo assim, a Associação Americana de Cirurgiões Buco-Maxilo-Facial (AAOMS) sugeriu a mudança da para Osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ) em 2014(CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014).

A MRONJ é caracterizada por osso exposto ou osso que pode ser sondado através de uma fístula intra ou extraoral na região maxilofacial que persiste por mais de oito semanas em pacientes que receberam tratamento no passado ou estão em tratamento com agentes antirreabsortivos ou antiangiogênicos e sem histórico de radioterapia nos maxilares ou doença com metástase nos maxilares (CARVALHO et al., 2008; CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014). Os primeiros casos de osteonecrose foram provavelmente associados à cirurgia de remoção dentária préviamente ou outro procedimento dentário que necessite de um aumento na demanda por renovação óssea, pois mandíbula e maxila são ossos expostos também ao ambiente externo através dos dentes. Sendo assim,

há controvérsia no meio odontológico sobre a segurança e sucesso de implantes em pacientes que utilizam a terapia com bifosfonato por alguma condição de saúde (CARVALHO et al., 2008; CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017; RUGGIERO et al., 2014).

Portanto, o objetivo deste artigo foi revisar a literatura existente sobre o uso do bifosfonato em pacientes que foram submetidos a tratamento de implante dentário para analisar os riscos do processo de osseointegração e aparecimento de osteonecrose, buscando os parâmetros para o uso dessa terapia medicamentosa e a reabilitação oral.

2. MATERIAIS E MÉTODO

Uma pesquisa eletrônica foi conduzida no Portal Periódicos CAPES, PubMed/MEDLINE, e Researchgate para identificar artigos em inglês usando as palavras-chave:

- "bisphosphonates";
- "diphosphonates";
- "dental implants";
- "osteonecrosis".

Artigos sobre bifosfonato e osteonecrose em pacientes que realizaram implantes que foram publicados entre 2004 e 2019 foram selecionados. Esses artigos incluem revisão sistemática, relato de caso, estudo piloto prospectivo de coorte. Artigos escritos na língua portuguesa foram mantidos na revisão. A pesquisa foi realizada em três estágios, primeiro estágio sendo a pesquisa dos títulos, a segunda fase foi analisar os resumos e a terceira fase foi ler os artigos na íntegra para elaboração deste estudo.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Bifosfonatos

Bifosfonatos são compostos análogos do pirofosfato que no corpo humano é um inibidor natural de reabsorção óssea. Porém o pirofostato não pode ser utilizado no tratamento das doenças ósseas, pois o mesmo sofre rápida hidrólise enzimática. Sendo assim, os bifosfonatos são os fármacos utilizados para inibição da reabsorção óssea, atuando por meio da inibição da perda de massa óssea e prevenção de complicações como fratura patológica, dor, hipercalcemia, dentre outros (CARVALHO et al., 2010; RUGGIERO et al.,2014; CHAVES et al., 2018). Dessa forma, são amplamente utilizados no tratamento de patologias como doença de Paget, osteoporose, mieloma múltiplo, hipercalcemia maligna, metástases associadas com câncer de mama e próstata, em situações clínicas menos comuns como osteogênese imperfeita da infância e outras condições que apresentam fragilidade óssea (CARVALHO et al., 2010; RUGGIERO et al.,2014; CHAVES et al., 2018).

As diferentes potências dos BFs dependem diretamente das variações nas suas estruturas moleculares, sendo divididas em compostos que apresentam ou não nitrogênio. São exemplos de BFs não nitrogenados, o clodronato e o etidronato (COMAS-CALONGE et al., 2017; CHAVES et al., 2018). Dentre os BFs nitrogenados, podem ser citados o *Ácido Zoledrônico ou Zoledronato,* o Alendronato de Sódio, o Ibandronato de Sódio, o Pamidronato de Sódio e o Risedronato de Sódio (COMAS-CALONGE et al., 2017; CHAVES et al., 2018).

Os compostos de BFs nitrogenados tem potência aumentada. O zolendronato é cem vezes mais potente do que o pamidronato e apresenta maior potência clínica nos estudos pré-clínicos, quando comparado com os outros bifosfonatos. Os BFs também possuem efeitos anti-angiogênicos associados a menores taxas de reabsorção. É importante ressaltar que os BPs nitrogenados orais ou intravenosos constituem a classe associada à ocorrência de osteonecrose (RIGO, GOMES, MAYER, 2017; CHAVES et al., 2018; GHIDINI et al., 2017). Os tipos de bifosfonatos estão representados na tabela 1.

Tabela 1: Bifosfonatos nitrogenados e aplicações

Bifosfonato	Nome comercial	Via de administração	Indicações
Ácido zoledrônico	Aclasta	Intravenosa	Osteoporose
	Zometa		Hipercalcemia maligna, mieloma multiplo e metastase ossea
Alendronato de sódio	Fosamax	Oral	Osteoporose
Ibandronato de sódio	Bonviva	Oral	Osteoporose
Pamidronato de sódio	Aredia	Intravenosa	Hipercalcemia maligna, mieloma multiplo e metastase ossea de cancer de mama, pulmão e próstata
Risedronato de sódio	Actonel	Oral	Osteoporose

Segundo Chaves et al (2018), os BFs não nitrogenados são metabolizados em análogos de ATP (adenosina trifosfato), os quais se ligam a hidroxiapatita e são absorvidos pelos osteoclastos quando o osso é reabsorvido. Os análogos de ATP tornam-se citotóxicos à medida que se acumulam, levando a disfunção e à apoptose (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018).

Já os BFs nitrogenados atuam diretamente na apoptose dos osteoclastos, por meio da inibição da enzima farnesil difosfato sintase, que permite a formação de metabólitos essenciais para a prenilação de proteínas na via do mevalonato (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018). A prenilação de proteínas, consequentemente, permite a ligação de proteínas pequenas à membrana celular, causando a ruptura da borda em escova dos osteoclastos e sua apoptose. Ainda mais, os osteoblastos afetados pela droga inibem a atividade e/ou o recrutamento dos osteoclastos. Os BFs atuam no osteócito prevenindo sua apoptose por meio da inibição da reabsorção do

tecido ósseo por osteoclastos que seriam recrutados para a fagocitose dos osteócitos mortos (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018).

O efeito cumulativo dos bifosfonatos em longo prazo é uma característica interessante. A inibição da reabsorção óssea atinge níveis de estado estacionário, ao invés de tornar-se progressiva, mesmo quando a terapia é contínua. O nível de inibição da reabsorção óssea depende da dose e do tipo de BFs administrados (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017).

3.2. Osteonecrose dos Maxilares relacionada a medicamentos (MRONJ)

A terapia com Bifosfonatos contribui para a melhoria de vida do paciente, com eficácia comprovada no controle da dor óssea e na diminuição da incidência de fraturas patológicas, entretanto, a osteonecrose dos maxilares é uma grave complicação com o uso continuo desse medicamento.

Deve-se levar em consideração que os BFs tem efeito, tempo e dose dependentes (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018), consequentemente, o risco de osteonecrose para pacientes realizando tratamento de câncer é 100 vezes maior que para pacientes em tratamento para osteoporose. Além disso, a osteonecrose 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%). Estudos de farmacocinética indicaram que aproximadamente metade de qualquer dose de BF nitrogenado tenha uma meia vida inicial de dez dias e uma meia vida final de aproximadamente 10 anos (BADROS et al., 2006; CHAVES et al., 2018).

A exata fisiopatologia ainda permanece obscura, sendo relatada a sua associação com um ou mais fatores de risco como diabetes e hipertensão. Martins et al. (2009) relataram que a osteonecrose possivelmente é resultante de uma interligação entre o metabolismo ósseo alterado pelo fármaco, o trauma local e a colonização de bactérias como *Actinomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Eikenella, Bacillus, Fusobacterium,* contribuindo para uma inflamação crônica. No entanto, a melhor hipótese que explana a osteonecrose seria resultante da incapacidade do tecido ósseo alterado pela droga se reparar diante de traumas como a mastigação, próteses mal adaptadas, extrações dentárias (86% dos casos),

colocação de implantes e infecções orais como periodontites (RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Ainda que o desenvolvimento da osteonecrose esteja asssociada, na maioria dos casos, a lesões traumáticas, o surgimento espontâneo pode ocorrer em até 30% dos pacientes (RIGO, GOMES, MAYER, 2017).

A AAOMs (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) publicou no ano de 2014 um novo artigo, alterando a nomenclatura BRONJ (*Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*) para MRONJ (*Medication-related osteonecrosis of the jaw*), devido ao número crescente de casos de osteonecrose dos maxilares associados a outros medicamentos antirreabsortivos (por exemplo, denosumabe) e antiangiogênicos (RUGGIERO et al., 2014). Ainda mais, a AAOMs alterou também a definição da MRONJ, sendo assim, a nova definição considera o paciente portador de MRONJ se as três características estiverem presentes (RUGGIERO et al., 2014): tratamento atual ou anterior com fármacos antirreabsorção ou antiangiogênicos; osso exposto ou fístula intra ou extraoral por mais de oito semanas; Histórico negativo para terapia de radiação nos ossos maxilares ou doença metastática nos maxilares (RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Os estágios e tratamentos da doença estão na tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Estágios e tratamentos da MRONJ segundo a AAOMS 2014.

Estágios	Características	Tratamento
Estágio 0 (variante com osso não exposto)	Sem evidência clínica de osso necrótico, mas apresenta sintomas não específicos ou alterações radiográficas.	Fornecer alívio da sintomatologia e tratamento de doenças associadas, como cárie e doença periodontal.
Estágio 1	Apresenta osso exposto e necrótico ou fístulas em pacientes assintomáticos e sem evidência de infecção.	Bochechos com agentes antimicrobianos orais, como clorexidina 0,12%.
Estágio 2	Apresenta osso exposto e necrótico ou fístulas, com evidência de infecção. Esses	Bochechos com agentes antimicrobianos orais em combinação com antibiótico sistêmico.

Tabela 2: Estágios e tratamentos da MRONJ segundo a AAOMS 2014.

Estágios	Características	Tratamento
	pacientes são tipicamente sintomáticos.	
Estágio 3	Apresenta osso exposto e necrótico ou fístula, com evidência de infecção, e um ou mais dos achados: osso necrótico exposto que se estende além da região do osso alveolar, ou seja, borda inferior e ramo na mandíbula, seio maxilar e zigoma; fratura patológica; fístula extraoral; comunicação bucossinusal ou buconasal; osteólise que se estende até a borda inferior da mandíbula ou assoalho do seio maxilar.	Debridamento ou ressecção em combinação com antibioticoterapia. Pacientes sintomáticos podem exigir ressecção e reconstrução com placa de reconstrução. Além de reconstruções com enxerto microvascularizado.

A osteonecrose nas fases iniciais não apresentam achados radiográficos relevantes e não apresenta sintoma (RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Já nos estágios de desenvolvimento (estágios 1 e 2), as imagens radiográficas apresentam diminuição na densidade óssea da região afetada e áreas de esclerose que correspondem aos sequestros ósseos. Em decorrência do desenvolvimento da patologia, outros sintomas se tornam mais presentes como rugosidades em tecido mole que rodeia a área do osso necrosado, dor, parestesia, dor espontânea durante a mastigação, drenagem purulenta, mobilidade dental, eritema, ulceração, sinusite crônica secundária, com ou sem fístula dental, alteração sensitiva na área afetada, esfoliação dentária, alvéolo seco pós-operatório, trismo e linfoadenopatia. A histologia confirma a presença de infecção e necrose (PEÇANHA et al., 2008; RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017).

O exame de imagem de tomografia auxilia na identificação de detalhes que a radiografia panorâmica não tem alcance (CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Além disso, apresenta a imagem tridimensional, ajudando no delineamento de toda a extensão da lesão (CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). A cintilografia é um exame sensível realizado rotineiramente nos pacientes com doenças metastásicas, e seu uso pode ser útil no diagnóstico em caso de suspeita subclínica de MRONJ, já que há aumento na captação de radionucleotídeos nos maxilares dos pacientes tratados com bifosfonatos (ARCE et al., 2009).

Outro exame pode ser feito para avaliar os pacientes que fazem uso da terapia com BFs, o teste do CTX (telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I, ou ICTP) sérico (RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Esse teste é um marcador de reabsorção óssea que avalia a eliminação de fragmentos específicos produzidos pela hidrólise do colágeno tipo I (CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Esse pode ser um parâmetro de avaliação de risco do desenvolvimento da MRONJ, pois este teste faz a contagem dos fragmentos dos octapeptídeos liberados quando o osteoclasto reabsorve o osso, reproduzindo a capacidade curativa do osso (CHAVES et al, 2018; RIGO, GOMES, MAYER, 2017). Observar a tabela 3 abaixo.

Tabela 3: Valores de CTX-I e risco de MRONJ

Valores de CTX-I	Risco de MRONJ
Abaixo de 150 pg/ml	Risco elevado de MRONJ
Acima de 150 pg/ml	Risco moderado de MRONJ
Acima de 300 pg/ml	Risco minimo de MRONJ

Foi proposto por Marx et al. (2007) que ligações cruzadas de colágeno carboxi-terminal no soro (sCTX) podem ser usadas como um biomarcador para predizer o risco de recorrência de MRONJ em um paciente submetido a tratamento antirreabsortivo. Os dados sugerem que um valor de CTX-I abaixo de 100 pg/ml representa um alto risco de recidiva do MRONJ, valores entre 100 e 150 pg/ml

representam risco moderado e valores acima de 150 pg/ml representam um risco mínimo (MARX et al, 2007).

De acordo com Ferreira e Barbosa et al. (2016), o sCTX tem se mostrado o marcador com maior especificidade, estabilidade e sensibilidade. O teste consiste na avaliação de fragmentos específicos derivados da degradação do colágeno tipo I que são liberados na circulação. Dessa forma, pode ser utilizado como parâmetro para avaliar o risco de desenvolvimento de MRONJ que interferem no metabolismo ósseo (CHAVES et al.,2018). Este exame é realizado pela coleta de sangue em jejum no período da manhã, sendo necessário que o paciente mantenha sempre o mesmo horário da coleta devido à grande variação desses valores no decorrer do dia (CHAVES et al.,2018). Ainda há interferência de fatores como idade, tabagismo, prática de atividade física, sexo, doenças sistêmicas e terapia medicamentosa com imunossupressores (CHAVES et al.,2018).

No entanto, o teste sCTX provou ser falho, tendo como principal razão os níveis baixos desse biomarcador serem decorrentes das terapias medicamentosas com antirreabsortivos e/ou antiangiogenicos. (KHAN et al., 2017). Até o momento, o nível de nenhum marcador é considerado critério absoluto de decisão para submeter ou não o paciente usuário de antirreabsortivos a qualquer procedimento odontológico invasivo (CHAVES et al, 2018).

A AAOMS (RUGGIERO et al. 2014) sugeriu o protocolo de tratamento de acordo com a classificação dos estágios da MRONJ (tabela 2). Martins et al. (2009) relataram que o tratamento cirúrgico invasivo foi na maioria dos casos ineficaz e frequentemente agravou os quadros de exposição óssea. Além disso, os casos com áreas extensas de exposição óssea e drenagem em região sinusal precisaram de procedimentos cirúrgicos mais extensos.

A antibioticoterapia é recomendada, sendo penicilinas as mais indicadas. Nos casos de secreção purulenta, é primordial a realização de cultura e antibiograma. Os antibióticos mais utilizados foram doxiciclina 100 mg (uma vez ao dia), levofloxacina 500 mg (uma vez ao dia), eritromicina 400 mg (três vezes ao dia) e metronidazol 500 mg (três vezes ao dia) pelo período máximo de dez dias (BORACKS, 2010).

Outro tratamento que se mostrou muito eficaz foi a laserterapia (GHIDINI et al., 2017). Foi relatado melhora de sintomatologia dolorosa, redução do edema e da extensão da lesão, além da redução de fistulas e secreção purulenta após 10 sessões de laserterapia.(GHIDINI et al., 2017). Esse tratamento entrou como uma ótima alternativa para pacientes com contra-indicação cirúrgica e para os casos em que não ocorre a cicatrização completa da lesão. Nesse ultimo caso, os pacientes tem que conviver com a exposição óssea, sendo a laserterapia uma ótima alternativa para tratar a sintomatologia dolorosa e evitar a progressão da lesão (GHIDINI et al., 2017).

Sarkarat et al. (2014) relataram sucesso com terapia de plasma rico em plaquetas (PRP) nos casos de MRONJ. No estudo, trataram pacientes portadores de MRONJ induzida por ácido zoledrônico e relataram que o PRP promoveu a preservação ou regeneração do osso, além de acelerar a epitelização e reduzir a inflamação das lesões.

Comas-Calonge et al. (2017) compararam em seu estudo a eficácia do tratamento cirúrgico contra o tratamento conservador na MRONJ. Foi observado que os tratamentos cirúrgicos como desbridamento e osteotomia apresentaram resultados positivos, com taxas de sucesso variando de 58 a 100%.

De acordo com McClung et al. (2013), foi relatado que devido aos efeitos adversos, um fato importante da terapia com BFs é a interrupção do seu uso em pacientes que fazem uso em longo prazo destas drogas, chamado de "Drug Holiday". Apesar de ainda não haver um consenso na literatura, alguns estudos de farmacocinética indicam que aproximadamente metade de qualquer dose de BF nitrogenado tenha uma meia vida inicial de dez dias e uma meia vida final de cerca de 10 anos (THUMBIGERE-MATH et al., 2016). Além disso, sugerem que os efeitos positivos dos BFs permanecem por tempo indeterminado nos pacientes que fizeram uso dessa terapia medicamentosa num período de 3 a 5 anos (McCLUNG et al. 2013). Dessa forma, a suspensão temporária da terapia deve ser avaliada individualmente, de acordo com o risco de de cada paciente.

3.3. Implante x Bifosfonatos

Inúmeras pesquisas fazem a associação de implantes dentários e a osteonecrose dos maxilares nos pacientes que fazem uso de terapia com

medicamentos antirreabsortivos e antianginogenicos, como por exemplo, os bifosfonatos (CHADHA et al., 2013; CHAVES et al., 2018; DANIEL; BERNARDI, 2014). Na prática, essa associação do uso de medicamentos com a osteonecrose se mostrou verdadeira em inúmeros casos, devendo-se levar em consideração a possibilidade de complicações no tratamento com implantes dentários em pacientes que fazem uso dos BFs (CHAVES et al., 2018; DANIEL, BERNARDI, 2014). No entanto, há outros fatores e causas de MRONJ que devem ser levados em consideração.

Chaves et al (2018) compararam em seu estudo a instalação de implantes e exodontias, no sentido de amplitude de manipulação óssea durante o procedimento. No entanto, foi ressaltada a diferença de cicatrização desses procedimentos, sendo a instalação de implantes por primeira intenção e a exodontia por segunda intenção (CHAVES et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014). A cicatrização é definida como o processo de neoformação tecidual destinado a reparar injúrias acidentais ou cirúrgicas produzidas no organismo, que pode ocorrer de duas maneiras: por primeira ou por segunda intenção (CHAVES et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014). O reparo por primeira intenção é caracterizado por ausência de infecção e pelo fechamento dos bordos da ferida cirúrgica, o que acelera o processo de neoformação tecidual e evita a contaminação da ferida cirúrgica. Já o reparo por segunda intenção, ocorre quando a ferida não pode ser fechada com o contato dos bordos teciduais (CHAVES et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014). Nesta situação, a ferida fica exposta a microoganismos, havendo uma cicatrização mais lenta e geralmente acompanhada por infeção local (HUPP, 2009). De acordo com a literatura, dentre as causas da MRONJ, pode-se citar também a presença de infecção local (RUGGIERO et al., 2014). Então, levando em consideração esses dados, Chaves et al (2018) questionaram se o risco de MRONJ associado à instalação de implantes realmente poderia ser comparado ao risco de MRONJ associado à uma exodontia.

A revisão sistemática de Chadha et al. (2013) concluiu que o uso da terapia medicamentosa com bifosfonato, seja ela oral ou intravenosa, não se mostra como uma contraindicação absoluta para instalação de implantes dentários, pois os achados desse trabalho corroboraram que há osseointegração efetiva nos pacientes que usam BFs.

Além disso, foi comprovado que o uso de próteses parciais ou totais removíveis promovem maior risco de MRONJ comparado a implantes dentários, pois de acordo com Ruggiero et al. (2014) as próteses causam trauma constante à mucosa oral, se mal adaptada, podendo acarretar exposição óssea nos pacientes. Sendo assim, a escolha do tratamento com próteses removíveis deve ser bem orientado para que o trauma seja evitado ao máximo e é primordial a orientação profissional para o paciente relatar qualquer desconforto, inchaço ou osso exposto, além de reforço na higienização oral (RUGGIERO et al., 2014).

O estudo de Fonseca et al. (2019) apresentou características clinicas e epidemiológicas em pacientes que tiveram implantes instalados durante a terapia medicamentosa com bifosfonatos. A pesquisa consistia em 10 pacientes (nove mulheres e um homem), com média de idade de 58,5 anos, em que 8 pacientes faziam uso de BFs para tratar osteoporose e todos os casos utilizavam bifosfonatos por via oral, sendo o fármaco alendronato de sódio o mais utilizado (oito dos dez casos). O tempo médio de utilização do medicamento foi de 26,4 meses, variando entre 12 e 48 meses. Quatro pacientes foram submetidos a exame de CTX, com variação entre 0,202 e 0,341 ng/ml. Dois casos apresentaram exposições ósseas, concentrado na mandíbula, sendo duas mulheres. Foram instalados 27 implantes, não sendo observada perda de implantes. Então, foi concluído que pacientes que fazem uso de terapia com BFs por via oral, independente do tempo de tratamento, podem ser submetidos ao tratamento de implante dentário, no entendo, é essencial o profissional orientar os mesmos quando ao risco de MRONJ, além do preenchimento do termo de consentimento esclarecido (FONSECA et al., 2019).

O relato de caso de Leite et al. (2015) apresentou um paciente de 53 anos de idade que optou por tratamento de reabilitação oral com implantes. Foi esperado o tempo de osseointegração de 6 meses na maxila e confeccionado a prótese definitiva. Após 2 anos, o paciente notou secreção purulenta na região do implante, foi feito o tratamento com antibiótico e não surtiu efeito. A ocorrência de drenagem de pus se tornou constante por 5 anos até que o implante falhou e precisou ser removido e instalado outro logo depois. Após 4 anos e 8 meses, o paciente retorna com exposição óssea, foi realizado biópsia e confirmado MRONJ. Nesse momento do tratamento, já havia passado 9 anos desde a primeira cirurgia, o paciente relatou ter utilizado

ibandronato de sódio meses antes da primeira cirurgia. A partir daí, o paciente entrou em tratamento com laserterapia e e irrigação local com antibiótico.

Segundo Damm; Jones (2013), quando uma intervenção cirúrgica odontológica for necessária, é importante pensar na possibilidade de suspensão da terapia com BFs. Já que 50% dos níveis plasmáticos de BFs são excretados por via renal, o maior reservatório seria o osteoclasto que tem o turnover de 15 dias. Dessa forma, após 2 ou 3 meses da ultima administração oral da medicação, a maioria do medicamento estaria reduzida, tornando o tempo ideal para um procedimento dental invasiso (DAMM; JONES, 2013).

De acordo com Chaves et al. (2018), os BPs dependem do *turnover* ósseo de cada individuo, podendo permanecer por vários anos no organismo do paciente. Apesar da limitação de dados, para pacientes que fazem uso de antirreabsortivos orais há mais de 4 anos, considera-se que a suspensão do uso de medicamento 3 meses antes e 3 meses após o procedimento odontológico invasivo seja uma estratégia adequada para pacientes em tratamento de osteoporose e osteopenia (CHAVES et al., 2018; RUGGIERO et al., 2014).

Protocolos pré-clínicos para procedimentos cirúrgicos odontológicos realizados em pacientes que fazem uso de terapia antirreabsortiva foram relatados por Treiger et al. (2019). Segundo esse estudo, é indicada a suspensão por seis meses dos medicamentos antirreabsortivos antes de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, inclusive instalação de implantes dentários. No entanto, os resultados obtidos de pacientes pós operatório não foram suficientes para corroborar com o protocolo de forma completa, pois ainda não há um estudo que apresente resultados clínicos de longo prazo. (TREIGER et al., 2019).

Brozoski et al. (2012) recomendaram levar em consideração o tipo de BF utilizado pelo paciente, o tempo de uso da medicação e qual tipo de via de administração da droga. Tomando a decisão de operar, é necessário propor a descontinuidade do medicamento, de preferencia por mais de 3 meses previamente a cirurgia e fazer o monitoramento do CTX antes e após o procedimento cirúrgico (BROZOSKI et al., 2012).

O estudo de Holzinger et al. (2014) mostrou que o desenvolvimento de osteonecrose em associação com implantes dentários pode ser um efeito colateral do uso oral ou intravenoso de bifosfonatos, sendo a incidência de MRONJ mais acelerada durante ou após a conclusão da terapia com o fármaco. A duração do tratamento com bifosfonato oral foi significativamente relacionada com a rapidez no desenvolvimento de MRONJ. Concluiu-se que a ocorrência de BRONJ é menos frequente quando os implantes são colocados antes da terapia com a droga ter sido iniciada.

Mozzati et al. (2015) concluíram que o risco de desenvolvimento de BRONJ associando a cirurgia de implantes dentários aparentemente permanece baixo para pacientes que recebem tratamento com bisfosfonato por via oral, sendo que tal tratamento não deve ser evitado simplesmente porque o paciente está tomando a medicação por via oral. A utilização de procedimentos que podem aumentar e ajudar na cicatrização, tais como, plasma rico em fatores de crescimento, devem ser recomendadas.

Kim, Park e Ahn (2016) avaliaram clinicamente os casos de MRONJ em pacientes com metástase de câncer de mama e faziam terapia com zolendronato. O estudo concluiu que a prevenção de MRONJ é crítica em pacientes com metástase de câncer de mama, sendo a extração dentária a principal etiologia para o desenvolvimento de MRONJ, se mostrando mais presente do que nos casos com implante dentário.

Ruggiero et al. (2014) e Chaves et al. (2018) enfatizaram que os pacientes oncológicos tem um potencial maior para desenvolver a MRONJ após procedimentos odontológicos invasivos, recomendando a postergação desses procedimentos, se possível. No entanto, se for necessário realizar o tratamento odontológico invasivo, é recomendado tratamento preventivo com antibioticoterapia (RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al., 2018). Caso o paciente desenvolva MRONJ, é crucial a identificação dos sinais e sintomas o mais rápido possível para que o tratamento inicie mais cedo, e junto com o oncologista, o cirurgião dentista deve suspender a terapia com bifosfonato até a cicatrização completa da lesão de MRONJ (RUGGIERO et al., 2014; CHAVES et al., 2018).

Em geral, mesmo com todos os cuidados pré-operatórios, como solicitação de exames para avaliação dos marcadores ósseos, instruções de higiene oral, utilização de antibióticos tópicos e sistêmicos e controle da doença periodontal previamente a exodontias ou a procedimentos que envolvam injúria óssea como, por exemplo, a instalação de implantes dentários, os antirreabsortivos podem causar MRONJ (KHAN et al., 2016; SPANOU et al., 2015). O tratamento da MRONJ visa o restabelecimento da qualidade de vida do paciente através da educação do mesmo para controle da dor e infeção secundaria e prevenir a extensão da lesão e desenvolvimento de novas áreas de necrose (RUGGIERO et al., 2014).

4. DISCUSSÃO

Apesar de muitos artigos encontrados na literatura sobre a interação de bifosfonatos e instalação de implantes, ainda há uma dificuldade de um consenso entre os autores, principalmente pela falta de estudos clínicos a longo prazo. Também há uma dificuldade devido a quantidade de tipos de bifosfonatos disponíveis no mercado, além da amplitude de indicação, como osteoporose, câncer de mama e doença de Paget, por exemplo.

Segundo alguns autores, pacientes que fazem uso de BFs e se submetem a tratamento com implantes dentários tem alta probabilidade de desenvolvimento de osteonecrose, mostrando que pacientes que passam pela instalação dos implantes durante e após a terapia com BFs tendem a desenvolver a MRONJ mais rapidamente que os pacientes que iniciam a terapia com BFs após a instalação dos implantes (HOLZINGER et al., 2014). Entretanto, revisões sistemáticas mostraram que o uso de BFs orais ou intravenosos não é uma contra indicação absoluta para tratamento de implantes dentários, pois os implantes podem osseointegrar de forma efetiva (CHADHA et al., 2013). Ainda mais, os BFs não necessariamente reduziram a taxa de sobrevivência e de sucesso dos implantes instalados nesses pacientes (ATA-ALI et al., 2014).

De acordo as pesquisas, um dos fatores etiopatogênicos da MRONJ, é a presença de infecção local (RUGGIERO et al., 2014). Sendo assim, é possível sugerir que para um paciente usuário de antirreabsortivos, o risco de MRONJ quando submetido a um procedimento cirúrgico de exodontia é maior do que quando

submetido à cirurgia de instalação de implante dentário, pois haverá maior probabilidade de exposição da ferida cirúrgica a microorganismos que são fonte de infecção. Segundo Ruggiero et al (2014), quando eliminada a fonte de infecção, o risco da ocorrência de MRONJ é menor, consequentemente, pode-se supor que o processo de reparo da ferida cirúrgica esteja relacionado à prevenção da MRONJ (MATSUMOTO et al., 2017; RUGGIERO et al., 2014). Além disso, deve-se considerar as particularidades de cada indivíduo (condições sistêmicas como: osteoporose, câncer e saúde periodontal e locais: tempo e dose de administração), pois esses fatores entre outros, influenciam diretamente na qualidade, quantidade e capacidade de reparo ósseo do paciente. Neste contexto, torna-se imprescindível avaliar individualmente cada paciente candidato à instalação de implantes (KHAN et al., 2016). Medidas preventivas diminuem em aproximadamente 3 vezes o risco de osteonecrose (DIMOPOULOS et al., 2008).

Não existe ainda um consenso quanto ao indicador mais seguro para a tomada de decisão clínica antes da intervenção cirúrgica em pacientes que fazem uso de BFs, mas um marcador bastante utilizado é o CTX-I. Embora os níveis séricos de CTX-I não sejam um preditor definitivo do desenvolvimento de MRONJ, ele pode ter um importante papel na previsão de risco previamente à uma cirurgia oral (LAZAROVICI et al., 2010).

A antibióticoterapia, tanto pré-operatório quanto pós-operatório, e em forma de colutório bucal, geralmente com digluconato de clorexidina 0,2%, é recomendado pela grande maioria dos autores (BEDOGNI et al., 2010). Além da antibioticoterapia, outros tratamentos têm sido propostos: câmera hiperbárica de oxigênio, plasma rico em fatores de crescimento e laserterapia (SCOLETTA et al., 2010; MARTINS et al., 2012; RUGGIERO et al., 2014; FLEISHER et al., 2013).

O tratamento com BFs não se mostrou uma contraindicação absoluta para a colocação de implantes, mas é importante a avaliação completa do paciente e a conscientização do risco para o paciente, principalmente após 3 anos de uso contínuo dos BFs já que a instalação dos implantes dentários e sua estabilidade são completamente dependentes do processo de osseointegração e remodelação óssea ao longo dos anos. (BEDOGNI et al., 2010; GUIMARÃES, 2012; CHADHA et al., 2013; TREIGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018).

Embora uma porcentagem de pacientes que fazem uso de BFs desenvolva MRONJ espontaneamente, a maioria dos pacientes adquire essa complicação após procedimento odontológico invasivo, principalmente exodontias (TREIGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018). Consequentemente, os estudos sugerem a suspensão da terapia com BFs até o reparo da lesão, para garantir o sucesso do tratamento da MRONJ (RUGGIERO et al. 2014; TREIGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018).

A decisão de suspensão da terapia antirreabsortiva deve ser tomada sempre em conjunto com o médico e o dentista envolvido no tratamento do paciente. (RUGGIERO et al. 2014; TREIGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018). No entanto, não há um protocolo para implantodontia na literatura que aborde a prevenção do desenvolvimento de MRONJ em pacientes que usam bifosfonato (TRIEGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018).

Não há estudos clínicos à longo prazo que comprovem a eficácia da interrupção do uso do BFs como prevenção da MRONJ ou como auxilio no tratamento de casos já desenvolvidos da MRONJ. Entretanto, Chaves et. Al (2018) sugere que essa escolha terapêutica deve ser avaliada individualmente, pois ainda há a diferença de turnover para cada paciente, além do risco de fraturas, a diferença de potencia dos BFs e a doença sistêmica que o paciente apresenta. Ainda mais, a osteonecrose também pode ocorrer em pacientes que não fazem uso de terapias antirreabsortivas (RUGGIERO et al. 2014; TREIGER et al., 2019; FONSECA et al., 2019, CHAVES et al., 2018).

A prevenção é fundamental para evitar, se possivel, a oesteonecrose, sendo assim, o paciente que pretende se submeter ao tratamento com implantes dentários deve ser orientado quanto aos riscos, ao cuidado redobrado com a higiene bucal e à necessidade de visitas regulares ao dentista (BROZOSKI et al., 2012; KHAN et al,. 2015; RUGGIERO et al. 2014)

5. CONCLUSÃO

Foi possível concluir que várias particularidades da osteonecrose dos maxilares relacionada a medicamento antirreabsortivo continuam incertas. Entretanto, há um consenso quanto a possibilidade de desenvolvimento de MRONJ em pacientes que fazem uso de bifosfonato durante um procedimento odontológico invasivo. Além disso, antes do cirurgião dentista propor o tratamento de implantes dentários, ele deve levar em consideração a doença sistêmica do paciente, qual é via de administração do bifosfonato, o tempo de uso do medicamento e se é possível a suspensão da terapia com BFs antes da intervenção cirúrgica.

Os estudos mostraram que pacientes que fazem uso há menos de 3 anos de terapia com bifosfonato por via oral, apresentaram sucesso no tratamento com implantes dentários, com suspensão prévia do medicamento e antibioticoterapia profilática e pós operatória. Qualquer alteração na terapia com bifosfonatos deve ser avaliada com o médico do paciente.

Conclui-se que maiores estudos ainda precisam ser realizados para elucidar o melhor tratamento a ser realizado nesses casos, como elaboração de protocolo de atendimento clínico para implantodontia, assim como os pacientes devem ter conhecimento das consequências que o uso da droga pode trazer aos maxilares após procedimentos odontológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ASSOCIATION OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGEONS POSITION PAPER ON BISPHOSPHONATE-Related Osteonecrosis of the Jaws. **J Oral Maxillofac Surg** 2007; 65:369-76.

ATA-ALI J et al: What is the impact of bisphosphonate therapy upon dental implant survival? A systematic review and meta-analysis. **Clin Oral Implants Res** 2016;27:e38-46

BADROS, A. et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. **Journal of Clinical Oncology**, v. 24, n. 6, p. 945-952, 2006.

BEDOGNI, A. et al. Oral bisphosphate-associated osteonecrosis of the jaws after implant surgery: a case report and literature review. **J Oral Maxillofac Surg** 2010 Jul; 68(7):1662-1666.

BROZOSKI, M.A.; TRAINA, A.A.; DEBONI, M.C.; MARQUES, M.M.; HOMEM, M.G. Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonatos. **Revista Brasileira de reumatologia**. v. 52, n.2, p. 260-270, 2012

CARVALHO PSP, SANTOS HF, DUARTE BG, CARVALHO FA, DIAS-RIBEIRO E, ROCHA JF. Principais aspectos da cirurgia bucomaxilofacial no paciente sob terapia com bisfosfonatos. **RFO Universidade de Passo Fundo 2010**;15(2). ISSN 1413-4012.

CARVALHO, Marco Antonio P.; LANNA,Cristina Costa.;BERTOLO,Manoel Barros. **Reumatologia:Diagnostico e Tratamento**.3 ed. Rio de Janeiro:Editora Guanabara,2008.

CHADHA, K.G.; AHMADIEH, A.; KUMAR, S.; SEDGHIZADEH, P.; Osseointegration of dental implants and osteonecrosis of the jaw in patients treated with bisphosphonate therapy: a systematic review. **J Oral Implantol**, v. 3, n.9, p. 510-20, 2013.

CHAVES et al. BIFOSFONATOS E DENOSUMABES: MECANISMOS DE AÇÃO E ALGUMAS IMPLICAÇÕES PARA A IMPLANTODONTIA. **Rev Brasileira multidisciplinar**, v. 21, n 2, p. 66-80, 2018.

COMAS-CALONGE, A.; FIGUEIREDO, R.; GAY-ESCODA, C. Surgical treatment vs. Conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review. **J Clin Exp Dent**, v. 9, n.2, p. e302-7, 2016.

DAMM, D. D.; JONES, D. M. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. **Gen Dent**, v. 61, n. 5, p. 33-38, 2013.

DANIEL GCA, BERNARDI FH. Osteonecrose associada ao uso de bisfosfonato oral e o risco da perda de implante **ImplantNews** v.11, n.2, p. 225-230, 2014.

DIMOPOULOS, M. et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. **Annals of Oncology**, p. mdn554, 2008.

FERREIRA, R.G.G.; BARBOSA, G.F. O uso do exame CTX como instrumento auxiliar na tomada de decisão na intervenção cirúrgica de implantes em pacientes submetidos ao tratamento com bifosfonato. **Full Dent. Sci**, v. 8, n.29, p. 33-37, 2016.

FLEISHER KE, Jolly A, Venkata UDC, Norman RG, Saxena D, Glickiman RS. Osteonecrosis of the jaw onset times are based on the route of bisphosphonate therapy. **J Oral Maxillofac Surg** 2013;71(3):513-9

FONSECA, V.J.; SÁ, B.C.M.; SVERZUT, A.T.; ASPRINO, L.; MORAES, M.; NOIA, C.F. Clinical and epidemiological investigation of dental implant installation in patients using bisphosphonates: retrospective cross-sectional study. **ImplantNewsPerio,** v. 4, n.1, p. 77-83, 2019.

FORTUNA G et al. Multiple myeloma vs. breast cancer patients with bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a comparative analysis of response to treatment and predictors of outcome. **J Oral Pathol Med**. 2012; 41 :222–8.

GAVALDÁ, C.; BAGAN, J.V. Concept, diagnosis and classification of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. A review of the literature. **Med Oral Patol Oral Cir Bucal**, v. 21, n.3, p.e260-70, may 2016.

GHIDINI, G et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: risk factors in patients under biphosphonate versus patients under antiresorptive-antiangiogenic drugs. **Minerva Stomatol,** v. 66, n.4, p. 135-140, aug. 2017.

GRAZIANI F et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. **J Oral Maxillofac Surg** 70:2501–7; 2012

GUIMARÃES J. Colocação de implantes dentários em doentes que fazem tratamento com bifosfonatos. Um procedimento seguro? **Maxillaris**, p. 28-34, jul. 2012.

HOLZINGER, D. et al. Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,** v. 72, n. 10, p. 1937. e1-1937. e8, 2014.

KHAN, A.A et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. **J Bone and Mineral Res** v.30, n.1, p.3-23, jan. 2015.

KHAN, A.A 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**, v. 20, n.1, p. 8-24, jan-mar. 2017.

KIM et al. Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery. 38:6 **DOI 10.1186/s40902-016-0052-6**; 2016.

LAZAROVICI, T. S. et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. **Journal of Oral and Maxillofacial Surgery,** v. 68, n. 9, p. 2241-2247, 2010.

LEITE, G. B. et al. Osteonecrose induzida pelo uso de bisfosfonatos após instalação de implantes dentários-relato de dois casos. **ImplantNews**, p. 771-778, 2015.

MARTINS et al. Osteonecrose dos maxilares associada ao uso de bisfosfonatos: importante complicação do tratamento oncológico. **Revista Brasileira de Hematologia Hemoter.** 2009.

MARX RE, SAWATARI Y, FORTIN M, BROUMAND V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. **J Oral Maxillofac Surg**; 63(11):1567-75. 2005.

MATSUMOTO, A et al. Primary wound closure after tooth extraction for prevention of medication- related osteonecrosis of the jaw in patients under denosumab. **Clinical oral investigations**, v. 21, n. 1, p. 127-134, 2017.

MOZZATI et al. Metal Failure risk estimate safter dental implants placement associated with plasma rich in growth factor-Endoret in osteoporotic woman under bisphosphonate therapy. **J Craniofac Surg**; 26(3):749-755. 2015

PEÇANHA MM, CARVALHO BM, PONTUAL MAB. Osteonecrose mandibular e maxilar em pacientes que fazem uso de bisfosfonatos. **ImplantNews**, v.5, n.6, p. 691-6, nov-dez, 2008.

RIGO RF, GOMES FR, MAYER L. Osteonecrose Perimplantar Relacionada ao Uso de Bisfosfonatos: Revisão de Literatura. **RvAcBO**, 26(1):31-37; 2017.

RUGGIERO SL et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw .**J Oral Maxillofac Surg** 72:1938–56. 2014

SANCHEZ MPR. et al. Implantes osseointegrados em pacientes com doenças do metabolismo ósseo tratadas com bisfosfonatos. **INPerio** 2016;1(1):84-94.

SCOLETTA M, ARDUINO PG, REGGIO L, DALMASSO P, MOZZATI M. Effect of low-level laser irradiation on biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. **Lasers Med Sci** v.25, n.1, p. 101-13, 2010.

SPANOU,A. et al. Management of bisphosphonate - related osteonecrosis of the jaw: a literature review. **Oral diseases**, v. 21, n. 8, p. 927-936, 2015.

TREIGER, Y. et al. Osteonecrose de maxilares relacionada ao uso de medicamentos: considerações em implantodontia. **ImplantNewsPerio**, v. 4, n.1, p. 106-15, 2019.